

Școala doctorală în domeniul Științe medicale

Cu titlu de manuscris

C.Z.U.: 616.853-07-055.2

DUCA Victoria

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

321.05 – NEUROLOGIE CLINICĂ

Teză de doctor în științe medicale

Chișinău, 2024

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

Conducător:

Gavriliuc Mihail,

doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Membrii comisiei de îndrumare:

Lisnic Vitalie,

doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Vovc Victor,

doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Susținerea va avea loc la 07 februarie 2024, ora 14.00 în incinta USMF „Nicolae Testemițanu”, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, biroul 205, în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat, aprobată prin decizia Consiliului Științific al Consorțiului din 05 octombrie 2023 (proces verbal nr. 24).

Componența Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:

Președinte:

Nacu Anatol,

doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Membrii:

Gavriliuc Mihail,

doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Vovc Victor,

doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Odobescu Stela,

doctor habilitat în științe medicale, conferențiar cercetător

Falup-Pecurariu Cristian,

doctor în științe medicale, profesor universitar,

Facultatea de Medicină, Universitatea Transilvania, Brașov, România online

Autor:

Duca Victoria

© DUCA Victoria, 2024

CUPRINSUL

Lista abrevierilor.....	6
Lista tabelelor.....	8
Lista figurilor.....	10
INTRODUCERE.....	12
1. EPILEPSIA LA FEMEILE DE VÂRSTĂ REPRODUCTIVĂ: CLASIFICARE, ASPECTE EPIDEMIOLOGICE, CLINICE, NEUROFIZIOLOGICE ȘI IMAGISTICE ÎN VIZIUNE CONTEMPORANĂ (REVISTA LITERATURII).....	19
1.1. Problema clasificării crizelor epileptice: evoluția conceptelor și principiilor de abordare....	19
1.2. Aspecte epidemiologice generale și particulare ale epilepsiei la femeile de vârstă reproductivă.....	20
1.3. Mecanismele epileptogenezei în viziune contemporană.....	21
1.4. Particularitățile clinice ale epilepsiei la femeile de vârstă reproductivă.....	27
1.4.1. Epilepsia catamenială.....	28
1.4.2. Menopauza și modificări ale modelului de crize.....	30
1.4.3. Particularități de evoluție ale epilepsiei.....	32
1.5. Rolul electroencefalografiei în diagnosticul, monitorizarea și prognosticul epilepsiei la femeile de vârstă reproductivă.....	35
1.6. Rolul imaginerii cerebrale prin rezonanță magnetică în diagnosticul, monitorizarea și prognosticul epilepsiei la femeile de vârstă reproductivă.....	39
2. METODOLOGIA CERCETĂRILOR ȘI A ANALIZEI STATISTICE.....	41
2.1. Design-ul general al cercetărilor.....	41
2.2. Descrierea examenului clinic general și celui neurologic.....	45
2.3. Metodologia investigației prin EEG și RM cerebrală la pacientele din studiu.....	47
2.3.1. Examenul prin electroencefalografie.....	47
2.3.2. Examenul prin rezonanță magnetică cerebrală.....	51
2.4. Analiza statistică descriptivă și inferențială, efectuată în cadrul tezei.....	54
2.5. Analiza statistică multivariată și elaborarea modelelor probabilistice.....	55
3. PREVALENȚE, TENDINȚE ȘI CORELAȚII DINTRE SEMIOLOGIA CLINICĂ, IMAGISTICĂ ȘI ELECTROENCEFALOGRAFICĂ ÎN FUNCȚIE DE VÂRSTA DE DEBUT ȘI EVOLUȚIA ÎN TIMP A CRIZELOR EPILEPTICE LA FEMEILE DE VÂRSTĂ REPRODUCTIVĂ.....	60
3.1. Prevalența tipurilor și subtipurilor de crize epileptice în funcție de categoriile de vârstă și evoluția în timp a maladiei.....	60
3.2. Semiologia clinică a crizelor epileptice la femeile de vârstă reproductivă. Abordarea în funcție de grupurile de vârstă.....	65

3.3. Semiologia clinică a crizelor epileptice la femeile de vârstă reproductivă. Abordarea în funcție de evoluția în timp a maladiei.....	70
3.4. Semiologia electroencefalografică a crizelor epileptice la femeile de vârstă reproductivă...	78
3.5. Semiologia imagistică cerebrală la pacientele de vârstă reproductivă, cu epilepsie.....	82
3.6. Corelații dintre simptomatologia clinică, electroencefalografică și imagistică.....	85
3.6.1. Corelații dintre simptomatologia clinică și cea electroencefalografică.....	85
3.6.2. Corelații dintre simptomatologia clinică și cea imagistică (RM cerebrală).....	91
4. ELABORAREA MODELELOR PREDICTIVE PENTRU REZULTATE RELEVANTE DIN PUNCT DE VEDERE A EVOLUȚIEI CLINICE A EPILEPSIEI LA FEMEILE DE VÂRSTĂ REPRODUCTIVĂ.....	93
4.1. Modelul de predicție a agravării în timp a stării.....	93
4.2. Modelul de predicție a riscului de evoluție spre statusul epileptic.....	99
4.3. Modelul de predicție a dezvoltării rezistenței la medicamentele antiepileptice.....	101
4.4. Modelul de predicție a remisiei stabile a maladiei.....	106
4.5. Modele de predicție, referitoare la pacienții cu epilepsie, descrise în literatură.....	108
CONCLUZII GENERALE.....	118
RECOMANDĂRI PRACTICE	119
REFERINȚE BIBLIOGRAFICE.....	120
Anexa 1. Certificate de inovator.....	133
Anexa 2. Certificate de implementare.....	135
Anexa 3. Clasificarea extinsă a epilepsiilor, conform ILAE 2017.....	139
Anexa 4. Clasificarea crizelor epileptice.....	140
Anexa 5. Chestionarul de studiu prospectiv în cadrul tezei.....	141
Anexa 6. Calendar de evaluare a frecvenței lunare a crizelor epileptice.....	147
Anexa 7. Fișa de examinare a pacientelor cu epilepsie.....	148
Anexa 8. Scala Hamilton de evaluare a depresiei.....	149
LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI A COMUNICĂRILOR ȘTIINȚIFICE LA TEMA TEZEI..	150
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII.....	153
CV-ul AUTORULUI.....	154

LISTA ABREVIERILOR

95CI	– interval de încredere de 95% a mediei
AEPG	– activitate epileptică primar generalizată
AESG	– activitate epileptică secundar generalizată
AIC _(c)	– criteriul de informativitate Akaike (cu corecție)
AMPA	– acid α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic
ANOVA	– analiza varianței (test statistic)
AUC	– aria de sub curbă
CE	– criză epileptică
CEDFCA	– criză epileptică cu debut focal cu conștiența afectată
CEDFCP	– criză epileptică cu debut focal cu conștiență păstrată
CEFBTC	– criză epileptică focală cu generalizare bilaterală tonico-clonică
CEG	– criza epileptică generalizată
CICE	– clasificarea internațională a crizelor epileptice
CSUL	– complex „spike-undă lentă”
CT	– tomografie computerizată
EAC	– epilepsia tip absență a copilăriei
EAJ	– epilepsia tip absență juvenilă
ECG	– electrocardiogramă
EEG	– electroencefalografie
EIG	– epilepsia idiopatică generalizată
ELT	– epilepsie de lob temporal
EMJ	– epilepsia mioclonică juvenilă
ERM	– epilepsia rezistentă la medicamente
FEB	– focar epileptic bilateral
FED(S)	– focar epileptic pe dreapta (pe stânga)
FLAIR	– tehnologie de formare a imaginii „ <i>fluid attenuated inversion recovery</i> ”
FPC	– factori de precipitare a crizelor
GABA	– acid gama-aminobutiric
HV FS	– proba de hiperventilare voluntară și fotostimulare
IFN	– interferon
IL	– interleukină

ILAE	– Liga Internațională Împotriva Epilepsiei (<i>International League Against Epilepsy</i>)
IMSP	– Instituție Medico-Sanitară Publică
KA	– receptor pentru kainat
LCR	– lichid cefalo-rahidian
MAE	– medicație antiepileptică
MAV	– malformație arterio-venoasă
ML	– învățare automată (l. engl. <i>machine learning</i>)
MSE	– moarte subită în epilepsie
MSNE	– moarte subită neașteptată în epilepsie
MVS	– mașină vectorială de sprijin
OR	– rația Odds
PDS	– devieri paroxismale de depolarizare (l. engl. <i>paroxysmal depolarisation shifts</i>)
PPN	– putere predictivă negativă
PPP	– putere predictivă pozitivă
RM	– rezonanță magnetică
ROC	– caracteristicile operatorului-recepționist (l. engl. <i>receiver operator characteristics</i>)
SDC	– instrument de susținere a deciziei clinice
SE	– <i>status epilepticus</i>
SE	– eroare standard
SMT	– tehnologie de reconstituire a imaginii tracturilor nervoase prin metoda „împărțirii și îmbinării” (l. engl. <i>split and merge tractography</i>)
SN	– stres nitrozativ
SO	– stres oxidativ
STIR	– tehnologie de formare a imaginii „ <i>short T1 inversion recovery</i> ”
TDO	– traseu EEG dezorganizat
TO	– traseu EEG organizat
VIF	– factorul de inflație a varianței (test statistic)

LISTA TABELELOR

Tabelul 1.1.	Clasificarea extinsă a crizelor epileptice conform ILAE, 2017.....	20
Tabelul 1.2.	Prevalența epilepsiei în diferite țări și regiuni ale lumii (conform Bell G. <i>et al.</i> (2014), cu modificări și completări.....	21
Tabelul 1.3.	Sinteza caracteristicilor crizelor epileptice în funcție de lob și zona corticală.....	37
Tabelul 1.4.	Compararea simptomatologiei crizelor epileptice, originare în lobul frontal versus temporal (conform Chowdhury F. <i>et al.</i> (2021), cu modificări proprii)....	39
Tabelul 2.1.	Caracteristica generală (întreaga serie și pe loturi) a pacienților înrolate în studiu	42
Tabelul 2.2.	Secvențe obligatorii și opționale ale protocolului HARNESS-MRI (conform Bernasconi și coaut. (2019).....	52
Tabelul 2.3.	Caracteristicile protocolului „the essential six” (Wellmer J., 2013).....	53
Tabelul 2.4.	Relația dintre probabilitate, rația Odds și logaritmul natural al rației Odds (conform Jaccard J., 2001).....	58
Tabelul 3.1.	Tipurile și subtipurile de crize epileptice în funcție de vârsta de debut a maladiei	61
Tabelul 3.2.	Tipurile și subtipurile de crize epileptice în funcție de vizite de monitorizare..	64
Tabelul 3.3.	Factorii declanșatori ai crizelor epileptice în funcție de categoria de vârstă....	61
Tabelul 3.4.	Semnele postictale după crizele epileptice suportate, în funcție de categoria de vârstă.....	68
Tabelul 3.5.	Frecvența înregistrată a crizelor epileptice suportate, în funcție de categoria de vârstă.....	69
Tabelul 3.6.	Durata înregistrată a crizelor epileptice suportate, în funcție de categoria de vârstă.....	70
Tabelul 3.7.	Frecvența înregistrată a crizelor epileptice suportate, în funcție de evoluția în timp a maladiei.....	72
Tabelul 3.8.	Durata crizelor epileptice suportate în funcție de evoluția în timp a maladiei...	73
Tabelul 3.9.	Prevalența simptomelor postictale în funcție de evoluția în timp a maladiei...	74
Tabelul 3.10.	Dinamica structurii factorilor declanșatori ai crizelor epileptice în funcție de evoluția în timp a maladiei.....	76

Tabelul 3.11.	Relația cu somnul a crizelor epileptice în funcție de evoluția maladiei.....	77
Tabelul 3.12.	Relația cu ciclul menstrual a crizelor în funcție de evoluția maladiei.....	77
Tabelul 3.13.	Parametrii EEG care caracterizează debutul crizei epileptice.....	79
Tabelul 3.14.	Leziunile structurale cerebrale pe imagini RM la pacientele cu epilepsie, în funcție de categoria de vârstă.....	80
Tabelul 4.1.	Parametrii regresiei logistice multiple pentru agravarea stării pacientelor cu epilepsie în timp, calculați în baza indicatorilor clinici dovediți a fi relevanți..	94
Tabelul 4.2.	Compararea a două modele de regresie logistică multiplă pentru agravarea stării pacientelor cu epilepsie în timp, calculați în baza indicatorilor clinici cu rație Odds semnificativă.....	95
Tabelul 4.3.	Parametrii regresiei logistice multiple pentru riscul de evoluție spre statutul epileptic la pacientele cu epilepsie, în timp, calculați în baza indicatorilor clinici dovediți a fi relevanți.....	99
Tabelul 4.4.	Parametrii regresiei logistice multiple pentru dezvoltarea, în timp, a rezistenței la medicamentele antiepileptice a pacientelor, calculați în baza indicatorilor clinici, dovediți a fi relevanți.....	101
Tabelul 4.5.	Compararea a două modele de regresie logistică multiplă pentru dezvoltarea, în timp, a rezistenței la medicamentele AE, calculați în baza indicatorilor clinici cu rație Odds semnificativă.....	104
Tabelul 4.6.	Parametrii regresiei logistice multiple pentru remisia stabilă a maladiei, calculați în baza indicatorilor clinici dovediți a fi relevanți.....	106

LISTA FIGURILOR

Figura 1.1.	Imagine de sinteză a semiologiei epilepsiei focale, generate în structurile cerebrale meziale și laterale (conform Chowdhury F. <i>et al.</i> (2021), cu modificări proprii).....	38
Figura 2.1.	Design-ul general al studiului.....	44
Figura 2.2.	Descărcări electrice tip polispike și unde, observate în epilepsia mioclonică juvenilă. Imagine de referință, conform Benbadis S. (2009).....	50
Figura 2.3.	Tiparul activității electrice neuronale în epilepsia de tip absență. Descărcări de undă și vârf dominante anterior, tipice, cu frecvența de 3 Hz. Imagine de referință, conform Benbadis S. (2009).....	50
Figura 3.1.	Histograma vârstei de debut a crizelor epileptice cu linia de regresie lineară.	63
Figura 3.2.	EEG la pacientă din studiu cu activitate epileptică bilaterală și convulsii tonico-clonice. EEG arată un paroxism de descărcare sincronă spontană de unde de tip vârf-undă lentă, poli-vârfuri.....	80
Figura 3.3.	EEG la pacientă din studiu cu crize generalizate tonico-clonice. EEG arată activitate epileptică spontană difuză (descărcări epileptiforme de unde patologice: vârf-undă lentă, poli-vârfuri, unde ascuțite și lente).....	81
Figura 3.4.	Pacienta X din studiu, cu vârsta de 19 ani. Imaginile sagitale T2W și FLAIR sunt cele mai sensibile pentru detectarea leziunilor structurale pe lobul temporal. RM arată o hiperintensitate subtilă a lobului temporal stâng pe T2W1 sagital (săgeată albă).....	83
Figura 3.5.	Imagine RM arată focare mici hiperdense pe lobul temporal în regim FLAIR sagital (săgeată albă) și atrofie convexitală incipientă (aceeași pacientă).....	83
Figura 3.6.	Matricea de corelare a tipului de criză epileptică cu traseul EEG, total și pe loturi (vizita 1).....	86
Figura 3.7.	Matricea de corelare a tipului de criză epileptică cu traseul EEG, total și pe loturi (vizita 2).....	88
Figura 3.8.	Matricea de corelare a tipului de criză epileptică cu traseul EEG, total și pe loturi (vizita 3).....	89

Figura 3.9.	Matricea de corelare a tipului de criză epileptică cu traseul EEG, total și pe loturi (vizita 4).....	90
Figura 3.10.	Matricea de corelare a semnelor clinice ale epilepsiei cu manifestările RM cerebrală, total și pe loturi (vizitele 1-2).....	91
Figura 3.11.	Matricea de corelare a semnelor clinice ale epilepsiei cu manifestările RM cerebrală, total și pe loturi (vizitele 3-4).....	92
Figura 4.1.	Parametrii modelelor probabilistice de prognozare a înrăutățirii stării pacientelor în timp, bazat pe parametrii identificați a fi cei mai relevanți dintr-o listă prestabilită (renunțarea la tratamentul antiepileptic, criză epileptică de peste 6 min. și confuzie postictală).....	98
Figura 4.2.	Parametrii modelului probabilistic de prognozare a riscului de evoluție spre status epileptic, bazat pe parametrii identificați a fi cei mai relevanți dintr-o listă prestabilită (starea de depresie, anormalitate structurală pe imaginea RM, renunțarea la tratamentul antiepileptic, confuzie postictală).....	100
Figura 4.3.	Curba ROC a cazurilor de epilepsie rezistentă la medicamentele antiepileptice, în funcție de numărul anual de crize epileptice înregistrate....	102
Figura 4.4.	Probabilitatea dezvoltării rezistenței în timp la medicamentele antiepileptice în funcție de numărul anual al crizelor epileptice înregistrate..	103
Figura 4.5.	Parametrii modelelor probabilistice <i>rez_1</i> și <i>rez_2</i> de prognozare a rezistenței la medicamentele antiepileptice în timp, bazat pe variabilele din tabelul 4.5.....	105
Figura 4.6.	Parametrii modelului probabilistic de prognozare a remisiei de durată a maladiei, bazat pe parametrii identificați a fi cei mai relevanți (absența depresiei, lipsa semnelor pe RM, debutul crizelor la o vârstă mai mare de 10 ani).....	107

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei abordate

Epilepsia continuă a fi una dintre problemele importante de sănătate publică, indiferent de vârstă, gen, rasă, etnie etc. În pofida succeselor din domeniul epileptologiei, incidența și prevalența epilepsiei rămân înalte [1, 10, 11, 12]. Conform Ligii Internaționale Împotriva Epilepsiei (ILAE – *International League Against Epilepsy*), aproximativ 65 milioane de persoane de pe glob sunt diagnosticate cu epilepsie [1]. Mai mult de 7 milioane de persoane cu epilepsie locuiesc permanent în Europa, iar 15 milioane de europeni vor face o criză epileptică [CE] la un anumit moment din viață [14]. Studiile europene au evidențiat o rată anuală a incidenței cuprinsă între 43-47 la 100.000 locuitori în toate categoriile de vârstă, iar prevalența estimată în țările dezvoltate în jur de 5,8 (ILAE) [10]. În țările cu venituri mari, incidența epilepsiei s-ar echivala cu 49 de cazuri la 100.000 de persoane în fiecare an. În țările cu venituri mici și medii, această cifră poate ajunge până la 139 la 100.000 [datele OMS, 2023].

Conform Protocolului Clinic Național „*Epilepsia la adult*”, incidența epilepsiei în Republica Moldova, în anul 2015, a fost 19 la 100.000 locuitori, iar prevalența este de 16 cazuri la 1000 de locuitori [18]. Referitor la femeile cu epilepsie, în SUA, peste 1 milion de femei, indiferent de vârstă, sunt luate la evidență cu epilepsie (cazuri reale ar putea fi mult mai numeroase, deoarece multe dintre ele nu declară boala). În Republica Moldova, în conformitate cu datele Biroului Național de Statistică, suferă de epilepsie aproximativ 60.000 de persoane, dintre care, 13.500-15.000 sunt femei de vârstă reproductivă [17]. După cum a menționat Harden C. și colab. (2003), epidemiologia epilepsiei la femei este la fel de dinamică ca și boala în sine și este recomandată efectuarea în continuare a studiilor în domeniu, ținând cont de caracteristicile perioadei fertile a femeilor, nivelul de stigmatizare și tendința acestora de a nu declara boala [20, 21, 22, 23].

Structura crizelor epileptice, evoluția și prognosticul bolii la femeile de vârstă reproductivă sunt insuficient studiate. Nu se cunoaște, deocamdată, dacă există diferențe între tipurile de crize de debut, în funcție de diferite categorii de vârstă la femei și care ar fi importanța spectrului de crize în evoluția și prognosticul epilepsiei la femei. Tipul crizelor epileptice, frecvența și durata lor determină gradul de severitate a bolii [61, 70].

Definiția crizei epileptice, elaborată de Fisher R. și colab. (2005), spune că o criză de epilepsie este definită conceptual ca: „*o apariție tranzitorie de semne și/sau simptome din cauza activității neuronale excesive sau sincrone anormale în creier*” [3, 4]. Epilepsia a fost definită, conceptual, tot în anul 2005, ca fiind o tulburare a creierului, caracterizată printr-o predispoziție durabilă de a genera crize epileptice. Această definiție a fost, de obicei, aplicată în practică atunci când se manifestau două crize neprovocate la interval de 24 de ore.

Liga Internațională Împotriva Epilepsiei (ILAE) a acceptat recomandările unui grup de lucru, care modifică definiția practică pentru circumstanțe speciale și care nu îndeplinesc cele două criterii de crize neprovocate. Definițiile conceptuale pot fi transpuse în scopuri specifice în definiții operaționale (practice). Spre deosebire de definiția epilepsiei, care a fost actualizată în 2014, definiția crizei epileptice nu fusese actualizată către anul 2014. Definiția unei crize epileptice a fost actualizată, cel mai recent, de ILAE în 2005 (Fisher și colab., 2005) și nu a fost schimbată în 2014, când definiția epilepsiei a fost actualizată (Fisher și colab., 2014). Așadar, epilepsia, ca și definiție operațională, este considerată a fi o boală a creierului, dacă corespunde oricare dintre următoarele afecțiuni: (1) cel puțin două crize neprovocate (sau reflexe), care apar la >24 de ore; (2) o criză neprovocată (sau reflexă) și o probabilitate de crize ulterioare, similară cu riscul general de recurență (cel puțin 60%) după două crize neprovocate, care au loc în următorii 10 ani; (3) diagnosticul unui sindrom de epilepsie.

Din însăși definiția crizei epileptice reiese că documentarea semiologiei ei, ca și eveniment, precum și clasificarea ei în unul dintre tipuri stă la baza diagnosticului de epilepsie. Diagnosticul clinic al crizei epileptice este important de a fi stabilit cu acuratețe, deoarece acesta va determina, în mare parte, evoluția bolii în urma tratamentului prescris. Un rol deosebit, în acest sens, îl are examenul clinic general și examenului neurologic. Diagnosticul diferențial al crizelor epileptice și nonepileptice se bazează fundamental pe antecedente, descrieri fenomenologice detaliate, inclusiv, de la martori și date EEG, care confirmă sau infirmă prezența *pattern*-urilor de unde patologice epileptice [25]. Spre deosebire de agendele electronice de colectare a informației cu privire la criză, înzestrate cu mai multe opțiuni avansate, jurnalele tradiționale de monitorizare a crizelor sunt mult mai ieftine și sunt accesibile în Republica Moldova (deocamdată, în țară nu sunt implementate agendele electronice sau cele on-line) [84]. Semnele și simptomele descrise trebuie să corespundă definiției crizei epileptice, elaborate de Fisher R. și colab. în 2005. Importanța EEG în diagnosticul și caracterizarea focarului epileptic cerebral, în monitorizarea dinamicii și metamorfozării substratului electric cerebral patologic este unanim recunoscută [79, 167-170].

Clasificarea ILAE a epilepsiilor din 2017 a definit trei niveluri de diagnostic: tipul de crize, forma de epilepsie și a sindroamelor epileptice (2021) [5, 6, 7]. Astfel, la primul nivel se determină tipul crizei epileptice (cu debut focal, generalizată, necunoscută); la nivelul doi – forma epilepsiei (focală, generalizată, combinată generalizată și focală, necunoscută); nivelul trei va fi prezent, dacă diagnosticul sindromului epileptic va fi posibil prin respectarea complexității criteriilor de diagnostic: tipul CE, EEG, RM etc. Clasificarea sindroamelor epileptice, oficial acceptată de ILAE, a fost elaborată în 2021 de către grupul operativ pentru Nosologii și Definiții 2017-2021 (l. engl. *The 2017-2021 Nosology and Definitions Task Force*) [7].

Noua clasificare include etiologia de-a lungul fiecărei etape, subliniind necesitatea de a lua în considerare etiologia la fiecare etapă de diagnostic, deoarece adesea are implicații semnificative de tratament. În funcție de etiologie, epilepsia este împărțită în șase subgrupe (structurală, genetică, infecțioasă, metabolică, imună, necunoscută), selectate din cauza potențialelor consecințe terapeutice. Este introdusă o nouă terminologie, precum și entitatea nozologică „encefalopatia epileptică” [6, 7].

Ca urmare a cercetării particularităților metabolismului hormonal al femeilor cu epilepsie și a perioadei de fertilitate ale acestora, care includ perioada precoce (de la menarhă și până la 25 ani), cea activă (de la 25 la 35 de ani) și tardivă (de la 35 de ani și până la menopauză), a fost stabilită forma de epilepsie specifică femeilor, numită epilepsie catamenială. Crizele epileptice catameniale, asociate cu ciclul menstrual, corelează cu schimbările hormonale și influențează excitabilitatea neuronală cerebrală. Incidența raportată a epilepsiei catameniale este foarte diferită, în funcție de definițiile, criteriile și metodologiile aplicate, și se estimează a fi de 12-78% [96, 97, 98].

Studiind 184 de femei cu epilepsie de lob temporal, refractară, Herzog A. și colab. (2008) descriu trei tipuri ale epilepsiei catameniale: tipul C1, perimenstruală – o creștere a crizelor zilnice în timpul fazei menstruale (de la ziua -3 până la ziua +3); tipul C2 – faza periovulatorie, unde frecvența crizelor crește progresiv în faza ovulatorie (zilele 10-13) și tipul C3, luteală – atunci când ciclul menstrual are o fază luteală inadecvată, frecvența și intensitatea crizelor e mai mare în zilele 10-13 ale ciclului (sau, corespunzător fazelor perimenstruală, periovulatorie și luteală) [96].

Epilepsia Idiopatică Generalizată (EIG) se referă, în mod specific, la sindroamele epileptice, precum *epilepsia mioclonică juvenilă* (EMJ), *epilepsia tip absență juvenilă* (EAJ), *epilepsia tip absență a copilăriei* (EAC), precum și la crizele tonico-clonice generalizate. Tipurile enumerate se consideră, de unii autori, ca fiind cu o prevalență relativ sporită la femei. În această ordine de idei, McWilliam M. (2022) susține că EIG și EAC ar fi de 2-5 ori mai frecventă la fete decât la băieți și EMJ de 1,5 ori mai frecventă la fete decât la băieți [9].

Pot fi evidențiate trei aspecte importante, care conturează direcțiile de cercetare din cadrul lucrării: (a) problema prevalenței, semiologiei clinice, electroencefalografice (EEG) și imagistice a epilepsiei la femeile de vârstă reproductivă, cu luarea în considerație a vârstei de debut a maladiei și a evoluției ei în timp (*follow-up* de 5 ani de zile); (b) identificarea și descrierea (parametrizarea) unor corelații dintre tabloul semiologic, descrierile EEG sau RM cerebrală, cu posibilitatea de a le utiliza în ghidarea diagnosticului exact și adaptării tratamentului antiepileptic; (3) încercarea de a găsi un răspuns privind scenariile posibile de evoluție a bolii (de ex., agravare, remisie, rezistență la antiepileptice, riscul de status epileptic), de preferință – obiectiv, bazat pe indicatori observabili simpli, reproductibili, care pot fi incluși într-un model matematic de estimare a probabilității. Se consideră că aceste aspecte, dacă ar fi cunoscute, ar ameliora semnificativ calitatea vieții pacienților.

Scopul și obiectivele generale ale tezei

Scopul lucrării

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

Obiectivele cercetării

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

Ipoteza de cercetare

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

Metodologia generală a cercetării

Studiul din cadrul tezei a fost unul prospectiv-retrospectiv, de cohortă, descriptiv-analitic, cu aprobarea protocolului de cercetare de către Comitetul de Etică a Cercetării (proces verbal nr. 55 din 03.06.2016). Datele au fost colectate timp de 5 ani (vizita primară și cele 3 vizite concludive anuale de monitorizare ale pacienților, examinările neurofiziologice și neuroimagistice) în Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”, Spitalul de Stat al Republicii Moldova și Instituția Medicală Privată „Excellence”. După numerizarea datelor primare, baza de date a fost importată în softul de analiză statistică *GraphPad Prism*, v. 9 de încercare (*Graph Pad Software*, Boston, SUA). Datele au fost analizate atât prin prisma categoriilor vârstei de debut a maladiei (3 loturi, lotul 1 – 0-11 ani; lotul 2 – 12-18 ani; lotul 3 – 19-49 de ani), cât și prin prisma evoluției în timp a maladiei (vizitele 1-4). Din aceste perspective, au fost caracterizate particularitățile clinice, electrofiziologice și imagistice ale epilepsiei, acestea fiind caracterizate prin prisma testului Fisher sau Mantel-Haenszel extins. După generalizarea rezultatelor și obținerea caracteristicilor generale, a fost efectuată analiza corelațională (testul *r Pearson*); analiza dată a permis identificarea celor date, care corespund unui grad de corelare clinico-neurofiziologic și clinico-imagistic semnificativ din punct de vedere statistic, din care au

fost selectate corelările semnificative importante din punct de vedere clinic. Rezultatele obținute au permis argumentarea, elaborarea și caracterizarea unor modele probabilistice pentru 4 rezultate importante din punct de vedere clinic (agravarea în timp a stării, riscul evoluției spre statusul epileptic, dezvoltarea rezistenței la medicamentele antiepileptice, remisia stabilă a maladiei). Selectarea parametrilor clinici, electroencefalografici și imagistici, care au intrat în formula de calcul a probabilității s-a bazat pe analiza multivariată, testarea pentru multicolinearitate (calcularea factorului de inflație a varianței) și a aportului adus de fiecare parametru din formulă prin intermediul criteriului de informativitate Akaike. Performanța modelelor predictive elaborate a fost exprimată prin aria de sub curba ROC, a puterii prognostice pozitive și celei negative. În baza rezultatelor obținute, s-au elaborat recomandările practice.

Noutatea și originalitatea științifică

Au fost caracterizate, în premieră, tiparele de evoluție în timp, precum și interrelațiile dintre parametrii clinici, neurofiziologici și imagistici la femeile de vârstă reproductivă, diagnosticate cu epilepsie, în funcție de vârsta de debut a maladiei. S-a constatat că există mai multe corelări statistice semnificative dintre parametrii clinici, neurofiziologici și imagistici, însă o importanță clinică reală o au doar unele dintre ele. De asemenea, în baza rezultatelor propriilor cercetări, a fost posibilă elaborarea, în premieră, a unor modele matematice, care pot prognoza cu acuratețe agravarea în timp a stării, riscul evoluției spre statusul epileptic, dezvoltarea rezistenței la medicamentele antiepileptice și remisia stabilă a maladiei la pacientele de vârstă reproductivă cu epilepsie.

Problema științifică importantă soluționată în teză

Au fost identificate particularitățile evoluției în timp a caracteristicilor clinice, neurofiziologice și imagistice, precum și interrelațiile dintre ele la pacientele de vârstă reproductivă cu epilepsie, fapt ce a făcut posibilă elaborarea unor modele matematice predictive pentru 4 evenimente importante – agravarea în timp a stării, riscul evoluției spre statusul epileptic, dezvoltarea rezistenței la medicamentele antiepileptice și remisia stabilă a maladiei la pacientele de vârstă reproductivă cu epilepsie.

Semnificația teoretică

Lucrarea oferă o metodologie elaborată, adaptată, de investigare clinico-instrumentală, documentare și monitorizare în timp a pacientelor de vârstă reproductivă cu epilepsie, care permite identificarea particularităților clinice, neurofiziologice și imagistice în timp, în funcție de vârsta de debut a maladiei. De asemenea, lucrarea oferă suportul teoretic și metodologic al elaborării și aplicării modelelor matematice predictive pentru 4 evenimente importante – agravarea în timp a stării, riscul evoluției spre statusul epileptic, dezvoltarea rezistenței la medicamentele antiepileptice și remisia stabilă a maladiei la pacientele de vârstă reproductivă cu epilepsie.

Valoarea aplicativă a lucrării

Rezultatele cercetării oferă soluții practice simple pentru medicii neurologi în evaluarea și stratificarea riscurilor, monitorizarea pacientelor de vârstă reproductivă cu epilepsie. Au fost

identificate corelațiile semnificative dintre parametrii clinici, neurofiziologici și imagistici, precum și leziunile cerebrale cu potențial epileptogen, identificabile la examenul prin RM. Modelele matematice elaborate fac posibilă prognozarea cu o acuratețe net superioară metodelor existente, a 4 evenimente importante (agravarea în timp a stării, riscul evoluției spre statusul epileptic, dezvoltarea rezistenței la medicamentele antiepileptice și remisia stabilă a maladiei la paciențele de vârstă reproductivă cu epilepsie).

Implementarea rezultatelor

Rezultatele cercetărilor au fost implementate în practica clinică curentă (parte componentă a protocolul clinic instituțional, procedura operațională standardizată a locului de lucru) în Secția de Neurologie a Spitalului de Stat, Chișinău, Republica Moldova.

Aprobarea rezultatelor

Rezultatele studiului au fost prezentate și discutate în cadrul următoarelor foruri științifice naționale și internaționale: Congresul al 3-lea al Academiei Europene de Neurologie (24-27 iunie 2017), Olanda, Amsterdam; Congresul consacrat Aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova; Congresul Mondial de Neurologie, ediția XXIV din 2019 (27-31 octombrie, 2019), Dubai, Emiratele Arabe Unite; Congresul tinerilor cercetători „MedEspera” (3-5 mai, 2018), Chișinău, Republica Moldova; Conferința „Zilele Universității USMF Nicolae Testemițanu”, secțiunea nr. 8 „Probleme actuale ale neurologiei și neurochirurgiei” (19 octombrie 2017), Chișinău, Republica Moldova; Conferința „Zilele Universității USMF Nicolae Testemițanu”, secțiunea nr. 8 „Probleme actuale ale neurologiei și neurochirurgiei” (20 octombrie 2016), Chișinău, Republica Moldova; Congresul al IV-ea al Academiei Europene de Neurologie (16-19 iunie 2018), Lisabona, Portugalia; Conferința Asociației Europene de Stroke, ediția 4 (16-18 mai, 2018), Goteborg, Suedia; Congresul European de Epileptologie, ediția 13 (26-30 august 2018), Viena, Austria; Congresul Academiei Europene de Neurologie, ediția V, (iunie 2019), Oslo, Norvegia.

Publicații la tema tezei

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

Volumul și structura tezei

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

Cuvinte-cheie

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

Rezumatul tezei

În compartimentul **Introducere** este abordată actualitatea și importanța temei de cercetare, conceptele contemporane referitoare la epilepsie. S-a pus accent pe aspectele mai puțin studiate din domeniu – descrierea clinică, neurofiziologică, imagistică a epilepsiei la femeile de vârstă reproductivă. Sunt descrise scopul și obiectivele tezei, ipoteza de cercetare, metodologia de cercetare aplicată, noutatea și originalitatea științifică a rezultatelor obținute, importanța teoretică și practică, implementarea rezultatelor științifice, aprobarea rezultatelor.

În **Capitolul 1** se prezintă, sub formă de sinteză, datele din literatura autohtonă și străină, referitoare la problema de cercetare.

Capitolul 2 prezintă design-ul cercetării, criteriile de înrolare și cele de excludere ale pacienților din studiu. Este descris detaliat examenul clinic general și cel neurologic, menționată importanța metodologică de clasificare a crizelor epileptice. Este prezentată metodologia efectuării EEG, cu caracterizarea criteriilor de apreciere a activității electrice cerebrale anormale și RM cerebrală, cu prezentarea secvențelor obligatorii și opționale ale protocolului imagistic RM cerebrală. O secțiune separată este dedicată analizei statistice a datelor. Este descris în detaliu metodologia analizei multivariate și pașii elaborării modelelor probabilistice predictive.

Capitolul 3 descrie prevalențele unor tipuri și subtipuri de crize epileptice, întâlnite la pacientele înrolate în studiu, în funcție de categoriile de vârstă de debut a maladiei și în funcție de evoluția în timp a maladiei. În mod similar, au fost descriși factorii declanșatori, semnele postictale, frecvența și durata înregistrată a crizelor, relația cu somnul și ciclul menstrual. Au fost conturate, astfel, legități generale ale tabloului clinic a epilepsiei la femeile de vârstă reproductivă. În mod similar, au fost caracterizate examinările EEG și imaginile obținute prin RM cerebrală. Ulterior, a fost prezentată și interpretată matricea corelării clinico-imagistice și clinico-neurofiziologice, cu selectarea asocierilor de semne și simptome, importante din punct de vedere clinic.

Capitolul 4 prezintă modelele predictive elaborate pentru cele 4 evenimente importante (agravarea în timp a stării, riscul evoluției spre statusul epileptic, dezvoltarea rezistenței la medicamentele antiepileptice și remisia stabilă a maladiei la pacientele de vârstă reproductivă cu epilepsie). Pentru fiecare model elaborat, sunt redați parametrii regresiei logistice multiple pentru fiecare variabilă inclusă în model. Performanța modelelor elaborate a fost exprimată prin aria de sub curba ROC, puterea predictivă pozitivă și cea negativă. Capitolul se încheie cu o sinteză comparativă a rezultatelor obținute.

În **Concluzii generale și Recomandări practice** sunt prezentate constatările și concluziile de bază ale cercetării, sunt formulate recomandările principale privind aplicarea modelelor predictive elaborate.

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

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

Epilepsia reprezintă, în continuare, o problemă importantă de sănătate publică. Aproximativ 1/3 dintre persoanele cu epilepsie continuă să aibă crize, în pofida tratamentului antiepileptic. În consecință, persistă riscul considerabil pentru disfuncții psihosociale, cognitive și sporirea morbidității generale [1]. Epilepsia este o boală neurologică cronică, complexă și dinamică, care apare indiferent de rasă, etnie, gen, vârstă, stare socială etc. Definiția epilepsiei, după cum a fost menționat în capitolul I, a fost modificată de multe ori în timp, cu scopul de a elucida cât mai exact esența complexă a bolii, pentru formularea unui diagnostic clinic cât mai corect și cu perspectivă curativă. Astfel, definiția conceptuală a epilepsiei din 2005 stabilește că acesta este o tulburare, iar ultima definiție operațională în vigoare, elaborată de Liga Internațională Împotriva Epilepsiei (ILAE) în anul 2014, cu amendamente ulterioare, definește epilepsia ca boală care include 3 criterii de diagnostic, enumerate anterior [2-7].

Definiția unei crize epileptice, elaborată de ILAE, editată, ulterior, de Fisher și colab. în anii 2005, 2014, este prezența tranzitorie a semnelor și/sau simptomelor determinate de activitatea neuronală anormală, excesivă sau sincronă în creier [3-6]. Ultima actualizare a clasificării și definiției sindroamelor epileptice a fost efectuată de ILAE în anul 2021 (tabelul 1.1) [7].

În ultimii 26 de ani, clasificarea crizelor epileptice (1981, New Delhi) și epilepsiei (1989, New Delhi) a trecut prin mai multe modificări. O modalitate de a obține o perspectivă asupra clasificărilor este de a înțelege mecanismele potențiale și rămânerea la componentele de bază: eveniment de criză, epileptogeneză, stare de recurență care definesc, de fapt, epilepsia în sine [8].

În contrast, înțelegerea crizelor în creierul unei persoane cu epilepsie este mult mai dificilă deoarece crizele sunt de obicei suprapuse unui creier afectat [8]. După cum a menționat I. Scheffer în 2017, în practica clinică, unde informațiile sunt, adesea, limitate, simplitatea clasificării este esențială [8].

Clasificarea extinsă a crizelor epileptice ILAE 2017 este prezentată în tabelul 1.1. Clasificarea nouă nu prevede vreo specificare referitoare la epilepsia la femei, din motiv că nu ar exista particularități, cu excepția epilepsiei catameniale. Această formă de epilepsie se prezintă cu date caracteristice obscure, și în același timp, în literatură sunt descrise cazuri anecdotice de status epileptic catamenial [111].

Tabelul 1.1. Clasificarea extinsă a crizelor epileptice conform ILAE, 2017.

Crize focale		Crize generalizate	Crize necunoscute
cu conștiența păstrată	cu conștiența afectată		
Crize motorii		Crize motorii	Crize motorii
▪ Automatisme ▪ Atonice (fără a specifica starea de conștiență) ▪ Clonice ▪ Spasme epileptice (fără a specifica starea de conștiență) ▪ Hipekinetice ▪ Mioclonice ▪ Tonice		▪ Tonico-clonice ▪ Clonice ▪ Tonice ▪ Mioclonice ▪ Mioclonic tonico-clonice ▪ Mioclonic atonice ▪ Spasme epileptice	▪ Tonico-clonice ▪ Spasme epileptice
Non-motorii		Non-motorii (absențe)	Non-motorii
▪ Autonome ▪ Conservarea comportamentului ▪ Cognitive ▪ Emoționale ▪ Senzoriale		▪ Tipice ▪ Atipice ▪ Mioclonice ▪ Cu mioclonia pleoapelor	▪ Conservarea comportamentului
Focale bilaterale tonico-clonice			Crize neclasabile
			▪ Din cauza informațiilor insuficiente sau incapacității de a le plasa în alte categorii

Notă: Text tradus. Fisher S., Cross J. *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) 4: 522-530.

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

Epilepsia este o maladie destul de răspândită (locul 3 după accidentul vascular cerebral și maladia Alzheimer) în populația generală, afectând 1-3% din persoane [10-12]. O prevalență reală a epilepsiei este necunoscută și, practic, imposibil, de estimat. O incidență aproximativă, comparativă, a epilepsiei în țările din regiune este prezentată în tabelul 1.2.

În Republica Moldova, în conformitate cu datele Biroului Național de Statistică, 60.000 de persoane sunt diagnosticate cu epilepsie, dintre care 13.500-15.000 sunt femei [17]. Prevalența epilepsiei în RM a constituit 16-19 persoane la 1000 populație (2015) [18]. Forsgren L. și colab. (2005) au constatat, că în grupuri populaționale selectate, prevalența poate fi mai mare [10].

Datele epidemiologice referitoare la raportul pe sexe sunt destul de contradictorii [19]. În medie, incidența constituie la bărbați 44-49 cazuri noi pe an / 100.000 populație/an, iar la femei – 41 cazuri noi pe an / 100.000 an. Prevalența epilepsiei la femei este estimată la 6,0-6,5 / 1000 persoane [20, 21]. Această diferență ar fi atribuită expunerii mai mult a bărbaților la factorii de risc pentru epilepsia posttraumatică și crizele simptomatice acute [19].

**Tabelul 1.2. Prevalența epilepsiei în diferite țări și regiuni ale lumii.
(conform Bell G. et al., 2014 [13], cu modificări și completări [14-18]).**

Țara	Prevalența brută la 1000 de locuitori	Prevalența calculată pe întreaga speranță de viață (LTE) la 1000 locuitori	Proporția dintre prevalența brută față de cea LTE, %
Guam	2,3	3,4	67
Marea Britanie	4,5 5,3	7,3-17,6	31,4-62
SUA	5,1-15,9	5,9-30,1	65-86
Finlanda	6,3	7,0	90
Sicilia	2,7-3,3	3,2-4,5	73-84
Taiwan	2,7	3,8	71
Norvegia	6,7	22,9	29
Brazilia	5,1-13,3	16,3-18,6	31-72
Turcia	8,5	12,3	69
China	3,7	4,5	83
România	6,4	-	-
Republica Moldova	14,2-19,0	-	-
Ucraina	26,4	-	-
Federația Rusă	22	-	-
Media UE	8,2	-	-

Pe de altă parte, epilepsia idiopatică generalizată, care poate reprezenta aproximativ 15-20% din toate formele de epilepsie, este mai frecventă în rândul femeilor. Unele sindroame epileptice cum ar fi Epilepsia Temporală Mesială, care are la bază scleroza temporală, pot să difere între sexe, cu aure izolate mai frecvente la femei, însă cu crize tonico-clonice mai dese la bărbați [19, 23, 24].

1.3. Mecanismele epileptogenezei în viziune contemporană

Baza fundamentală în apariția CE este reprezentată de mecanismul de declanșare a dezechilibrului dintre excitația și inhibiția cerebrală, care se produce prin diferite modalități [8, 25]. La un nivel fundamental funcția sistemului nervos se percepe ca rezultatul activității unui mediu de ioni, cu gradienti chimici și electrici variați, care crează setarea pentru activitatea electrică. Menținerea mediului ionic la un nivel constant este una din cerințele esențiale pentru activitatea fiziologică a sistemului nervos [26].

Un rol important în reglarea concentrației ionice aparține canalelor membranare ionice ligand-dependente și voltaj-dependente, cărora li se atribuie funcția de substrat important al epileptogenezei. Canalele de Ca^{++} voltaj dependente sunt implicate în eliberarea neuro-transmițătorilor responsabili de menținerea fazei de depolarizare prin mecanismul depolarizării prin deviere paroxistică (l. engl. *paroxysmal depolarisation shifts*, PDS) și generarea crizelor

absențe. Aceste canale constituie, de asemenea, substratul genetic al crizelor tonico-clonice generalizate [26, 27]. Canalele voltaj-dependente de potasiu sunt implicate în același mecanism PDS, dar formează substratul genetic al epilepsiei neonatale benigne. Canalele de sodiu voltaj-dependente stau la baza epilepsiei generalizate cu crize febrile [27, 28].

Canalele de sodiu ale receptorilor de glutamat AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) și KA (kainat receptors) au fost propuse ca substrat al epilepsiei juvenile de tip absență și sunt ținta de acțiune a mai multor medicamente antiepileptice. Canalele de Ca^{++} ale receptorului NMDA (de glutamat) sunt implicate în menținerea fazei de depolarizare în cadrul fenomenului PDS și activitatea ictală după *kindling* [29, 30]. Referitor la canalele de Clor ale receptorului GABA-A, care sunt responsabile de hiperpolarizarea rapidă în cadrul PDS, sunt implicate în procesul epileptogenic declanșat de *kindling* și reprezintă substratul sindromului Angelman [27, 31, 32].

Alterarea pompelor plasmatiche, cum este $\text{Na}^{++}\text{-K}^{+}$ ATP-aza, care mențin gradientele electrochimice, facilitează activitatea ictală, lucru constatat în modele experimentale [32]. Adicional rolului pompelor, glia asigură un control asupra concentrației ionice extracelulare, având un rol important în reglarea activității ictale [31, 33, 34, 35].

Un alt factor important în controlul echilibrului dintre excitație și inhibiție este transmisia sinaptică [35]. Sunt identificate mecanismele moleculare ale transmisiei sinaptice și s-a constatat că, practic, orice alterare a procesului de transmisie poate conduce la criză. Transmisia glutamatergică și GABA-ergică are un rol crucial în formarea focarului epileptogen [35]. Desensibilizarea receptorilor de glutamat și GABA poate reduce efectele epileptogene, în anumite condiții. Transmisia GABA-ergică poate conduce și la depolarizare, în cazul în care are loc alterarea gradientului responsabil de fluxul de ioni de clor al receptorului GABA. Rolul altor transportori ai ionului de clor rămâne, deocamdată, neclară. Unul dintre transportorii clorului, numit NKCC1, poate declanșa susceptibilitatea convulsiilor precoce [27, 36, 37].

Relația dintre sistemele GABA-ergice și glutamate-ergice în anumite situații ia un aspect paradoxal – stimularea glutamate-ergică, traditional excitatoare, poate amplifica inhibiția, iar stimularea GABA-ergică va facilita fenomenul de excitație [37].

Sincronizarea depolarizărilor neuronale este la fel de importantă ca și activitatea ionică în declanșarea activității epileptice. Descărcările excesive solitare nu declanșează, de obicei, o criză epileptică. Sincronizarea rețelei neuronale este obligatorie pentru declanșarea unei crize, care poate avea loc prin mai multe mecanisme. În 1964, Matsumoto și Ajmone-Marsan au demonstrat că undele electroencefalografice colectate de pe suprafața cortexului în perioada ictală corespund cu momentul derulării fluctuațiilor depolarizante paroxistice (l. engl. *paroxysmal depolarization shifts, PDS*) din celule piramidale corticale [34], unde sincronizarea

descărcărilor neuronale este mediată glutamatergic [35]. Joncțiunile strânse (l. engl. *gap junctions*), prezente în rețeaua neuronilor corticali, participă în mecanismul de sincronizare al depolarizărilor neuronale. Ele favorizează trecerea fluxului de curent pe o cale cu o rezistență mai mică de la o celulă la alta, astfel încât neuronii interconectați rapid și eficient sincronizează [30]. Un alt mecanism de sincronizare, aparent paradoxal, este inhibiția GABA-ergică a neuronilor piramidali de către neuronii intercalari, numiți „*basket cell*”. Descărcarea unui singur interneuron „*basket cell*” poate hiperpolariza sincron o întreagă populație de neuroni piramidali. Și, deoarece hiperpolarizarea reduce curenții voltaj-dependenți, neuronii piramidali devin activi și se pot depolariza în mod sincron [37, 38].

Într-un creier afectat de epilepsie au loc fenomene neuroplastice asociate cu o reorganizare sinaptică cerebrală [39, 40]. Colaterale axonilor neuronilor excitatorii (de regulă, glutamate-ergici) devin mai numeroase. În modele de epilepsie pe animale și în epilepsia de lob temporal (ELT) farmacorezistentă, colateralele formate *de novo* ale axonilor celulelor granulare se extind pe o oarecare distanță și formează sinapse cu dendriții celulelor granulare a unor lamine noi. Colateralele noi fortifică circuitele excitatorii recurente – fenomen vizualizat la microscopia electronică. Și circuitele inhibitorii se pot modifica similar celor excitatorii [41]. De menționat, într-un creier neepileptic nu apar circuite și conexiuni sinaptice excitatorii noi [41, 44, 45].

Reorganizarea sinaptică cerebrală amplifică sincronizarea neuronală și poate să conserveze focarele epileptogene, contribuind sau menținând riscul de apoptoză, sau dimpotrivă, conservează circuitele inhibitorii cerebrale, contribuind, astfel, la neuroprotecție. Aparent, neuroplasticitatea este un proces adaptativ și compensator, fiind un răspuns la afectarea cerebrală [37, 39, 41, 43, 44, 45].

Abia recent, rolul stresului oxidativ în epilepsie a început să fie recunoscut. Stresul oxidativ (SO) și nitrozativ (SN) sunt privite ca posibile mecanisme în patogeneza epilepsiei [46]. SO este o consecință a dereglării echilibrului dintre substanțele prooxidante (radicalii liberi – specii reactive de oxigen) și cele antioxidante. Stresul nitrozativ este sinergic stresului oxidativ și e bazat pe specii reactive de azot (în special, oxidul nitric și superoxidul de azot). Radicalii liberi au un anumit rol în reglarea funcțiilor biologice, leziunilor cerebrale și în inducerea unor stări patologice (de ex., demențele, boala Parkinson, accidentul vascular cerebral). Studiile experimentale sugerează că stresul oxidativ contribuie la debutul și evoluția epilepsiei [47, 48]. Conform Liang și Patel, statusul epileptic deteriorează proteine, lipide și ADN prin intermediul stresului oxidativ [45, 46, 49]. Fiind cel mai mare consumator de oxigen (20% din O₂ pentru 2% din greutate corporală), buna funcționare a creierului depinde de starea mitocondriilor și de aportul suficient de oxigen [47, 50, 51]. Mitocondriile au funcții-cheie în excitabilitatea neuronală, deoarece participă în producția de adenosin-trifosfat (ATP), oxidarea acizilor grași,

excitotoxicitate, controlul apoptozei și necrozei, reglarea ciclului aminoacizilor, biosinteza neurotransmițătorilor și reglarea homeostaziei calciului citosolic. Mitocondriile sunt locul principal de producție al speciilor reactive de oxigen și sunt deosebit de vulnerabile la deteriorarea oxidativă [47, 50, 51].

Di Maio și colab. (2014) au menționat că hiperexcitabilitatea neuronală este asociată cu o activare dependentă de calciu a sistemelor oxidante intracelulare, inclusiv NOX-2, care este principala sursă reglatoare de superoxid, mediată de receptorul NMDA. Acest fenomen timpuriu, care apare în punctul inițial al debutului epileptic, ar putea fi responsabil pentru disfuncția neuronală excitatorie pe termen lung (echivalent cu cronicizarea epilepsiei) [52].

Conform Bozzi și Borrelli (2013), activitatea dopaminergică joacă, de asemenea, un rol important în epileptogeneză. În structura limbică, aceasta exercită o neuromodulație complexă a excitabilității neuronale, în principal prin intermediul receptorilor D1 și D2 [53].

O evidență în creștere reflectă rolul inflamației neurogene în epileptogeneză. Activitatea ictală induce eliberarea de citokine proinflamatorii – interleukine (IL), interferoane (IFN), factorul de necroză tumorală (TNF) și factori de creștere (de ex., TGFβ) [54]. Aceste fenomene sunt strâns legate de susceptibilitatea crescută a creierului la crize, reorganizarea sinaptică și moartea neuronală (Xu D. și colab., 2013) [55]. Neuroinflamația poate afecta matricea neuronală extracelulară, care joacă un rol important în mobilitatea receptorului AMPA, sinteza acidului hialuronic, deprimarea impulsului-pereche, activitatea canalului Ca^{++} voltaj-dependentă de tip L. Toate acestea formează fundalul potrivit pentru o stare de hiperexcitabilitate cerebrală [56, 57]. Dovezile clinice ale rolului neuroinflamației în epileptogeneză sunt că steroizii și alte tratamente antiinflamatorii au manifestat o activitate anticonvulsivă în unele epilepsii rezistente la medicamente; ulterior, date suplimentare au venit din crizele febrile, care întotdeauna sunt corelate cu nivele crescute de agenți proinflamatori [58]. Studii experimentale au arătat, că activitatea ictală *in sine* poate induce inflamația creierului, precum și crizele recurente perpetuează inflamația cronică [54, 55]. Se consideră ca fiind factori proinflamatori importanți în generarea, exacerbarea și propagarea crizelor epileptice: IL-1β, IL-6, TNF, prostaglandinele E2 și cascada complementului. Însăși activitatea ictală contribuie la sinteza moleculelor proinflamatorii, agravând în așa mod severitatea și recurența crizelor [54]. De remarcă, că densitatea maximă a receptorilor pentru IL-1 este în hipotalamus și hipocamp, ultimul având un rol determinant în epileptogeneză. Prostaglandinele ar putea reprezenta ținte moleculare candidate pentru reducerea hiperexcitabilității mediate de inflamație, deoarece ele cresc potențialele postsinaptice excitatorii și declanșează descărcările neuronale prin reducerea curenților de potasiu în neuronii CA1 [54-57].

Mecanismele enumerate sunt rezultatul cercetărilor științifice și aplicabile pentru diferite tipuri de crize epileptice la orice vârstă, gen, rasă etc. În grupul femeilor de vârstă reproductivă cu epilepsie sunt puse în evidență particularități ale epileptogenezei dependente de genul feminin. Este constatat, că au loc modificări ale expresiei crizelor de-a lungul perioadelor fiziologice, pe care femeia le traversează și acestea ar fi determinate de efectele hormonilor steroizi asupra excitabilității neuronale. Crizele epileptice, specifice doar femeilor cu epilepsie, sunt crizele catameniale, adică crizele legate de ciclul menstrual, descrise anterior, și care se consideră a fi determinate de fluctuațiile hormonilor sexuali – steroizi: estrogenul și progesteronul [58]. Hormonii steroizi joacă un rol important în epilepsia la femei. Sistemul hipotalamo-hipofizar, coordonatorul activității hormonale, este în conexiuni strânse cu hipocampul și amigdala, considerate a fi unele dintre cele mai epileptogene structuri cerebrale. Studiile clinice și experimentale au demonstrat implicarea hipocampului în crizele de lob temporal (epilepsia de lob temporal, ELT) [36], care este una dintre formele de epilepsie frecvent întâlnite la femei. O atenție deosebită s-a atras asupra girusului dentat și, anume, asupra circuitului cortico-dentat cu funcție reglatorie și, prin urmare, un posibil contribuitor la interacțiunile aberante cortical-hipocamp, care ar rezulta în crize epileptice și ar sta la baza crizelor în ELT. Căile corticale și subcorticale alternative, care comunică cu sistemul hipotalamic-hipofizar și hipocampul, ar putea contribui, de asemenea, la inițierea crizelor [41, 94, 95].

În acest context, un grup de neurosteroidi endogeni sau exogeni care modulează alosteric receptorii GABA-A poate oferi o abordare promițătoare în a înțelege mecanismele multilaterale ale epileptogenezei și, în particular, la femeile cu epilepsie. Printre neurosteroidii endogeni sintetizați în creier, alopregnanolona sau alotetrahydrodeoxicorticosteronul au fost documentate ca exercită activitate anticonvulsivă într-un număr de modele experimentale de crize induse de pentilenetetrazol de bicuculină, pilocarpină etc. [42]. Neurosteroidii pot, de asemenea, inhiba complet crizele „*kindled*” și s-a raportat că unii dintre ei contracarează maxim crizele induse de electroșocuri. Un neurosteroid exogen, alfaxolona, în mod semnificativ a crescut pragul pentru electrocrize la șoareci, dar nu a potențat acțiunea anticonvulsivantă a unui număr de medicamente antiepileptice convenționale împotriva crizelor induse de electroșoc. Androsteronul nu numai că a ridicat pragul, dar și a sporit semnificativ acțiunea protectoare a carbamazepinei, gabapentinei și fenobarbitalului împotriva electroșocului, la șoareci. Ganaxolona (un analog 3-betametilat al alopregnanolonului) necesită o atenție specială din două motive: în primul rând, a avut rezultate mai bune decât medicamentele antiepileptice convenționale, diazepamul sau valproatul în suprimarea efectelor ictale și letale ale pentilenetetrazolului la șoareci cu crize induse de pentilenetetrazol. În al doilea rând, ganaxolona a fost evaluată în studiul de fază 2 randomizat, dublu-orb, controlat cu *placebo*, la pacienții cu crize parțiale refractare, luând maxim 3

medicamente antiepileptice. Rezultatele inițiale indică faptul că terapia suplimentară cu ganaxolonă a dus la o frecvență redusă a crizelor, având efecte adverse de la ușor la moderat. Eventual, ganaxolona poate fi luată în considerare și împotriva crizelor catameniale. Neurosteroizii care modulează pozitiv complexul receptor GABA-A exercită activitate anticonvulsivă în multe modele experimentale de crize. Interacțiunile lor cu medicamentele antiepileptice par ambigue la șoareci [42]. La nivelul receptorilor GABA-A, locusul pentru steroizi este situat între cel pentru benzodiazepine și cel pentru barbiturice, ambele clase de medicamente având rol anticonvulsivant. În momentul în care receptorii GABA-A interacționează cu molecula de estrogen, conductanța canalelor de Cl^- se modifică și efectul inhibitor este mai redus. Pe lângă efectul modulator negativ la nivelul canalelor de Cl^- , la nivel membranar estrogenii au și efect agonist pe receptorii NMDA, mediind excitația în regiunea CA-1 a hipocampului [90]. În doze mari, neurosteroizi provoacă efecte anestezice. Această caracteristică este exemplificată cu alphaxolone, care a fost introdus ca anestezic intravenos în anii 1970. Acesta a fost retras, ulterior, de pe piață din cauza toxicității solventului utilizat pentru formularea acestui neurosteroid sintetic. Cu toate, că neurosteroizii naturali pot fi utilizați în scop terapeutic la pacienții cu epilepsie, anumite obstacole (biodisponibilitate redusă, inactivare rapidă) împiedică utilizarea lor clinică [100, 101].

Progesteronii și estrogenii, precum și neurosteroizii influențează activitatea ictală a crizei epileptice pe modele de animale și la om. Estrogenul și progesteronul afectează excitabilitatea neuronală, respectiv, frecvența crizelor prin acțiunea lor asupra pragului ictal, modulând apariția crizelor epileptice (CE). Estrogenul și progesteronul acționează ca mediatori atât la nivel nuclear asupra genomului, cât și la nivel celular membranar [58, 89].

La nivel de genom, efectul estrogenului se manifestă prin modificarea sintezei de ARNm, care codifică GAD (gama-amino-decarboxilaza), enzimă responsabilă de sinteza GABA. Tot estrogenul reduce sinteza și numărul subunităților receptorilor GABA-A [49]. În consecință, capacitatea inhibitorie cerebrală este mai redusă. Progesteronul, în schimb, are efecte inverse față de estrogen. Interacțiunea lui cu receptorii GABA-A crește capacitatea inhibitorie a creierului și reduce excitația mediată de glutamat la nivelul lobului temporal. La nivel de genom, progesteronul crește sinteza GABA și numărul total al subunităților receptorilor GABA-A [91-93].

Corelația dintre epilepsie și tulburările endocrine cerebrale este descrisă ca una bidirecțională. Pe de o parte, descărcările electrice spontane sincrone cerebrale pot induce tulburări în metabolismul steroizilor, iar pe de altă parte, leziunile sistemului hipotalamo-hipofizar ar putea declanșa o CE [94]. Astfel, în perioadele de pubertate și cea fertilă precocă, când fluctuațiile hormonale sunt maxime, unele forme de epilepsie specifice fetelor și femeilor își modifică evoluția și fenomenologia clinică. În menarhă, unele fete cu epilepsie dezvoltă

exacerbarea frecvenței și a intensității crizelor, în funcție de producerea estrogenului și a progesteronului, astfel conturând cele 3 *pattern*-uri ale epilepsiei catameniale: C1 – premenzis, C2 – preovulator și C3 – luteal, prezent numai în ciclul menstrual anovulator [96].

Din punct de vedere biologic, funcția reproductivă a femeii este complicat poziționată datorită polivalenței procesului de secreție hormonală, având centrii de reglare la nivelul structurilor hipotalamo-hipofizare și hipocampului cu cortexul limbic – structuri considerate zone epileptogene importante cerebrale [97]. Din cauza diferențelor de structură, funcție, conexiuni neuronale, bărbații și femeile au o predispoziție selectivă pentru epilepsie; volumul amigdalei fiind mai mare la bărbați, cel al hipocampului – la femei. Conexiunile structurale și funcționale implică testosteronul, estrogenul și progesteronul, care au potențial de a modula susceptibilitatea pentru crizele de lob temporal. Testosteronul este cunoscut cu acțiune protectoare, estrogenul – cu acțiune atât pro- dar și anticonvulsivantă (în funcție de concentrația lui cerebrală), progesteronul – cu acțiune inhibitorie [97, 98, 99].

Stresul repetitiv și corticosteroizii cresc riscul de epilepsie. Neurosteroizii joacă un anumit rol în epileptogeneza limbică. De exemplu, fluctuațiile neurosteroizilor din menstruație, cele gonadale și cele legate de stres sau de disfuncție a sintezei, pot modifica epileptogeneza la persoanele cu risc de epilepsie [102, 103, 104, 105, 106].

1.4. Particularitățile clinice ale epilepsiei la femeile de vârstă reproductivă

Epilepsia la femei prezintă particularități legate de funcția reproductivă și starea generală de sănătate. Întreg ciclul reproductiv, care include pubertatea, perioada fertilă, menopauza, poate influența expresia fenotipică a epilepsiei. Fluctuațiile hormonale, funcția sexuală, fertilitatea, contracepția, riscul teratogen, controlul crizelor pe durata sarcinii, alăptatul reprezintă, deci, subiecte importante. O abordare coordonată pentru îngrijirea pacientelor cu epilepsie la care să participe medicul de familie, ginecologul, geneticianul, neurologul ar fi ideală [87]. Menținerea calității vieții reprezintă un deziderat atât pentru medicul curant, cât și pentru pacient [22, 86, 88].

După cum a menționat William M. (2022), epilepsia cu predominanță relativă în rândul femeilor este epilepsia idiopatică generalizată (EIG), care se consideră a fi la femei de la 1,5 ori la 5 ori mai frecventă decât la bărbați [9]. Conform ultimei clasificări a crizelor epileptice și epilepsiei, EIG include următorul grup de sindroame epileptice: epilepsia absență a copilăriei (EAC), epilepsia absență juvenilă (EAJ), epilepsia mioclonică juvenilă (EMJ) și epilepsia cu crize tonico-clonice generalizate. Deci, se consideră că femeile sunt mai susceptibile la formele de epilepsie generalizate; specifică doar femeilor este epilepsia catamenială [5, 6, 7, 9].

Formele de epilepsie cu prevalență sporită la femei sunt: epilepsia idiopatică generalizată, epilepsia absență a copilăriei, epilepsia absență juvenilă, epilepsia mioclonică juvenilă (epilepsia

fotosensitivă), epilepsia cu crize tonico-clonice generalizată, epilepsia temporală mesială, epilepsia catamenială (specifică doar femeilor de vârstă fertilă) [7, 107].

Femeile necesită o atenție specială din cauza posibilelor modificări hormonale, care pot fi cauzate de administrarea medicației antiepileptice. Monitorizarea terapiei antiepileptice în timpul sarcinii este deosebit de importantă din cauza teratogenității medicației. În plus, femeile cu epilepsie au un risc mai mare de demineralizare osoasă, produsă de medicația antiepileptică. Prin urmare, pot fi necesare suplimente de calciu și vitamina D în timpul tratamentului [107, 108].

1.4.1. Epilepsia catamenială

Pentru prima dată, „epilepsia menstruală” a fost descrisă de către Sir Charles Lococh, care a încercat să realizeze o asociere dintre criza epileptică și ciclul menstrual. Însă, termenul de „epilepsie catamenială” îi aparține lui Sir Williams Richard Gowers, propus în 1881, când a descris legătura dintre criza epileptică și menzis la femei. În funcție de definiția aplicată, incidența epilepsiei catameniale variază de la 12% la 78%, după cum a fost menționat anterior.

Epilepsia catamenială este definită ca un tip de crize, care își modifică severitatea în dependență de anumite faze ale ciclului menstrual, unde estrogenii sunt hormoni proconvulsivanti, crescând, astfel, excitabilitatea neuronală, iar progesteronul este anticonvulsivant, sporind inhibiția mediată de GABA. Astfel, modificările raportului seric estradiol/progesteron pe parcursul unui ciclu reproductiv normal, duc la un risc crescut sau scăzut de apariție a convulsiilor. Până în prezent, nu există tratamente medicamentoase specifice pentru epilepsia catamenială; totuși, au fost propuse anumite terapii non-hormonale și hormonale [91, 96, 100].

Conform Reddy D. și colab. (2004), femeile care suferă de epilepsie pot avea convulsii asociate cu modificări ale nivelurilor de estrogen și progesteron [91]. De fapt, estrogenul și progesteronul s-au dovedit a avea efecte asupra excitabilității neuronale [92, 109]. În epilepsia catamenială, crizele tind să se grupeze în raport cu ciclul menstrual [110]; acest fapt poate fi interpretat ca o creștere mai mare a frecvenței crizelor în timpul unei faze specifice a ciclului menstrual [109]. Crizele catameniale pot afecta de la 10% (Duncan S., 1993) până la 70% (Bazan A., 2005) dintre femeile fertile cu epilepsie [109, 110].

Cunoașterea efectelor hormonilor sexuali asupra epilepsiei poate deschide noi abordări terapeutice pentru femeile cu patrn de crize catameniale, pe lângă medicamentele antiepileptice. Este cunoscut faptul că epilepsia catamenială apare secundar proprietăților neuroactive ale hormonilor steroizi endogeni și variației ciclice naturale ale nivelurilor lor serice pe parcursul ciclului menstrual [115, 116].

Herzog A. și colab. (1997), au descris trei modele de exacerbare a crizelor catameniale, legate de apariția mai frecventă a crizelor în timpul fazelor specifice ale ciclului menstrual: (1) modelul perimenstrual; (2) modelul periovulatoriu și (3) modelul fazei luteale inadecvate [97].

S-a demonstrat că, în ciclurile ovulatorii, raportul mai mare de estradiol seric/progesteron în perioada premenstruală duce la gruparea crizelor. Probabil, scăderea bruscă a progesteronului, analogă cu întreruperea tratamentului cu benzodiazepine, ar putea fi cauza creșterii premenstruale a frecvenței crizelor, în timp ce, în zilele premergătoare ovulației, se crede că creșterea rapidă și abruptă a concentrației serice de estradiol este responsabilă de frecvența convulsiilor în acel moment [96].

Conform observațiilor lui Guererro R. (1976), apoi ale lui Redei I. (1995), convulsiile sunt cel mai puțin probabil să apară în faza luteală mijlocie, timp în care nivelurile serice de progesteron sunt mai mari decât cele ale estradiolului seric [97, 117]. La femeile cu ciclu anovulator, în care faza luteală se caracterizează prin niveluri scăzute de progesteron, frecvența crizelor crește în faza premenstruală, deoarece încă mai are loc creșterea estrogenului la mijlocul ciclului, însă fără o creștere semnificativă a nivelului de progesteron [97, 98, 118].

Ciclurile anovulatorii pot apărea chiar și la femeile cu cicluri menstruale regulate, deși numărul de cicluri anovulatorii crește odată cu durata ciclului. Aproximativ 10% din ciclurile menstruale la femeile sănătoase sunt anovulatorii, în timp ce 35% dintre ele sunt anovulatorii la femeile cu epilepsie de lob temporal [119, 120]. Astfel, conform altei publicații a lui Herzog A. (2001), timp de până la 4 luni pe an, este posibil ca femeia să experimenteze anume acest, al treilea model nespecific de crize, care „ascunde” recunoașterea epilepsiei catameniale [119].

Interesant este faptul că unele studii au arătat, că epilepsia catamenială este semnificativ mai frecventă în rândul femeilor cu focare temporale pe stânga decât pe dreapta [97, 119]. Aceste constatări sugerează că ritmurile lunare ale crizelor la femei variază în funcție de substratul neuroanatomic al focarului de crize. Mai mult, Quigg M. (2009) și colab., au raportat, că vârsta afectează rata generală a crizelor: vârsta reproductivă presupune creșterea apariției crizelor pe parcursul ciclului de 28 de zile. Deoarece acest factor este independent de fază, efectul modulator al vârstei poate apărea din factori din afara efectelor ciclice ale axei hipotalamo-hipofizo-gonadale [121, 122]. Este cunoscut, de asemenea, că estrogenul și progesteronul au efecte importante asupra dezvoltării și plasticității neuronale [122] prin capacitatea lor de a regla sinteza, eliberarea și transportul neurotransmițătorilor în regiunile cerebrale și ale trunchiului cerebral [89].

Mecanismul prin care estradiolul crește excitabilitatea neuronală nu este pe deplin înțeles. Există mulți factori care influențează efectele estrogenului asupra sensibilității la crize. Osborne D. și Frye C. (2009) au sugerat că estrogenul poate avea, de asemenea, efecte anticonvulsivante, prin creșterea nivelului de 5 α -pregnan-3 α -ol-20-one (3 α ,5 α -THP), un metabolit al progesteronului, în hipocamp. Pentru a testa această ipoteză, șoareci castrați sau ovariectomizați, de tip sălbatic și knockout cu 5 α -reductază, au fost implantați cu capsule Silastic de estradiol și apoi li s-a administrat pentilenetetrazol (85 mg/kg intraperitoneal). Sobolanii de tip sălbatic, dar fără 5 α -

reductază, cărora li s-a administrat estradiol, au avut latențe semnificativ mai lungi la mioclonus și niveluri crescute de 3 α ,5 α -THP în hipocamp [99].

Încă în anul 1957, Logothetis J. și colab. au demonstrat că perfuziile intravenoase de estrogen au fost asociate cu activitate epileptiformă interictală rapidă la femeile cu epilepsie, iar convulsiile s-au exacerbă atunci când estrogenul a fost administrat premenstrual. Prin urmare, se presupune că estrogenii pot facilita unele forme de convulsii catameniale, observate în timpul acestor faze [123]. O creștere a raportului nivelurilor de estrogen/progesteron în timpul perioadei perimenstruale ar putea contribui, cel puțin parțial, la dezvoltarea crizelor exacerbare perimenstruale [96]. Nivelurile de estradiol la femeile cu epilepsie catamenială sunt mai scăzute în faza perimenstruală (~35 pg/mL) decât în faza medie luteală (~104 pg/mL) și în faza foliculară (~151 pg/mL). El-Khayat și colab. (2008) au constatat că în faza perimenstruală, nivelurile de progesteron au fost mai scăzute, iar raportul estrogen/progesteron a fost mai mare la femeile cu epilepsie catamenială [116].

Lui Carroll J. (2008) și Smith S. (1998) indică în mod clar că, crizele catameniale sunt asociate cu o scădere rapidă a progesteronului imediat înainte, în timpul și după menstruație [80, 109]. La modelele animale, s-a descoperit că progesteronul reduce arderea neuronală și scade descărcările epileptiforme spontane și induse [77, 111]. În studiile clinice lui Herzog și colab. (1995 și 1999), s-a constatat faptul că progesteronul reduce crizele [127, 128]. Convulsiile scad în faza luteală mijlocie, când nivelurile serice de progesteron sunt ridicate și cresc premenstrual, când există o scădere a nivelurilor de progesteron și a raportului seric progesteron/estrogen [129, 130]. Modificările nivelurilor de progesteron au fost direct corelate cu crizele catameniale [116]. Reddy D. (2001a, 2001b) a folosit stimularea magnetică transcraniană pentru a investiga modificările excitabilității corticale în timpul ciclurilor anovulatorii și ovulatorii: rezultatele stimulării magnetice transcraniene obținute la femei fără boli neurologice nu au putut confirma un efect inhibitor al progesteronului asupra excitabilității corticale, așa cum sugerează studiile efectuate pe șobolani [102, 131].

1.4.2. Menopauza și modificări ale modelului de crize

Modificările hormonale marcate care apar în tranziția la menopauză par să aibă un efect asupra susceptibilității convulsive. Femeile cu epilepsie catamenială pot prezenta o creștere a frecvenței crizelor în perimenopauză și o scădere după menopauză, ceea ce este în concordanță cu nivelurile ridicate de estrogen în perimenopauză și niveluri scăzute de estrogen în postmenopauză [59, 132]. În studiile experimentale pe animale ovariectomizate, în care modificările hormonale sunt bruște, spre deosebire de modificările hormonale treptate, găsite în tranziția la menopauză, lipsa concertată de estradiol și progesteron poate facilita susceptibilitatea convulsiilor. De fapt, atât estradiolul cât și progesteronul afectează funcția GABA; prin urmare,

scăderea simultană a estrogenului și progesteronului poate duce la scăderea inhibiției GABA-ergice, facilitând apariția crizelor [133].

Cu toate că nu există un tratament medicamentos specific pentru epilepsia catamenială, au fost propuse o varietate de terapii, inclusiv, nonhormonale (acetazolamidă, benzodiazepine ciclice sau medicamentele antiepileptice convenționale) și terapiile hormonale [134].

Progesteronul natural este o opțiune de tratament pentru pacienții cu epilepsie catamenială și cicluri ale fazei luteale afectate. De obicei, se administrează sub formă ciclică, în timpul fazei luteale, administrat oral în doză de 100-200 mg, de două sau de trei ori pe zi. De fapt, progesteronul este slab absorbit pe cale orală și are un timp de înjumătățire scurt, astfel încât trebuie administrat de mai multe ori pe zi. Conform Foldvary-Schaefer N. (2003), progesteronul, administrat timp de 3 luni, a redus la 72% dintre femeile frecvența medie zilnică a crizelor cu 55% [135]. Acetatul de medroxiprogesteron, un medicament sintetic, reduce și el frecvența crizelor [101, 136].

Nu s-a demonstrat că pilulele contraceptive orale sistemice scad frecvența convulsiilor. Chiar dacă estrogenul este un proconvulsivant, contraceptivele orale combinate nu au fost asociate cu o creștere a ratei crizelor. Clomifenul este un stimulent al ovulației care este utilizat pentru a trata infertilitatea la femeile cu oligoanovulație sau anovulație. Herzog A. (2003) a constatat că la 10 din 12 femei cu epilepsie refractară, complexă focală și tulburări menstruale, utilizarea clomifenului a scăzut crizele cu 50% [103].

Acetazolamida, un inhibitor al anhidrazei carbonice, poate fi utilizată eficient pentru a trata crizele catameniale. Acest lucru a fost demonstrat de către Reddy D. (2009) într-un raport retrospectiv pe 20 de femei cu epilepsie de lob temporal, extratemporal, generalizată și neclasificată, în care, 30%-40% dintre paciente au raportat îmbunătățiri ale frecvenței și severității exacerbărilor convulsive perimenstruale [100]. Din păcate, însă, în timp se dezvoltă toleranța, cu scăderea eficacității. Prin urmare, acest medicament poate fi administrat doar intermitent, ceea ce este adecvat pentru epilepsia catamenială, dar nu și pentru profilaxia obișnuită a crizelor.

Inhibiția mediată de receptorul GABA-A sinaptic poate fi, de asemenea, îmbunătățită cu benzodiazepine. Benzodiazepinele sunt de utilitate limitată în profilaxia convulsiilor, totuși, ele ar putea fi utilizate, teoretic, pe o bază intermitentă, pentru tratamentul convulsiilor catameniale. De fapt, 1,5-benzodiazepin clobazamul, administrat intermitent, a fost utilizat pentru a trata exacerbările convulsive catameniale pe perioade lungi de timp, cu rezultate bune [134].

Tulburările psihice, ca depresia și anxietatea devin tot mai actuale în populația generală, dar cu manifestări și mai nefaste la femeile cu epilepsie. Oh-Young Kwon, în lucrările sale menționează că multe studii epidemiologice recente au descoperit că prevalența depresiei și a anxietății este mai mare la persoanele cu epilepsie decât la persoanele fără epilepsie. În plus, oamenii cu depresie sau anxietate au fost mai predispuși să sufere de epilepsie decât cei fără.

Aproape o treime din persoanele cu epilepsie suferă de depresie și anxietate, care este similară cu prevalența epilepsiei refractare la medicamente. Diverse zone ale creierului, inclusiv frontale, temporale, și regiunile limbice, sunt asociate cu patogeniza biologică a depresiei în epilepsie. A fost sugerat că anomaliile structurale, căile monoaminelor, metabolismul glucozei cerebrale, axa hipotalamo-hipofizo-suprarenală și interleukina-1b sunt asociate cu patogeniza depresiei în epilepsie. Amigdala și hipocampus sunt structuri anatomice importante legate de anxietate, iar acidul γ -aminobutiric și serotonina sunt asociate cu patogeniza ei. Depresia și anxietatea pot duce la idei sau tentative suicidare și sentimente de stigmatizare. Aceste experiențe pot, de asemenea, probabil să crească efectele adverse asociate cu medicamentele antiepileptice și au fost legate de răspunsuri slabe la tratamentele farmacologice și chirurgicale. În cele din urmă, calitatea vieții este posibil să fie mai proastă în epilepsie cu depresie și anxietate decât în epilepsie fără aceste tulburări, ceea ce face indispensabilă depistarea precoce și gestionarea adecvată a depresiei și anxietății în epilepsie [67]. Instrumentele simple de screening pot fi utile în acest sens, în special, în clinicile de epilepsie. Deși atât medical cât și psihocomportamental terapiile pot ameliora aceste condiții, sunt necesare studii randomizate controlate pentru confirmare corelărilor presupuse [65, 222].

1.4.3. Particularități de evoluție ale epilepsiei

Clinica epilepsiei reprezintă un mozaic de simptome dinamice, care pot fi clasificate în funcție de numeroase principii și manifestări. Majoritatea recomandărilor de evaluare menționează importanța dinamică a frecvenței, tipului și duratei, semnelor postictale, durata postictală, automatismele, incontinența, mușcarea limbii, leziunile postictale, conștientizarea evenimentului sau prezența unui grad de omitere a realității în cazul producerii unei crize epileptice. Este dificilă uneori estimarea gravității comparative a crizelor între ele (de exemplu, CE tonico-clonică generalizată de scurtă durată versus CE focală complexă prelungită sau CE generalizate de tip absență, cu frecvența înaltă) [22, 59, 60].

Crizele epileptice rămân să fie clasificate în 3 tipuri: CE cu debut focal, CE generalizate, CE cu debut necunoscut. Din această perspectivă, tipul crizei are un rol cheie în aprecierea gradului de severitate și evoluției epilepsiei. Majoritatea scalelor de apreciere a severității bolii includ diferite tipuri de CE, deși criza focală complexă sau criza nocturnă ar putea să nu fie indentificate. În prezent, nu există metode care ar prezenta o vizualizare complexă și autentică a crizelor la un pacient. Chiar dacă un pacient cu crize tonico-clonice generalizate (CEGTC), crize cu debut focal cu conștiența păstrată (CDFCP) sau crize cu debut focal cu coonștiența afectată (CEDFCA), după un tratament antiepileptic eficient va avea mai puține crize, scorul severității ar putea să nu se modifice [2, 4, 6, 7]. Fiecare tip de CE poate induce un deficit funcțional, începând cu CEGTC asociată cu tulburare de conștiență și respirație, mușcătura limbii, urinare

involuntară, traumatism, și terminând cu o simplă CEDFCP care, pentru câteva secunde reușește să deconecteze creierul de perceperea mediului [63, 64, 65].

O sinteză a literaturii a caracterizat comparativ cele 5 scale de evaluare cunoscute: VA, *Chalfont-National Hospital, Liverpool, Haga, și Occupational Hazard Scale* [61, 69]. Crizele epileptice au fost evaluate prin simpla numărare a tuturor evenimentelor, numărarea evenimentelor după tip, după evaluările clinicienilor, evaluările pacienților și combinațiile respective. Fiecare dintre scalele descrise are avantaje și dezavantaje. Majoritatea scalelor includ componentele de bază în caracteristica unei crize: frecvența, tipul, durata, evenimente post-ictale, durata post-ictală, automatismele, prezenta crizelor-cluster, pattern-urile cunoscute, semnele de aură, mușcăturile de limbă, incontinența urinară, leziunile și tulburările funcționale psihice ictale, interictale, permanente [61, 66, 67, 70, 71].

Durata crizelor diferă semnificativ, în funcție de tip [72]. Daeyoung Kim și colab., au comunicat despre o durată medie de 110 sec pentru crizele focale simple (CFS), de 62,5 sec – pentru crizele focale complexe (CFC) și 47 sec – pentru crizele subclinice electrice (CES). Suplimentar, a fost calculat diapazonul de durată al crizelor, care s-a dovedit a fi mai mare în CES (1012 sec), CFS (998 sec) și CFC (772 sec), comparativ cu cele generalizate (445 sec), sugerând că durată CEG nu este mai mare comparativ cu alte tipuri crize [63]. Datele EEG, colectate prin metoda invazivă cu implantarea electrozilor subdurali, arată o durată comparativ mai mică a crizelor și înregistrează mai multe CES [73, 74]. Deoarece descărcările ictale de la debutul crizelor focale cresc treptat în amplitudine în proporție semnificativă, se va ține cont că populații mari de neuroni pot fi recrutați pentru a genera semnale identificabile la EEG de rutină [78, 79, 80].

Este cunoscut că CES sunt declanșate de salvele electrice cerebrale excesive, sincrone, focalizate, fără expresie clinică. Dacă aceste fenomene contribuie sau nu, la fenomene epigenetice neuroprotectorii, rămâne un subiect de viitor [75]. Pe de altă parte, CE silențioase prelungite ar putea avea o evoluție devastatoare asupra creierului, cu manifestare ulterioară în criză clinică, constituind un factor de risc pentru CE tip cluster, respectiv – pentru *status epilepticus* [75, 76]. Criza epileptică reflectă niște fenomene electrice paroxismale discrete, de scurtă durată care, de obicei, se termină spontan. Atunci când mecanismele care stopează criza eșuează, aceasta evoluează în *status epilepticus* [76]. Din păcate, nu există nicio previziune, dacă CE odată stopată, nu va evolua, ulterior, în SE, la fel cum nu se cunoaște când și cum pornesc mecanismele de adaptare ale creierului după un șir de crize usoare sau chiar silențioase, care se opresc autonom. Statusul epileptic (SE) este o urgență medicală majoră și necesită nu numai un tratament simptomatic de urgență cu medicamente antiepileptice (MAE), dar și o identificare și un tratament rapid al cauzei de bază [236, 237]. De-a lungul timpului, s-au făcut progrese majore în definirea, clasificarea și înțelegerea mecanismelor SE. În pofida acestui fapt, medicamentul de

primă linie [236, 237] de management este inefficient la până la 40% dintre pacienții cu SE. Tratatamentul SE super-refractor rămâne necunoscut și nu au existat date bazate pe dovezi. Astfel, strategiile de tratament SE variază substanțial de la o instituție la alta din cauza lipsei de date care să susțină un plan de tratament specific [2].

Anamneza, în special, informația dată de martori, înregistrările video ale unei crize epileptice stau la baza determinării tipului, duratei și frecvenței ei. În acest context, este indispensabil de a acumula informație complexă referitoare la tipul crizei, durata ei, în funcție de tipul crizei de debut, începutul ictal electroncefalografic, circumstanțele trecerii în criză clinică, perioada postictală, metamorfozarea duratei crizei în evoluție etc. Durata unei CE poate fi influențată de frecvența crizelor. Are importanță durata crizei de debut și aria cerebrală de declanșare. De asemenea, vârsta, sexul, medicația concomitentă și comorbiditatea influențează semnificativ durata unei CE [77].

Pridmore S. și coaut., au argumentat acțiunea terapiei electroconvulsive asupra funcției cerebrale, demonstrând că o criză cu durata de 25-30 sec are efect antidepresiv terapeutic [81]. În același timp, Jenssen S. și colab. (2006) au demonstrat că pacienții cu crize mai scurte de 25 sec au avut și un efect antidepresiv în 32% din cazuri, iar cei cu durata crizelor mai mare de 25 sec au arătat o eficiență antidepresivă în 65% din cazuri [82]. Se presupune că acest fenomen reflectă unul dintre mecanismele adaptării creierului la evenimente nocive.

Posibilitatea prognozării frecvenței CE ar oferi oportunitatea de a preveni crizele ulterioare. Frecvența CE este un factor important care poate modifica conectivitatea funcțională a creierului (CFC) [83]. Analiza acestui factor la pacienții cu epilepsie este complexă din cauza factorilor de confuzie, induși de boală și de medicamente. Bharath și colab. au demonstrat cu ajutorul rezonanței magnetice funcționale (fRM) că există o diferență semnificativă în conectivitatea funcțională cerebrală, în funcție de frecvența crizelor epileptice. Astfel, pacienții cu crize frecvente au avut o CFC sporită în structurile mediane temporale, dar și arii extinse cu o conectivitate scăzută pe alte regiuni ale lobului temporal, spre deosebire de grupul cu frecvență redusă a crizelor [83]. Așadar, fRM poate vizualiza conectivitatea cerebrală a pacientului aflat în stare de repaus. Anumite caracteristici imagistice, ca anomaliile difuze ale rețelei, implicarea rețelei de mod implicit (l. engl. *steady-state*) și recrutarea structurilor lobului temporal medial au fost observate doar la pacienții cu crize frecvente [71].

Durata și frecvența crizelor epileptice sunt doi parametri importanți în aprecierea severității bolii epileptice [72-74, 81-83]. Până în prezent, nu există o definiție consensuală a frecvenței crizelor, pentru a putea da o apreciere gradului de severitate a crizelor. Cel mai frecvent este utilizată definiția clinică, care prevede un număr minimal de CE într-un anumit interval de timp. De exemplu, 3 crize în 24-48 ore sau 2 crize în 4 ore sunt caracteristice crizelor

tip cluster; 1 criză pe săptămână, 1-2 crize pe lună definesc forma activă a epilepsiei. Crizele acute recurente sunt crizele focale complexe sau generalizate, care se vor repeta în 24 ore la adulți și în 12 ore la copii [72, 74, 76]. Ceea mai promițătoare metodă de înregistrare a CE este *agenda pacientului cu epilepsie*, care, în prezent, este disponibilă online sau pe platforme mobile [84, 85].

Unii autori consideră frecvența CE ca fiind un parametru foarte subiectiv, deoarece pacienții nu percep în totalitate crizele și, respectiv, o bună parte dintre ele nu sunt înregistrate [83-85]. Astfel, devine foarte clar că monitorizarea frecvenței crizelor epileptice nu este simplă. După cum a menționat Fisher S. și colab., detectoarele de agitație au fost în stare să înregistreze doar crizele cu mișcări ritmice, cu o rată înaltă de rezultate fals pozitive. Măsurarea răspunsului electrodermic este o tehnologie promițătoare, dar sensibilitatea și specificitatea ei pentru identificarea crizelor focale este insuficientă pentru aplicarea clinică. Monitorizarea video-EEG este exactă, dar de scurtă durată și efectuată într-un mediu artificial și costisitor. Electrozii în EEG invazivă pot detecta modele asemănătoare crizelor, uneori cu semnificație clinică necunoscută. Monitoare EEG care permit înregistrări de durată sunt în curs de dezvoltare [62].

Epilepsia este o maladie dinamică, în evoluția căreia au loc schimbări ale pattern-urilor clinice și electrice, a tipului, duratei și frecvenței crizelor, cu consecința ameliorării, agravării sau modificării bolii [44-45]. Deoarece momentul când se va produce o criză epileptică nouă sau recurentă în epilepsia cronică este imposibil de prognozat, nu este posibilă nici prognozarea evoluției bolii, dacă crizele nu formează un sindrom epileptic distinct.

Cu toate că medicamentele antiepileptice reprezintă tratamentul de bază, acesta este, totuși, unul simptomatic (întrerupe și/sau rărește activitatea electrică cerebrală anormală, excesivă) și, din păcate, nu este un tratament modificador al evoluției bolii. Totuși, la aproximativ două treimi dintre pacienții cu crize epileptice, medicația antiepileptică, aplicată în diferite scheme individualizate, este una reușită [107, 108] și la o treime crizele epileptice nu răspund la tratament [150].

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

Activitatea electrică anormală a neuronilor din partea afectată a creierului se traduce prin manifestări clinice diverse, în funcție de localizarea focarului. Spectrul și consecutivitatea manifestărilor clinice apar în funcție de structurile anatomice, implicate în propagarea activității epileptice. Respectiv, aceste manifestări pot fi motorii, vegetative, comportamentale sau subiective, cu sau fără alterarea conștienței. Documentarea întregului spectru de manifestări clinice este importantă atât pentru scopuri diagnostice, cât și pentru diferențierea crizelor epileptice de sincope, evenimente nonepileptice sau disociative. Totuși, Rosenow F. (2001) precizează că nu întotdeauna simptomatologia epilepsiei indică localizarea reală a focarului epileptic; acesta poate fi localizat în alte zone cerebrale, de unde activitatea electrică anormală apărută se propagă în

zonele care pot genera semne clinice. Distrugerea chirurgicală ținută a acestor centre de generare a activității electrice anormale va înlătura simptomatologia emisă de zonele cerebrale învecinate [137]. În timp, datele acumulate și sistematizate de Foldvary-Schaefer N. (2011) comunică despre mai multe tipuri de zone corticale, în funcție de rolul și modul lor de implicare în activitatea ictală epileptică, fiind definite 5 zone [138]:

- 1) Zona de inițiere a crizelor (l. engl. *seizure onset zone*) – acea parte a cortexului, care nemijlocit generează activitatea electrică ictală;
- 2) Zona epileptogenă (l. engl. *epileptogenic zone*) – partea cortexului, care este necesară pentru generarea și întreținerea activității electrice ictale; de regulă, este mai extinsă decât zona de inițiere a crizelor și a leziunii epileptice. Definiția este importantă din punct de vedere practic (chirurgical), deoarece definește zona care trebuie distrusă (deconectată), pentru a-i conferi pacientului statutul seizure-free (fără crize);
- 3) Zona simptomogenă (l. engl. *symptomatogenic zone*) – reprezintă o arie corticală care, fiind activată de către o descărcare epileptiformă, produce semnele ictale inițiale; de regulă, este o arie a cortexului elocvent, care poate fi în afara zonei epileptogene;
- 4) Zona iritativă (l. engl. *irritative zone*) – aria corticală care generează vârfuri (spike-uri) electrografice (electroencefalografice) interictale;
- 5) Zona de leziune epileptogenă (l. engl. *epileptogenic lesion*) – reprezintă o leziune macroscopică, vizibilă la imageria prin rezonanță magnetică nucleară și care este generatorul crizelor epileptice.

Conform cercetărilor lui Liou J.-Y. și coaut. (2020), însăși propagarea crizelor constă din două fenomene separate. Primul fenomen îl reprezintă frontul undei ictale (l. engl. *ictal wavefront moving*), care are o viteză de propagare de cca 1 mm/s, odată ce neuronii sunt implicați treptat în „ardere” (l. engl. *firing*). Al doilea fenomen care urmează, are o viteză de cca 300 mm/s și reprezintă răspândirea undelor de excitație sau inhibiție în ariile învecinate sau în ariile cerebrale conectate. Anume acest fenomen este detectat prin electroencefalografie.

Deci, ceea ce reflectă EEG nu este, neapărat, fenomenul de „*firing*” propriu-zis ci, mai curând, unda în răspândire, care intră în acea arie, dar nu și comportamentul ei. Așadar, semiologia EEG este generată atât de activarea (lentă) a ariilor cerebrale, cât și întreruperea (rapidă) a circuitelor neuronale. Tabloul EEG devine mai complicat și complex, odată cu implicarea ariilor subcorticale, care permit angajarea rapidă de arii extinse cerebrale, până la generalizare [139].

Capacitatea EEG de localizare a focarului epileptic are unele limitări, deoarece unele manifestări sunt patognomonice (de ex., convulsii motorii focale, care vin din cortexul motor contralateral), iar altele pot proveni din diferite regiuni cerebrale [140, 141]. Totodată, generatorii situați în structurile cerebrale profunde sau în cortexul orbitofrontal induc manifestări EEG diferite

ca extindere. În plus, descărcările electrice anormale pot implica și circuite neuronale sănătoase și, din contră, leziuni cerebrale preexistente, neepileptogene, pot nimeri, ocazional, în vizorul instrumentelor de examinare. Conform datelor lui Elwan S. (2018), datele combinate din examenul EEG și RM sau tomografie prin emisie de pozitroni au permis localizarea exactă a zonei epileptogene în 77% din cazuri [142]. Iată de ce, datele anamnestice, examenul clinic, chestionarea detaliată a pacienților, descrierea amănunțită a simptomelor, neuroimagingistica, neurofiziologia și neuropsihologia necesită a fi analizate în complexitate, pentru a determina pe cât posibil de exact zona epileptogenă. Sinteza caracteristicilor CE în funcție de localizare este redată în tabelul 1.3.

Tabelul 1.3. Sinteza caracteristicilor crizelor epileptice în funcție de lob și zona corticală.

Localizare	Caracterizare generală	Referințe
Lobul frontal	▪ Propagare ictală rapidă, extinsă, mai curând prin dezinhibiție, decât prin activare; ▪ Semiologie complexă, greu de interpretat; ▪ Crize scurte, vocalizare puternică, asociate cu somnul; ▪ Manifestări motorii puternice, diverse (mișcări clonice, tonice posturale, devieri oculare, grimase, legănare etc.); ▪ Clonice, tonice, versive – din reg. precentrale și premotorii; ▪ motorii complexe – din reg. rostrale. ▪ Conștiență păstrată; ▪ Captare EEG dificilă.	Bonini F. (2014) [143]; McGonigal A. (2014) [144]; Ikeda A. (2002, 2009) [145, 146]; Chibane I. (2017) [147];
Cortexul motor primar	▪ Convulsii unilaterale clonice contralaterale, uneori – tonice sau mioclonice, cu răspândire lentă în homunculusul motor.	
Aria motorie suplimentară	▪ Postură tonică, bilaterală, asimetrică, postură de scrimă; ▪ Cu sau fără afectarea cunoștinței; ▪ Devierea capului și ochilor contralateral de partea afectată; ▪ Arie conectată puternic cu alte regiuni – se poate activa secundar, din lobul parietal sau occipital; ▪ Pot fi convulsii atonice.	
Cortexul orbitofrontal	▪ Crize epileptice cu pierdere de cunoștință și automatisme; ▪ Pot fi aure olfactive, tahicardie simpatogenă;	
Cortexul frontopolar	▪ Crizele încep cu pierdere de cunoștință, cu progresie spre diverse manifestări motorii;	
Cortexul frontal ventromedial, inclusiv cingulat anterior	▪ Gândire forțată (gânduri intruzive, recurente, avalanșă de dorințe), aspect de persoană speriată, anxioasă; ▪ Manifestări hiperkinetice;	
Cortexul frontal dorsolateral contralateral	▪ Versia timpurie, extremă a capului, gâtului și ochilor; ▪ Posibil disfazie;	
Operculumul frontal	▪ Mișcări hemifaciale clonice ▪ Semne laringiene; ▪ Hipersalivare; ▪ Dificultăți de articulare a vorbirii;	
Arii motorii negative	▪ Convulsii motorii atonice	

De asemenea, o sinteză a semiologiei epilepsiei focale, generate în structurile cerebrale meziale și laterale, este prezentată în figura 1.1.

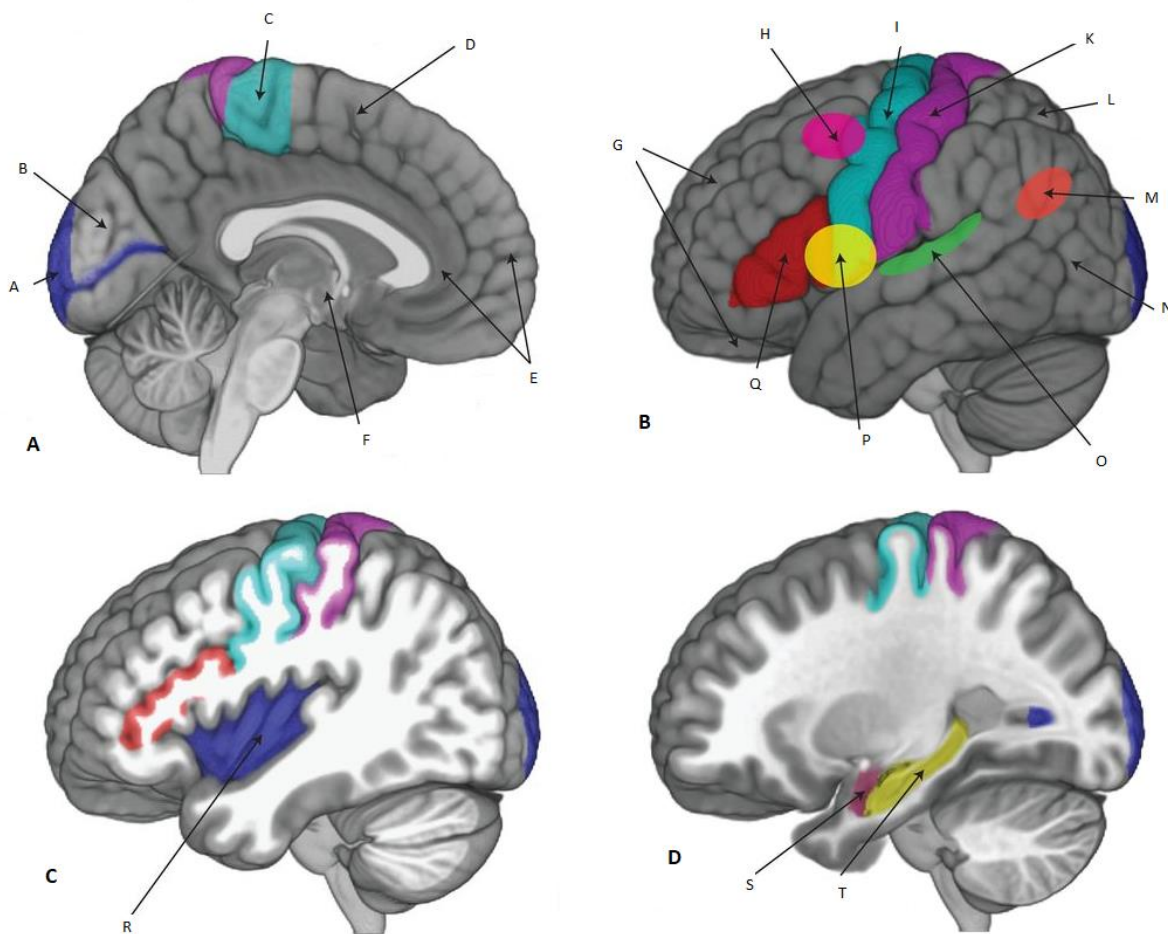


Figura 1.1. Imagine de sinteză a semiologiei epilepsiei focale, generate în structurile cerebrale meziale și laterale (conform Chowdhury F. et al. 2021 [131], cu modificări proprii).

A. a) Cortexul primar vizual – flash-uri de lumină sau culori; b) precuneus – percepții vizuale alterate; c) cortexul precentral – convulsii clonice, uneori tonice, în picioare; d) aria motorie suplimentară, aria premotorie – convulsii asimetrice tonice sau motorii complexe; e) mezial prefrontal și cortexul cingulat anterior – frica ictală, vocalizarea; f) hipotalamus – crize gelastice.

B. g) cortexul prefrontal dorsolateral, cortexul orbitofrontal – automatisme complexe, crize dialeptice, comportament sau mișcări cvasi conștiente; h) ariile oculare frontale, aria Brodman 8 – mișcări coordonate cap-ochi (head/eye version); i) aria precentrală – convulsii clonice, uneori tonice (fața, mâna); k) aria postcentrală – furnicăături, amorțeală; l) lobulul parietal superior – percepție corporală alterată; m) joncțiunea parieto-occipitale – versia ochilor, nistagmus; n) ariile asociate cu vederea – halucinații vizuale complexe, kinetopsii, macropsii, micropsii, autoscopie. o) neocortexul temporal Heschl – aură auditivă.

C. r) insula anterioară – simptome viscerosensorii, de ex., aură abdominală, constricții laringeale, semne autonome, inclusiv greață, transpirație, hipersalivație; insula posterioară – simptomatologie dureroasă, inclusiv, furnicăături, senzație de arsură.

D. s) amigdala – semne autonome, tip tahicardie, episoade de apnee; t) aria mezotemporală – epilepsie tip arest comportamental, automatisme, aure gustative, aure psihice.

Tabelul 1.4. Compararea simptomatologiei CE originare în lobul frontal versus temporal (conform Chowdhury F. et al. (2021) [148], cu modificări proprii).

Caracteristicile convulsiilor	Lobul frontal	Lobul temporal
Frecvența	Deseori zilnică	Mai rară
Producerea în timpul somnului	Tipică	Necaracteristică
Onset-ul	Brusc	Gradual
Durata	Scurtă, deseori până la 30 sec	Mai lungă (30 sec – 2 min)
Evoluție	Rapidă	Graduală
Automatisme	Rareori	Comune și mai de durată
Manifestări motorii complexe	Precoce, frecvente, manifeste	Târzii, mai puțin frecvente
Reacții hipermotorii	Comune	Rare
Vocalizare	Puternică, nonverbală (ex., țipăt)	Vorbire ictală (nedominantă)
Generalizare secundară	Comună	Mai puțin comună
Confuzie postictală	Scurtă, nepronunțată	Mai de durată, mai pronunțată

În continuarea datelor sistematizate în tabelul 1.3 și figura 1.1., tabelul 1.4 compară simptomatologia crizelor epileptice originare în lobul frontal comparativ cu cel temporal.

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

Rezonanța Magnetică (RM) joacă un rol vital în prezicerea apariției epilepsiei prin furnizarea de informații structurale și funcționale despre creier. Scanările RM permit vizualizarea anomaliilor structurale, cum ar fi leziuni cerebrale, malformații și tumori, care pot contribui la dezvoltarea epilepsiei [149]. Aceste anomalii pot fi detectate prin tehnici de imagistică cu rezoluție înaltă, precum secvențele ponderate în funcție de T1, T2 și *fluid-attenuated inversion recovery* (FLAIR). Identificarea timpurie a acestor anomalii structurale permite specialiștilor în domeniu să prezică probabilitatea dezvoltării epilepsiei și să ghideze strategiile adecvate de tratament. Conform studiului de sinteză a lui Sidhu M. [152], neuroimagistica epilepsiei este importantă pentru detectarea zonei de declanșare a crizelor, prezicerea și prevenirea deficitelor din chirurgie și elucidarea mecanismelor de epileptogeneză. O aspirație încurajatoare este de a integra markerii imagistici și genetici pentru a permite generarea tratamentelor personalizate în epilepsie.

RM-ul este cel mai important instrument de diagnostic neuroimagic, care identifică anomalii structurale în creier care pot fi asociate cu cauza apariției crizelor epileptice. RM poate prezice eficient atât tulburarea cerebrală, cât și tipul acesteia. Pe măsură ce aceste sisteme de

imagistică computerizată devin tot mai răspândite, este din ce în ce mai important ca informațiile digitale obținute în cantități mari, să poată fi procesate automat. Recent, în studiul lui Haack E. [153] s-a demonstrat că determinarea asimetriilor structurale și volumetrice în creierul uman prin RM furnizează date critice pentru diagnosticul anomaliilor.

Christian Loyek și colab. [154], au realizat un studiu de predicție a epilepsiei și au dezvoltat un model pentru prezicerea leziunilor displaziei corticale focale, care este o cauză frecventă a epilepsiei parțiale, rezistente la tratament, prin RM, utilizând mașina cu vectori de suport. Conform studiului lui Morita-Sherman M. [155], s-a afirmat valoarea prognostică a qMRI (RM cantitativ) în contextul intervențiilor chirurgicale cerebrale pentru epilepsia de lob temporal (ELT) rezistentă la tratament și s-a oferit o cale pentru traducerea cercetărilor sofisticate în domeniul imagisticii epilepsiei în aplicații clinice. Studiul a abordat ipoteza că măsurătorile volumetrice ale RM reprezintă, probabil, o trăsătură cantitativă intermediară care influențează rezultatul chirurgical. Cel mai probabil, nu este variabila individuală în sine care definește rezultatul, ci interacțiunea dintre acestea. Volumul fiecărei regiuni de interes poate fi o deconstrucție a endofenotipului RM, ceea ce înseamnă că, chiar dacă s-au evaluat zonele selectate de model, interpretarea regiunilor de interes individuale trebuie făcută cu prudență.

Indiferent de motiv, combinația de variabile a dus la îmbunătățirea performanței modelului în comparație cu nomograma anterioară din studiul precedent al acelorași autori. Modelele prezentate în acest studiu oferă o predicție individualizată a rezultatului chirurgical cu utilizare clinică potențial semnificativă. Studiile recente au afirmat faptul că în TLE, scleroza hipocampică la RM apare ca atrofie [95] și intensitate crescută a semnalului, în general, mai severă ipsilateral în focarul convulsiilor [156]. Volumetria întregului hipocamp a fost una dintre primele examinări computaționale aplicate la TLE [157, 158, 159, 160]. Progresele în hardware-ul și tehnologia secvențierii, care permit rezoluția submilimetrică și un raport semnal-zgomot îmbunătățit, au facilitat vizualizarea precisă a subcâmpurilor sau subregiunilor hipocampului, inclusiv a circumvoluției dintate, a subiculumului și a regiunilor cornului ammonis [149]. Creșterea cererii de a studia cohorte mari de pacienți a motivat trecerea de la segmentarea manuală la cea automată, punând bazele utilizării clinice la scară largă [162, 163]. Au fost dezvoltate mai multe metode cu timpi de inferență rapizi pentru segmentarea subcâmpului, bazate pe RM [164], oferind indici de suprapunere de >80% cu etichete manuale.

RM-ul este o investigație obligatorie pentru diagnosticul și tratamentul epilepsiei, în special, atunci când se ia în considerație posibilitatea intervenției chirurgicale. Progresul continuu ale tehnicilor imagistice, combinat cu învățarea automatizată (l. engl. *machine learning*), va continua să extindă limitele vizibilității leziunilor și să ofere predicții tot mai precise ale rezultatelor clinice.

2. METODOLOGIA CERCETĂRILOR ȘI A ANALIZEI STATISTICE

2.1. Design-ul general al cercetărilor

Studiul din cadrul tezei a fost unul prospectiv-retrospectiv, de cohortă, descriptiv-analitic. Acumularea materialului primar a avut loc în perioada anilor 2016-2020 în secțiile consultative de ambulatoriu al Institutului de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”, a Spitalului de Stat al Republicii Moldova și Instituției Medicale Private „Excellence”, cu respectarea clauzelor bioetice, confidențialității și protecției datelor personale, acordului informat al pacienților.

Protocolul de studiu a fost aprobat de Comitetului de Etică a Cercetării al IP USMF „Nicolae Testemițanu” (proces verbal nr. 55 din 03.06.2016).

Obiectul de studiu au reprezentat femeile de vârstă reproductivă cu epilepsie, unde prima criză epileptică a început în intervalul de vârstă de până la 49 de ani.

Criteriile de includere în studiu au fost:

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

Criteriile de excludere din studiu au fost:

- lipsa acordului de a fi înrolată în studiu sau dorința de a ieși din studiu;
- vârsta pacienților evaluate pentru înrolare în afara intervalului de vârstă de 15-49 ani;
- crize epileptice nedocumentate sau neconfirmate;
- paciente cu encefalopatie epileptică.

După confirmarea eligibilității și obținerea consimțământului informat, până la inițierea investigației, paciențele incluse în studiu au fost informate detaliat despre scopul studiului, cerințele înaintate, beneficiile și riscurile investigațiilor și tratamentului administrat.

Așadar, în analiza finală au ajuns 159 de dosare complete ale pacienților de vârstă reproductivă cu epilepsie, care au îndeplinit criteriile de includere și nu au avut niciunul dintre criteriile de excludere. Caracterizarea generală, atât a seriei de paciente cât și a împărțirii seriei pe loturi (în funcție de vârsta de debut a maladiei), este prezentată în tabelul 2.1.

Merită de atenționat 3 aspecte:

- 1) vârsta biologică reproductivă (15-49 de ani).
- 2) vârsta de debut a maladiei (care, conform criteriilor de includere, poate fi situată în intervalul de 0-49 de ani); extremele înregistrate în prezentul studiu au fost cuprinse între 2 și 34 de ani (deci, în interiorul limitei stabilite). Împărțirea pe loturi a fost efectuată conform vârstei de debut a maladiei.

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

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

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

- vârsta primei adresări la specialist – în logica studiului dat, situată între limitele teoretic posibile de la 0 la 49 de ani. În seria pacienților înrolate în studiu, aceasta a fost cuprinsă în limitele 2-46 de ani, deci, în interiorul limitei admise de metodologia de cercetare stabilită.
- grupurile de vârstă s-au format în funcție de vârsta de debut a crizei epileptice: I lot – debut în copilărie (0-11 ani); II – debutul în perioada preadolescență/adolescență (12-18ani); III –

debutul crizei în perioada adultă (19-49ani), structura de vârstă utilizată conform datelor NIH (National Institute of Health).

Evoluția în timp s-a luat în calcul datele primei crize la debut (retrospective) și următoarele vizite, timp de 5 ani de derulare a studiului. Au fost incluse acele paciente, care au fost investigate conform protocolului de examinare din studiu, inclusiv EEG, RM cerebrală.

De menționat că, vârsta curentă a pacientelor înrolate în studiu (n=159) a fost cuprinsă între 15-49 de ani, însă vârsta de debut a maladiei a fost în limitele 3-34 de ani, adresării la specialist – între 2-46 de ani (deci, în studiu au fost înrolate și unele paciente de 15-49 de ani, venite la consultația primară a investigatorului, dar care s-au adresat anterior la alți specialiști, în afara studiului, la vârste mai mici de 15 ani) (tabelul 2.1).

Cu toate că tabelul 2.1 este unul de caracterizare generală, acesta oferă o informație prețioasă pe mai multe aspecte. În seria totală de paciente cercetate, au predominat femeile cu studii medii (62,3%), cu reședință rurală (52,8%). Însă, în funcție de vârsta de debut a maladiei, studiile superioare sunt prevalente în lotul 2, la fel și reședința urbană. Explicația este că, odată cu înaintarea în vârstă, crește și nivelul de studii a pacientelor, iar odată cu acesta – și migrația către orașe. Lotul 3 reprezintă lotul mai sedentar, rămas în localitățile rurale, unde valorificarea studiilor superioare nu este la fel de atractivă. De menționat, duratele enorme de timp (la comparare prin diferența dintre mediile vârstei primei adresări și primele simptome = 7-18 ani), când pacientele s-au aflat în afara asistenței medicale. Acest fapt reflectă o alfabetizare redusă a populației în domeniul îngrijirii propriei sănătăți, stigmatizării sociale a bolnavilor de epilepsie, dar și organizarea și accesibilitatea redusă a asistenței medicale specializate din domeniu în Republica Moldova.

Totodată, practic, fiecare a doua femeie de vârstă reproductivă cu epilepsie a fost celibatară pe durata studiului (relevant pentru lotul 3, care include intervalul de vârstă 19-49 de ani). Un alt aspect social, care rezultă din tabelul 2.1 este rata șomajului, înregistrat la femeile de vârstă reproductivă cu epilepsie – între 3,8% și 11,5%, fiind peste indicatorii medii pe țară. Conform Biroului Național de Statistică al Republicii Moldova, rata șomajului în anul 2022 (ponderea șomerilor, calculată conform metodologiei Biroului Internațional al Muncii, în vârstă de 15 ani și peste în forța de muncă de 15 ani și peste) la nivel de țară a înregistrat valoarea de 3,1%, fiind, practic, la nivelul anului 2021 (3,2%). Rata șomajului la bărbați a fost de 3,5%, la femei de 2,6%, în mediul urban – 3,6% și în mediul rural – 2,7%.

Referitor la funcția reproductivă, datele arată un număr de sarcini de 40/159 (25,2%) și, respectiv, de nașteri 33/159 (20,8%) la întreaga serie de paciente, pe durata întregii durate de monitorizare (vizitele 1-4). De notat, numărul semnificativ mai mare de sarcini (nașteri) a fost înregistrat în lotul 3, explicația fiind vârsta medie mai mare a femeilor din acest grup. Deoarece numărul de cazuri pe loturi este mic, inferior sensibilității testelor statistice, detalizările

ulterioare se referă la întreaga serie de pacienți ($n=159$). Așadar, diferența de 7 dintre numărul de sarcini și numărul de nașteri este compusă din 3 sarcini oprite în evoluție, 3 avorturi spontane și 1 întrerupere voluntară de sarcină. Din cei 33 de copii născuți, doar 1 a fost prematur. Din cei 32 de copii născuți la termen, 2/32 (6,3%) au fost născuți morți și 5/32 (15,6%) – cu diferite afecțiuni congenitale: 2 – cu *foramen ovale* patent; 1 – cu picior congenital strâmb; 2 – cu hipoacuzie. Cu toate că nu a reprezentat un obiectiv al cercetării, numărul înalt de afecțiuni congenitale, inclusiv fatale pune problema gestiunii corecte a medicației antiepileptice în perioada sarcinii și oportunității concepției unui copil în anumite perioade.

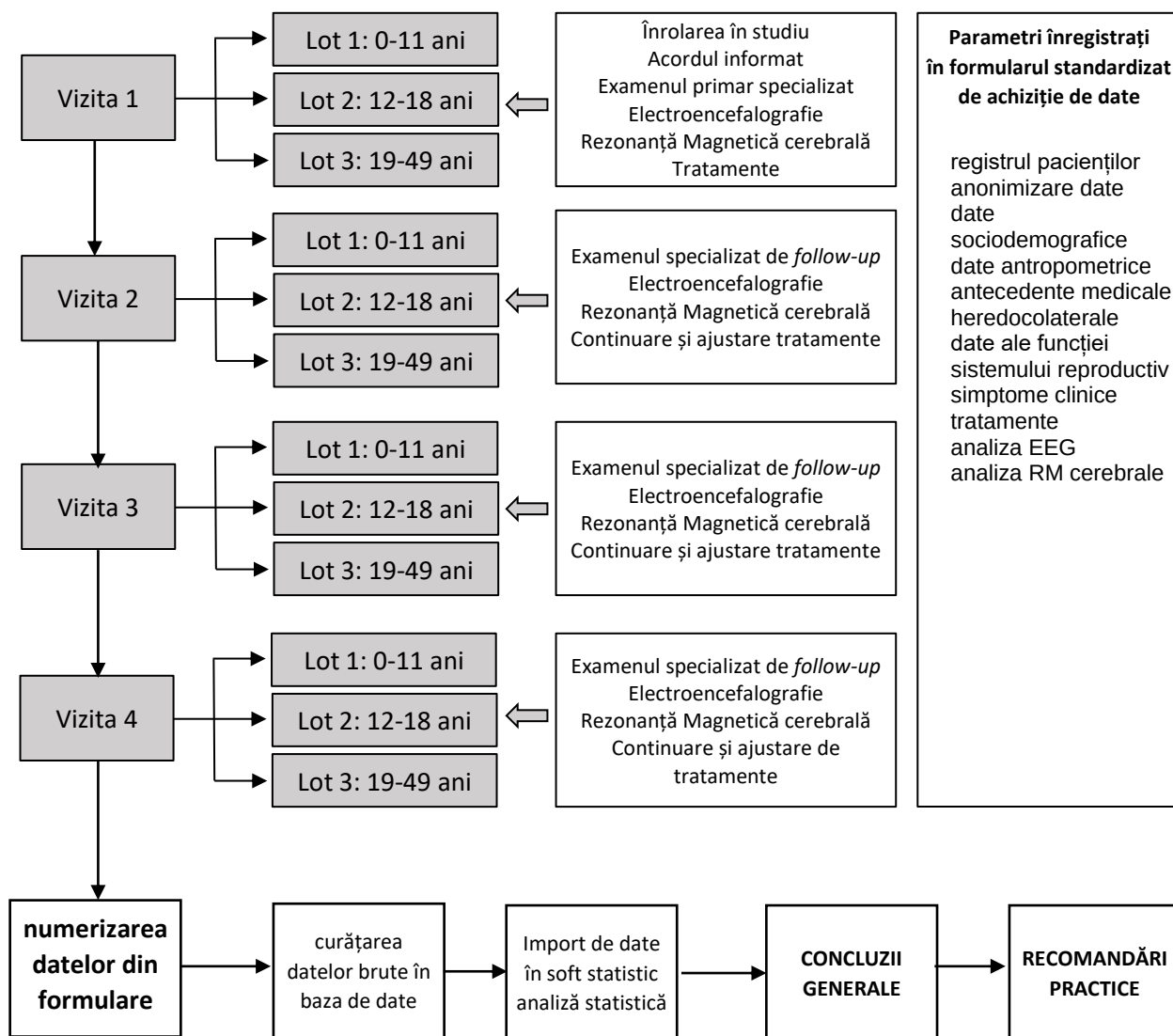


Figura 2.1. Design-ul general al studiului.

Diferențele statistic semnificative între loturi pentru majoritatea parametrilor de comparare reflectă o situație naturală, determinată de schimbările apărute în viața fiecărei persoane de-a lungul timpului (studii, migrare internă rural-urban, angajare în câmpul muncii etc.). Pentru studiul de tip cohortă, cu monitorizare în timp, acestea nu reprezintă un factor de bias din cauza neomogenității lotului.

În cele din urmă, traseul conceptual de investigare, documentare și monitorizare a evoluțiilor, de analiză a datelor și emitere a concluziilor sunt redată în figura 2.1, care prezintă designul general al cercetărilor din cadrul tezei.

2.2. Descrierea examenului clinic general și celui neurologic

Toate pacientele înrolate în studiu au fost examinate în conformitate cu Protocolul clinic național „*Epilepsia la adult*” și Protocolul Instituțional, elaborat în baza acestuia.

Examenul clinic a inclus înregistrarea datelor subiective – anamneza cu datele epidemiologice și demografice: vârsta, reședința, profesia (condițiile de muncă), nivelul de educație (studiile), istoricul medical – antecedente medicale personale și heredo-colaterale (prezența epilepsiei la rudele de gradul I și II), deprinderi vicioase, anamneza sexuală (menarcha, caracteristica ciclului menstrual, anamneza obstetricală și ginecologică, activitatea sexuală și menopauza). Examenul clinic general obiectiv, pe sisteme, și examenul neurologic a fost aplicat integral. Pacientele au fost examinate prin metode clinice standard, cu scopul de a aprecia starea generală și statutul neurologic. Au fost indentificate simptomele neurologice generale și de focar, eventualele tulburări psihice, cognitive, care au fost introduse în formularul standardizat de înregistrare a datelor „*Chestionar de estimare prospectivă la teza de doctorat cu tema Epilepsia la femeii de vârstă reproductivă*”, Anexa 4.

Pentru precizarea unor evenimente, au fost intervievate, cu acordul pacientelor, rudele lor și martorii oculari ai crizelor. S-a aplicat tehnica dirijată a întrebărilor cu privire la interviu.

Pacientele au îndeplinit, de asemenea, o agendă (format pe hârtie) a crizelor epileptice, unde au fost descrise caracterul simptomatic al crizei, frecvența și durata, semnele postictale ale crizei, timpul apariției și factorii declanșatori. Datele respective au fost, apoi, transcrise în formularul standardizat de înregistrare a datelor. Variabilele specifice bolii și pacientei cu epilepsie au fost colectate apriori, bazate pe caracteristicile individuale și clinice ale fiecărei paciente. Informație despre evenimentele clinice însoțite de pierderea conștienței, amnezie, confuzie a fost evaluată pe baza relatărilor familiei și a martorilor și nu a fost aplicat niciun instrument de screening obiectiv la subiecții prezentului studiu.

Determinarea tipului de criză epileptică s-a stabilit în baza criteriilor de diagnostic a crizei epileptice, expuse în definiția conceptuală a unei crize epileptice, elaborate de Liga Internațională Împotriva Epilepsiei (ILAE), comunicată de Fisher în 2005 și care nu a fost modificată în 2014 [2-5]. Diagnosticul formei de epilepsie s-a bazat pe criteriile definiției operaționale, propuse de Grupul de lucru și acceptate de ILAE în anul 2014 [3]. S-a atras atenția la crizele menstruale, numite catameniale, CE cu debut în adolescență, CE diagnosticate tardiv, precum și CE cu agravare, CE în serie și crizele prelungite, cu durata de 5-10-15-30 minute. Statusul epileptic a fost

definit ca o criză epileptică generalizată continuă sau drept crize în serie, fără revenire la conștiință între crize, cu recăpătarea conștiinței timp de, cel puțin, 30 de minute [12].

Creșterea frecvenței, duratei sau severității crizelor existente, apariția de noi tipuri de crize sau apariția statusului epileptic sunt determinative în agravarea bolii. [62]. În pofida faptului, că sunt validate scale de apreciere a severității crizelor epileptice, pe lângă cele enumerate în revista literaturii, inclusiv „*The Chalfont Seizure Severity Scale*” revăzută, „*GASE*” (*Global Assessment of the Severity of Epilepsy*), toate acestea nu sunt adoptate pentru utilizare uzuală [61, 70].

Status epilepticus (SE) este o afecțiune care rezultă fie din eșecul mecanismelor responsabile de încetarea crizei sau din inițierea unor mecanisme, care duc la crize prelungite anormal (după punctul de timp t1). Este o afecțiune care poate avea, pe termen lung, consecințe (după punctul de timp t2), inclusiv, moartea neuronului, leziunile neuronale și alterarea rețelelor neuronale, în funcție de tipul și durata crizelor. Această definiție este conceptuală, cu două dimensiuni operaționale: prima este durata crizei și momentul punctului (t1), dincolo de care, criza ar trebui să fie considerată drept o „activitate ictală continuă”. Al doilea moment de timp (t2) este perioada de desfășurare a activității ictale, după care, există riscul unor consecințe pe termen lung. În cazul SE convulsiv (tonic-clonic), ambele momente (t1 la 5 min și t2 la 30 min) se bazează pe experimente pe animale și pe cercetări clinice. Definiția conceptuală a statusului epilepticus: t1 – când criza e, probabil, să fie una prelungită și t2 – când este posibil că, criza în derulare va determina complicații pe termen lung. SE tonic-clonic de la 5 min (t1) la 30 min (t2); SE focal, cu afectarea conștiinței de la 10 min (t1) la >60 min (t2); absență 10-15 min (t1), date inadecvate (t2) [196]. Trebuie de menționat faptul că, pe parcursul studiului, 2 pacienți (1,2% din eșantion), în vârstă de 11 ani și de 14 ani, respectiv, au dezvoltat un SE tonic-clonic cu durata t1 mai mult de 5 min, până la t2 de 27 min (timp în care a fost solicitată asistența medicală de urgență și efectuată transportarea în secția de terapie intensivă a Spitalului Raional Orhei, respectiv, Comrat).

Au fost specificate perioadele libere de crize de 1 an, 2 ani, 3 ani și 5 ani. La includerea în studiu, nicio pacientă nu a fost în perioada liberă de crize. Conform criteriilor de remisie expuse de ILAE, în 2014, epilepsia este considerată a fi rezolvată pentru persoanele, care fie au avut un sindrom de epilepsie dependent de vârstă, dar au trecut acum vârsta aplicabilă sau care au rămas fără crize în ultimii 10 ani și au întrerupt medicamentele anticonvulsivante, cel puțin, ultimii 5 ani. „Rezolvat” nu este neapărat identic cu viziunea convențională „remisie” sau „vindecare”.

După recomandările ILAE, amplexarea estimărilor ratei de recidivă nu s-a îmbunătățit semnificativ atunci când remisia a crescut de la 2 ani la 5 ani și, apoi, la 10 ani. Cu toate acestea, 10 ani a fost o măsură mai sensibilă a lipsei de recidivă decât 2 ani. Având în vedere diferențele modeste în ratele de recădere între cei 5 ani fără crize, cu definiția ultimilor 2 ani fără medicamente

și cei 10 ani fără crize, cu ultimii 5 ani fără medicamente, și impactul negativ luat în considerare în remisie, a fost argumentat că o revenire la definiția de 5 ani poate fi justificată [68].

Crizele epileptice cu debutul (maladiei) necunoscut și cu un EEG incert, nu au fost clasate în grupul de crize necunoscute sau neclasificabile, deoarece în cadrul cercetării au fost considerate neinformative și nu au corespuns criteriilor de includere.

Noua Clasificare a Epilepsiilor [5] include mai multe niveluri și prevede posibilitatea de clasificare în medii clinice diferite (Anexa 3). Aceasta este o recunoaștere a variației mari a resurselor din întreaga lume, ceea ce înseamnă că vor fi posibile niveluri diferite de clasificare, în funcție de resursele locale disponibile ale clinicianului care stabilește diagnosticul. Acolo unde este posibil, trebuie căutat un diagnostic la toate cele trei niveluri, precum și etiologia individuală a epilepsiei.

2.3. Metodologia investigației prin EEG și RM cerebrală la paciențele din studiu

2.3.1. Examenul prin electroencefalografie

Paciențele au fost investigate prin EEG standard de rutină, în mod obligatoriu, în momentul includerii în studiu. Datele obținute au fost introduse în compartimentul de examinare electroencefalografică din chestionarul standardizat de înregistrare a rezultatelor. EEG a fost efectuată, apoi, la fiecare vizită, indiferent de dinamica crizelor epileptice. Scopul examenului EEG în interesul cercetării a fost stabilirea tipului de anomalie electrică cerebrală, care se manifestă prin tipare specifice în diferite tipuri de CE. Monitorizarea video-EEG cu o durată cuprinsă între 3 ore și 24 de ore s-a efectuat în cazul indicațiilor clinice distincte, atunci când a fost necesară diferențierea tipului de CE și/sau modelarea tratamentului antiepileptic.

Trebuie de menționat, că au fost colectate și introduse în chestionarul standardizat de înregistrare a rezultatelor și analizate datele EEG efectuate în crizele de debut a fiecărei paciente și la următoarele vizite de monitorizare. Analiza retrospectivă a datelor EEG (prezentate de fiecare din paciente) s-a efectuat în funcție de scopul studiului. Datele EEG, efectuată de pacientă la fiecare vizită, s-au luat în calcul, corelându-se cu datele de la EEG de debut, care a fost luată drept referință și care corespundea protocolului EEG utilizat în studiu. Nu au trecut prin analiza statistică examinările EEG, efectuate înafara indicațiilor investigatorului sau înafara vizitelor planificate.

Descrierea traseelor EEG și stabilirea diagnosticului a fost efectuată de către medicii neurofiziologi care dețin categorie superioară: A. Bunduchi, E. Veltman, L. Birda și revizuire în consiliu în funcție de indicație. EEG s-a efectuat în laboratorul specializat al IMSP Spitalul de Stat al Republicii Moldova, Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „*Diomid Gherman*”, precum și în laboratorul de electrofiziologie din instituția medicală privată „*Excellence*”,

Chișinău, Republica Moldova. Aparatele EEG, modelul *BMS1-5000* și *BMS1-6000* (producător – Nicolet, SUA) și modelul *Coherence system* (producător – Deltamed SA, Natus Medical Incorporated, Franța), au aceleași funcții principale: de fixare a electrozilor, amplificare, filtrare, înregistrare, stocare și raportare. Morfologia crizelor epileptice a fost analizată conform criteriilor electroencefalografice ale crizelor epileptice definite de ILAE 1981 și cele revăzute în 2017 [79, 80, 167-170].

EEG apreciază funcția electrică sumară cerebrală și este metoda non-invazivă indispensabilă în epileptologie și, în același timp, este metoda secundară în stabilirea diagnosticului de criză epileptică.

Electroencefalografia reprezintă metoda de explorare a potențialelor electrice sumare ale creierului și prezentarea lor grafică, care se obține din înregistrarea campurilor electrice la nivelul scalpului și este reprezentat printr-un număr variabil de derivații – în funcție de numărul canalelor de amplificare ale aparatelor de înregistrare. Fiecare derivație exprimă suma algebrică a activităților bioelectrice captate din două regiuni diferite, în sistemul de culegere bipolar, sau activitatea bioelectrică dintr-o regiune, în sistemul de culegere monopolar.

Spike-ul interictal rămâne semnul distinctiv al epilepsiei, demonstrând, practic, *in vivo*, hiperexcitabilitatea corticală și hipersincronia și este prezent în starea interictală „normală”. Prezența unui vârf interictal susține confirmarea unui diagnostic clinic de epilepsie, definirea sindromului de epilepsie, corecția managementului medicamentelor și ajută la stabilirea indicațiilor pentru tratamentul chirurgical.

Tipurile de EEG utilizate în studiu au cuprins:

- EEG de rutină, cu durata de 20 minute, cu efectuarea probelor funcționale tipice (hiperventilarea, flash-uri luminoase);
- EEG de somn și, din contră, cu privare de somn; ambele metode se efectuează în cazul, în care EEG de rutină nu oferă date convingătoare despre prezența unui focar epileptogen;
- Video-EEG (telemetrie video) – metodă de înregistrare, unde pacientul este filmat concomitent cu înregistrarea traseului EEG.

Examinările au fost executate prin metoda monopolară și bipolară, utilizând schema internațională „10-20” de aplicare a electrozilor. EEG s-a efectuat la pacienți în stare de veghe, în stare relaxată, cu ochii închiși pe o durată de 20-30 minute. În timpul examinării, s-au efectuat probele funcționale: fotostimularea, prin expunerea la lumină intermitentă cu frecvența flash-urilor luminoase de la 2 Hz la 30 Hz și hiperventilarea, când pacienții trebuiau să respire profund, cu o frecvență a respirației de 40-60 pe minut, timp de 2-3 min. Pe parcursul examinărilor standard nu s-au produs complicații. Metoda EEG asociată cu deprivarea somnului s-a efectuat în cazurile, când focarul epileptic a fost suspect pe un traseu EEG standard.

Înregistrarea video a fost efectuată cu două camere, cu vedere de zi și de noapte, iar datele au fost stocate fie pe casete video, fie pe hardisk-ul calculatorului. Electroencefalograma și imaginea video au fost sincronizate între ele în mod automat. Vârfurile, descărcările de unde lente care depășesc înregistrarea în fundal în amplitudine au fost identificate în mod automat, prin software-ul aparatului de EEG, verificate și validate apoi de neurofiziologi.

Înregistrările EEG de lungă durată au fost efectuate prin intermediul echipamentului pentru înregistrare de lungă durată model *Coherence system* (producător – *Deltamed SA, Natus Medical Incorporated, Franța*), în încăpere semi-întunecată, pe parcursul a minimum 8 ore de înregistrare continuă nocturnă. Pentru fiecare pacientă, inițial, a fost efectuată înregistrarea video-EEG standard, cu probele funcționale, urmată de înregistrarea video-EEG prelungită. Cu acest scop, au fost utilizați electrozii extra-cranieni (producător – *Astro-Med Inc Product Group*). Electrozii au fost plasați conform standardelor internaționale (sistemul internațional „10-20”), cu rata de eșantionare digitală de 256 Hz și impedanța de contact a electrozilor sub 10 k Ω .

Parametrii de înregistrare utilizați au fost: filtrul de frecvență înaltă de 70 Hz, iar de frecvență joasă – de 0,3 Hz. Concomitent, au fost înregistrate oculografia, electrocardiografia, electromiografia mușchiului deltoid și respirația (mișcările respiratorii ale toracelui și abdomenului). Toate pacientele s-au aflat sub supraveghere continuă pe parcursul înregistrării. Crizele epileptice, înregistrate în timpul monitorizării video-EEG de lungă durată, au fost analizate independent, de medicul neurofiziolog și un neurolog-epileptolog, la necesitate au fost organizate consilii medicale pentru certitudinea concluziilor. Prin această metodă, au fost analizate, studiate și descrise crizele epileptice hipermotorii la 9 paciente cu crize epileptice nocturne. Ca rezultat, a fost apreciată prezența modificărilor electrice cerebrale interictale electroencefalografice, conform criteriilor constatate de Pedley T. (2003) [165].

Perioada interictală pentru înregistrarea EEG a fost aplicată în cercetarea observațională retrospectivă, cu scop de apreciere a prezenței și caracteristicilor diferitor anomalii electrice, corespunzător tipului de criză. A fost examinată EEG standard pentru identificarea unei anomalii epileptiforme specifice – vârful ascuțit (*spike-ul*). Prima categorie de anomalii cuprinde ansamblul de grafoelemente numite paroxistice, dintre care, cele mai reprezentative sunt: vârfurile, unde vârf, complexe spike-undă și unde ascuțite, polivârfurile-undă tipice sau degradate, precum și undele lente cu marginile sub formă de creștături. A doua categorie de anomalii cuprinde ritmurile rapide patologice (16-24 Hz), de mare semnificație diagnostică dar, deseori, dificil de diferențiat de artefactele musculare și de activitățile de aceeași frecvență induse de terapie (de ex., barbiturice sau tranchilizante), dar mai ales, undele lente (4 Hz sau mai puțin). În cele din urmă, scăderea, diminuarea importantă de voltaj generalizată sau limitată la unele derivații, de asemenea constituie o anomalie importantă pentru stabilirea diagnosticului de epilepsie.

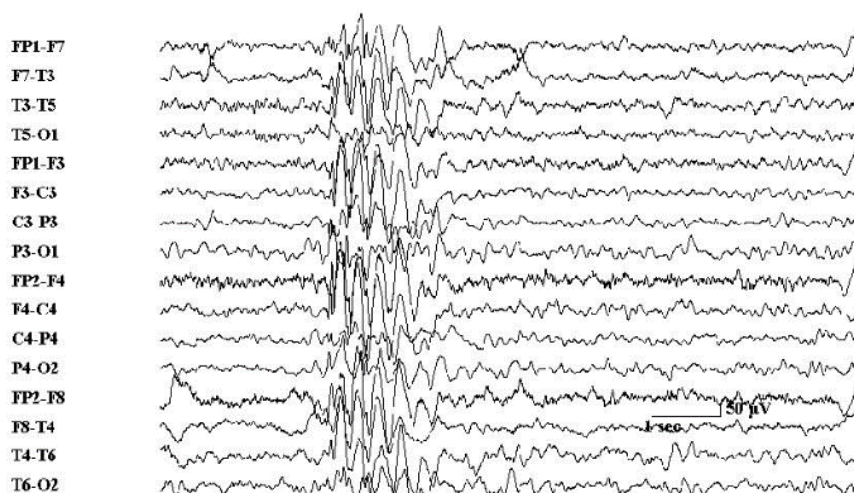


Figura 2.2. Descărcări electrice tip polispikes și unde, observate în epilepsia mioclonică juvenilă.
Imagine de referință, conform Benbadis S. (2009) [166].

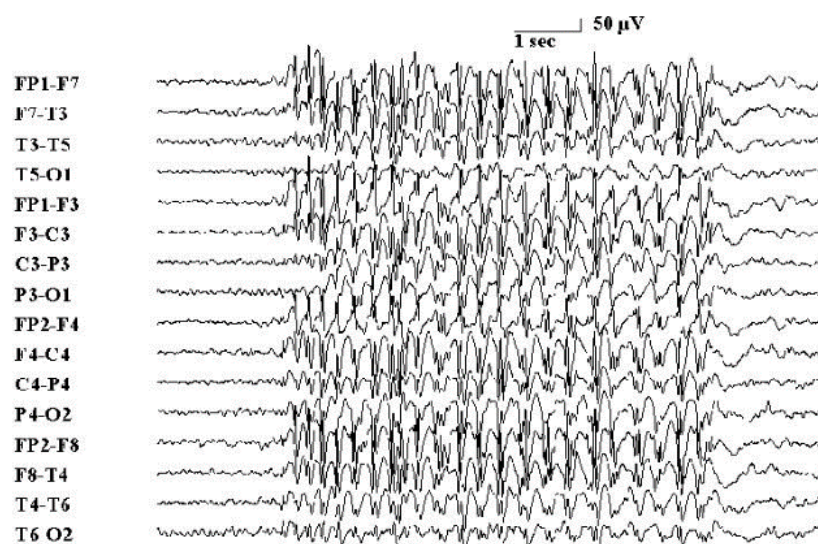


Figura 2.3. Tiparul activității electrice neuronale în epilepsia de tip absență.
Descărcări de undă și vârf dominant anterior, tipice, cu frecvența de 3 Hz.
Imagine de referință, conform Benbadis S. (2009) [166].

Menționăm că toate categoriile de anomalii electrice au fost detectate la pacientele studiate și au fost incluse pentru analiză. Trasee EEG tipice, de referință, descrise de Benbadis S. (2009), sunt prezentate în figurile 2.2 și 2.3 [166]. Criteriile de caracterizare pentru vârfuri și unde ascuțite interictale, conform Pillai J. și coaut. (2006) [167]:

- 1) Descărcarea electrică trebuie să fie paroxistică și clar distinsă de activitate de fundal;
- 2) Descărcarea electrică arată, de obicei, o schimbare bruscă a polarității timp de câteva milisecunde, rezultând un contur ascuțit;
- 3) *Spike*-urile sau undele ascuțite sunt, de obicei, negative în polaritate;
- 4) Cele mai multe vârfuri sunt urmate de o undă lentă;

- 5) Durata trebuie să fie mai mică de 200 ms. Spike-ul durează între 20 și 70 ms, iar undele ascuțite durează între 70 și 200 ms. Distincția este de natură morfologică și nu există niciun motiv clinic ce le distinge;
- 6) Descărcarea trebuie să aibă un câmp fiziologic, cu descărcarea înregistrată de la mai mult de un electrod și un gradient de tensiune ar trebui să fie prezent.

Sunt mai concludente datele și rezoluțiile EEG de densitate înaltă, care indică localizarea *spike*-urilor. EEG de densitate înaltă reprezintă o metodă de înregistrare a electroencefalografiei cu numărul de electrozi până la 256, care acoperă uniform întreaga suprafață a capului, contribuind la vizualizarea mai exactă a sursei electrice datorită rezoluției spațiale și temporale mai mari. Când rezoluția spațială superioară este combinată cu metode sofisticate de analiză a sursei, cu caracteristicile neuroanatomice a rezonanței magnetice cerebrale, informații mai exacte privind patologia electrografică epileptiformă pot fi obținute de la EEG de scalp. Metoda s-a dovedit a fi mai eficientă în estimarea zonei de debut a crizei decât alte metode [140, 141]. Din păcate, acesată metodă este accesibilă în RM numai pentru un număr limitat de pacienți.

2.3.2. Examenul prin rezonanță magnetică cerebrală

Examenul prin rezonanță magnetică cerebrală reprezintă metoda de importanță fundamentală în diagnosticul etiologic al epilepsiei, deoarece determină două aspecte-cheie: apreciază zonele anormale cerebrale cu potențial epileptogen și descrie structura anatomică a creierului în jurul leziunii. Imagistica prin rezonanță magnetică (RM) este o tehnică de scanare sigură și neinvazivă a creierului și constituie metoda de elecție în evaluarea epilepsiei la orice vârstă. RM are rolul de a evidenția potențiale cauze ale epilepsiei, în corelație cu celelalte metode de investigații instrumentale și de laborator destinate pentru a monitoriza pacientul cu epilepsie. Protocolul se bazează pe realizarea de secvențe standard, la care se adaugă secvențe de tip special în planuri particularizate, eventual după injectarea substanței de contrast paramagnetice. Sensibilitatea RM pentru detectarea anomaliilor depinde de substratul patologic, tehnicile RM aplicate și experiența medicului interpretator. O rutină a protocolului RM optim ar trebui să includă ponderea T1 și T2, densitatea de protoni și recuperarea inversiunii atenuate de fluid secvențe (FLAIR). Aceste contraste sunt efectuate în cel puțin două planuri ortogonale care acoperă întregul creier, folosind grosimea minim posibilă a feliei. Un plan oblic coronal, orientat perpendicular pe axa lungă a hipocampusului, oferă cea mai bună definiție a structurilor lobilor temporalului medial.

În general, imaginile ponderate T1 oferă cel mai bine definirea anatomiei și diferențierea gri și alb, în timp ce imaginile ponderate T2 oferă o sensibilitate ridicată pt detectarea patologiei la nivelul creierului. Un T1 tridimensional secvență de volum ponderată cu dimensiunea partiției de 1,5 mm sau mai puțin ar trebui să fie inclus, deoarece aceste imagini pot fi reformatate în orice orientare și utilizat pentru prelucrarea post-achiziție precum măsurarea volumelor hipocampusului. Imagistica FLAIR produce o ponderare T2 grea și suprimă semnalul de la lichidul cefalorahidian (LCR). Acest lucru asigură un contrast ridicat al leziunii în zonele apropiate de

LCR și permite vizualizarea detaliilor anatomice cu o acuratețe mai mare decât cu T2 ponderat cu secvențe convenționale. Gadoliniul nu îmbunătățește sensibilitatea RM la pacienții cu epilepsie, dar poate fi utilă pentru caracterizarea leziunilor intracerebrale asociate cu degradarea barierei hematoencefalice.

Protocolul RM pentru epilepsie este un grup de secvențe RM, în special RM – 3 Tesla, reunite pentru a îmbunătăți sensibilitatea și specificitatea în identificarea posibilelor anomalii structurale care stau la baza crizelor epileptice [188]. Toate criteriile expuse constituie protocolul minim, care a fost utilizat în lucrarea dată. În anul 2019, *ILAE Neuroimaging Task Force* a recomandat criteriile de diagnostic imagistic în epilepsie, care includ un set de secvențe RM cerebrale, în prezent fiind considerat a fi protocolul optim în epileptologie (numit „HARNESS” RM), conform Bernasconi și coaut. (2019) [171]. Elemente ale protocolului HARNESS RM sunt prezentate în tabelul 2.2. și recomandate pentru examinarea imagistică, în special a tipurilor rezistente de crize epileptice sau epilepsia necunoscută.

Tabelul 2.2. Secvențe obligatorii și opționale ale protocolului HARNESS-MRI (conform Bernasconi și coaut. (2019) [149].

Nume	Descriere
<i>Secvențe obligatorii – protocol RM HARNESS</i>	
T1-ponderat: Ecou rapid de gradient pregătit pentru magnetizare (MPRAGE, Siemens) și ecou în gradient spoliat (SPGR, GE), eco de câmp Turbo (TFE, Phillips).	Imagini de înaltă rezoluție care pot fi reformatate pentru a fi vizualizate pe planuri coronal, axial și sagital. Vizualizare optimă a anatomiei și morfologiei creierului.
T2-ponderat: 3D recuperarea inversiei atenuării fluidelor (l. engl. <i>fluid attenuation inversion recovery</i> , FLAIR).	Imaginile 3D de înaltă rezoluție care pot fi reformatate în orice plan. Anularea influențelor LCR asupra reconstrucției imaginii cerebrale îmbunătățește vizibilitatea patologiilor cu potențial epileptogen, cum ar fi displazia corticală focală, scleroza hipocampică, hamartoame, cicatrici gliale.
T2-ponderat Ecou spin-coronal (plan de achiziție perpendicular pe axa lungă a hipocampului)	Rezoluție înaltă în plan. Vizualizare optimă.
<i>Secvențe opționale – protocol RM HARNESS</i>	
T1-ponderat Imagine RM amplificată de Gadolinu.	Optim în evaluarea leziunilor asemănătoare tumorilor, malformațiilor vasculare sau proceselor infecțioase.
T1-ponderat Imagistica ponderată cu sensibilitate (l. engl. <i>susceptibility weighted imaging</i>).	Sensibil la depozitele de fier, produse din sânge și calcificări.

Pentru majoritatea pacientelor, a fost aplicat protocolul RM numit „*the essential six*” (șasele esențial). Pentru detectarea leziunilor cerebrale cu potențial epileptogen, au fost puse în aplicare următoarele criteriile imagistice:

- FLAIR (fluid attenuated inversion recovery);
- T2-ponderat, T1-ponderat;
- Secvențe sensibile la hemosiderină, calcificare;
- Mărimea pasului pentru T2 și FLAIR nu a depășit 3 mm.
- Imaginea T1 a fost efectuată în tehnică tridimensională la dimensiunea voxelilor izotropi de 1 mm. Pentru T2 și FLAIR, cel puțin două orientări de pas au cuprins aria angulară a hipocampusului [171, 172].

Caracteristicile protocolului „the essential six” sunt prezentate în tabelul 2.3.

Tabelul 2.3. Caracteristicile protocolului „the essential six” (Wellmer J., 2013) [150].

Secvența	Mărimea pasului	Orientarea în plan	Unghiul planului
3D-T1	1mm – isotropic	3D	ac-pc
T2/STIR	≤3mm	Axial	hc
T2/STIR	≤3mm	Coronal	hc
FLAIR	≤3mm	Axial	hc
FLAIR	≤3mm	Coronal	hc
S. calcium/siderin sensitive	≤3mm	Axial	hc

Notă: Protocolul dat este adaptat pentru un scanner de 1,5T; ac-pc – comisura anterioară și posterioară; STIR – *short T1 inversion recovery*; hc – hipocampus; FLAIR – *fluid attenuated inversion recovery*.

Concomitent, a fost utilizată Scala Națională de Severitate a Crizei (engl. *National Health Seizure Severity Scale*), adaptată, care apreciază gravitatea bolii epileptice, având scorul cuprins între 1 și 27 de puncte [173]. Trebuie de menționat că nu există, în prezent, o metodă unică, care ar aprecia integral tabloul și gravitatea bolii, fiind necesară evaluarea multidimensională a epilepsiei.

Diagnosticul CE și forme de epilepsie s-a bazat pe o abordare multimodală a bolii, cu includerea metodelor de examinare necesare pentru diagnostic și care sunt disponibile în Republica Moldova (examenul clinic general, examinarea neurologică, metode electrofiziologice – EEG de rutină și cel prin deprivare de somn, monitorizarea EEG și examenul neuroimagic – Rezonanța Magnetică (RM) cerebrală (1,5T și 3,0T, cu sau fără contrast), mai rar am obținut examenul RM cerebral bazat pe protocolul epilepsiei.

Monitorizarea în dinamică a pacienților s-a efectuat la fiecare 3-6-9-12 luni, precum și la apariția diferitor altor tipuri de întrebări cu privire la tratament și diagnostic, pe parcursul a celor 5 ani de studiu. Anual, a fost efectuată o concluzie generală asupra fiecărui caz, rezultatele careia au fost înregistrate pentru analiză statistică.

2.4. Analiza statistică descriptivă și inferențială, efectuată în cadrul tezei

Înainte de a începe colectarea materialului primar, a fost estimat numărul necesar de pacienți (l. engl. *sample size*) pentru înrolare în studiu și care ar permite confirmarea sau respingerea ipotezei nule.

Numărul necesar de pacienți a fost calculat, utilizând softul online gratuit GPower 3.1 (autori: *Faul F., Erdfelder E., Lang A., Buchner A. GPower 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. Behaviour Research Methods, 2007; 39: 175-191*) [174].

Deoarece parametrii principali de rezultat ai studiului sunt de tip categorial, cu distribuție non-Gaussiană (non-normală), iar numărul seriilor de date sunt mai mari de 2 – adică, 3 (în funcție de vârsta de debut) sau 4 (în funcție de numărul vizitelor), a fost selectat pentru calcul testul Kruskal Wallis.

Au fost efectuați următorii pași de calcul în softul *GPower*:

- Selectat *F tests* din meniul *Test family*;
- Selectat *ANOVA: fixed effects, omnibus, one way from Statistical test*;
- Selectat *Apriori* din *power analysis*.

A fost introdusă informația de fond: interval de încredere de 95% pentru semnificația rezultatelor, puterea statistică – 80%; diferența de rezultat $f=0,25$; numărul de grupe $n=3$; raport de număr între seriile de date – 1:1.

Rezultatele calculului: parametrul de non-centralitate (care descrie gradul diferenței dintre valorile H_1 și H_0) $\lambda = 9,9375000$, valoarea F critică = 3,0540042, numărătorul gradelor de libertate $df = 2$ (deoarece calculul s-a efectuat în baza a 3 serii de date), numitorul gradelor de libertate $df = 156$. Total, număr necesar de pacienți pentru cercetare = 159.

Datele primare provenite din formularele standardizate de înregistrare a parametrilor, din descrierile și imaginile RM native sau cu contrast, descrierile EEG, au fost numerizate în tabele Excell. Ulterior, baza electronică de date astfel constituită (engl. *raw data*) a fost verificată, iar eventualele date aberante (engl. *outliers*) au fost înlăturate. Datele înregistrate au fost, în majoritate absolută, de tip nominal (categorial) – ex., tipul crizei, prezența sau absența unei caracteristici, sexul etc.; doar unele variabile au fost de tip continuu (ex., vârsta pacientelor) sau discret (ex., numărul crizelor epileptice etc.). Calculele matematico-statistice au fost efectuate în funcție de ipoteza formulată și numărul de serii de date luate în considerație. În situațiile când datele au urmat analiza în două serii (de ex., reședința urbană sau rurală etc.), cu repartizarea în tabele de tip 2×2 , a fost aplicat testul statistic Fisher exact. Deoarece majoritatea analizei statistice a fost efectuată pentru compararea a 3 serii de date (în cazul loturilor privind vârsta de

debut a maladiei) sau a 4 serii de date (în cazul comparării rezultatelor între cele 4 vizite), atunci repartizarea datelor nominale a fost efectuată în tabele de tip 3×3 și, după caz mai mult, situație în care a fost aplicat testul statistic χ^2 pentru tendințe lineare (Mantel-Haenszel extins). Datele continue au fost analizate statistic cu ajutorul testului t-Student bicaudal nepereche (pentru cazurile cu 2 serii de date) sau ANOVA (pentru compararea a 3 sau mai multe serii de date). Analiza de corelare a fost efectuată, aplicând testul (r) Pearson, deoarece tipul de date a fost nominal. Pentru cuantificarea răspunsurilor scalare, în funcție de una sau două variabile explicative (variabile dependente versus independente), a fost efectuată analiza de regresie lineară (de ex., nr. de crize epileptice în funcție de vârstă, tratamente sau durată).

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

2.5. Analiza statistică multivariată și elaborarea modelelor probabilistice

Una dintre cele mai frecvente solicitări ale pacienților și rudelor lor la consultația medicală este oferirea unui răspuns referitor la rezultate și/sau prognostic (șansă de vindecare, de recurență, de durată, probabilitatea survenirii unor complicații, succesul unui tratament etc.). În intenția de a da un răspuns cât de cât plauzibil, medicii se bazează fie pe propria experiență, fie pe datele literaturii de specialitate, fie aplică diferite instrumente de estimare și prognozare (scoruri, nomograme, modele matematice).

Limitările fiecăreia dintre metodele de prognozare a rezultatelor este diferită – de la estimare empirică (practic, intuire, a rezultatului), cu probabilitate de eroare vs succes de 50%/50% în baza experienței practice, la o aproximație populațională (bazarea pe scoruri și modele probabilistice). Din păcate, niciuna dintre metode, cât de sofisticată nu ar fi, nu este în stare să ofere o prognoză personalizată a celor solicitate de pacient.

Conform V. Iapăscuță (2022), o soluție ar fi utilizarea masivelor de date („*big data*”) și algoritmilor autoînvățabili de inteligență artificială, însă asemenea tehnologii sunt disponibile, deocamdată, pentru un spectru destul de redus de aplicații (de ex., interpretarea imaginii de radiografie toracică sau a microscopiei biopsatelor în oncologie) [175, 176].

O variantă de compromis ar fi utilizarea modelelor probabilistice de predicție, bazate pe indicatori clinici, ai examenului instrumental și celor de laborator, elaborate în baza regresiei logistice. Metoda de regresie logistică permite predicția verosimilității (l. engl. *the likelihood*)

unui eveniment, bazată, în special, pe evenimente binare (prezența sau absența crizei, abandonarea sau nu a tratamentului etc.). Dintre avantajele utilizării regresiei logistice în cercetarea de față pot fi menționate ușurința implementării, interpretării, precum și o acuratețe suficientă din punct de vedere clinic, dată de parametri simpli și lesne de obținut. Dintre dezavantaje, ar trebui menționată asumarea unei relații lineare dintre variabila independentă (rezultatul căutat) și cea/cele dependentă (care, în lumea reală nu întotdeauna este lineară) și problema (multi)colinearității. Instrumentele statistice contemporane (*SPSS*, *GraphPad Prism* vv. 8-9 etc.) permit, însă, testarea colinearității dintre variabilele incluse în model. Totodată, softurile menționate utilizează aplicații matematice implicite pentru a selecta, mai ușor, care dintre posibilele modele, care pot fi construite în baza datelor deținute, este cel mai simplu și cel mai performant [177, 178, 179].

În prezenta lucrare, au fost investigate clinic, paraclinic și instrumental 159 de paciente, fiecare dintre ele făcând 4 vizite periodice la medicul specialist. Baza de date a conținut 377 de parametri unici, care au fost sistematizați și analizați pentru identificarea asocierilor, tendințelor, interrelațiilor importante din punct de vedere clinic. Așadar, elaborarea modelelor predictive pentru diferite rezultate (l. engl. *outcomes*), relevante din punct de vedere clinic, dar și al prognosticului, reieșite din abordarea pacientelor de vârstă reproductivă, suferinde de epilepsie, ar avea o importanță practică deosebită. Din acest punct de vedere, drept rezultate relevante din punct de vedere clinic au fost considerate următoarele situații, exprimate sub formă de probabilitate și parametri descriptivi ai probabilității respective:

- eșecul tratamentului medicamentos (dezvoltarea rezistenței medicamentoase);
- evoluția în agravare a bolii;
- riscul evoluției spre statusul epileptic;
- remisia stabilă a maladiei („stabilizarea” maladiei).

Din totalitatea datelor asociate, care descriu pacientele de vârstă reproductivă cu epilepsie (parametri socio-demografici, rezultate ale investigațiilor imagistice și funcționale, tratamente, descrieri de simptome etc.), au fost considerate drept eligibile pentru testarea ulterioară în cadrul modelelor probabilistice variabilele care:

- sunt confirmate în literatură că sunt relevante pentru rezultatul selectat pentru testare;
- pot fi considerate fie cauza expunerii, fie cauza rezultatului sau ambele;
- interacțiunea dintre parametrii selectați dau efecte măsurabile vizibile (importante) din punct de vedere clinic.

Drept criterii de nonincludere în analiza de regresie logistică și construirii modelelor predictive a datelor asociate, care descriu pacientele de vârstă reproductivă cu epilepsie, au fost stabilite:

- parametri cu multe date individuale lipsă sau care au o variabilitate redusă;
- parametri care sunt în corelație strânsă cu alți predictorii ai modelului în elaborare, pentru a evita problemele efectului de colinearitate;
- parametrii care au demonstrat o semnificație statistică insuficientă ($p \geq 0,2$) la analiza univariată, cu inferența de la eșantionul de studiu la populația-țintă studiată (adică, se demonstrează faptul că datele testate nu indică la formarea unor anumite tendințe sau tipare descriptive ale lor).

În această ordine de idei, pentru crearea și testarea modelelor probabilistice pentru rezultatele importante din punct de vedere clinic (dezvoltarea rezistenței la tratamentul medicamentos, evoluția în agravare a bolii, riscul evoluției spre statusul epileptic și remisia stabilă a maladiei), au fost selectați următorii parametri (cu luarea în considerație a condițiilor enunțate mai sus):

- vârsta de debut a maladiei (pe categorii de vârstă 10, 20 și 30 de ani);
- abandonarea sau aderența redusă a tratamentului antiepileptic prescris;
- prezența unei leziuni cerebrale la examenul de rezonanță magnetică cerebrală;
- starea de confuzie prelungită după o criză epileptică (semn postictal);
- focar de activitate pe electroencefalografie, fără simptomatică convulsivă;
- anxietate;
- depresie;
- durata crizei epileptice peste 6 minute;
- eveniment de status epileptic;
- frecvența crizei epileptice (variabilă cantitativă discretă).

Deoarece variabilele selectate s-au dovedit a fi de tip categorial binar, ordinal (cu un număr redus de ordine), sau cantitativ discret, cele mai potrivite modele predictive au fost dezvoltate în baza analizei multivariate (regresiei logistice multiple). Rezultatul exercițiului dat poate fi exprimat fie în rapoarte de probabilitate, numite Odds-uri, fie în rapoarte de probabilitate logaritmă (Log al Odds-urilor), fie în probabilitate de survenire. Acestea reflectă, de fapt, unul și același lucru, dar în diferite moduri.

Conform James Jaccard (2001) [180], probabilitatea este șansa ca un eveniment să se întâmple (de ex: 80% probabilitate ca o criză epileptică să apară și, respectiv, $1 - 0,8 = 0,2$ (20%) probabilitate ca ea să nu apară);

Odds-urile reprezintă raportul dintre probabilitatea succesului (producerea fenomenului sau evenimentului) și probabilitatea eșecului (neproducerea fenomenului sau lipsa evenimentului). De exemplu, dacă probabilitatea survenirii unei crize epileptice este de 80%,

atunci probabilitatea nesurvenirii acestei crize este de 20%, respectiv, raportul Odds este de $0,8/0,2 = 4$.

Log Odds este logaritmul natural al raportului Odds: de ex., $\text{Ln}(4) = 1,38$.

Conversia raportului Odds la Log Odds rezultă într-o simetrie în jurul lui 0, care este mult mai simplu de perceput, dacă este reflectată tabelar (tabelul 2.4) (Jaccard, 2001) [180]. Tabelul 2.4 va servi, în continuare, drept reper de transformare reciprocă a valorilor rației Odds, Log Odds și a probabilităților în cadrul calculelor efectuate în modelele elaborate, precum și pentru descrierea caracteristicilor modelelor respective, interpretarea rezultatelor și performanțelor obținute.

Tabelul 2.4. **Relația dintre probabilitate, rația Odds și logaritmul natural al rației Odds (conform Jaccard J., 2001) [158].**

Probabilitate [p]	Rația Odds [p/(1-p)]	Log Odds log [p/(1-p)]
0,100	0,111	-2,197
0,200	0,250	-1,386
0,300	0,428	-0,847
0,400	0,667	-0,405
0,500	1,000	0,000
0,600	1,500	0,405
0,700	2,333	0,847
0,800	4,000	1,386
0,900	9,000	2,197

Notă: [p] – probabilitatea unui eveniment să se întâmple; [1-p] – probabilitatea unui eveniment să nu se întâmple.

Calculul probabilității survenirii unui eveniment în modelele bazate pe analiza regresiei logistice se face conform formulei (1):

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

unde,

β_0 : valoarea medie a variabilei de răspuns (interceptorul), atunci când $X = 0$;

β_1 : modificarea medie a variabilei de răspuns (constanta) pentru o creștere de o unitate în X ;

X : Valoarea pentru variabila-predictor (în cazul dat, a semnului clinic).

Însă, probabilitatea survenirii unui rezultat Y (în cazul cercetării de față – rezultatele relevante din punct de vedere clinic precăutate – eșecul tratamentului medicamentos, evoluția în agravare a bolii, survenirea statutului epileptic și remisia stabilă a maladiiei) depinde de mai multe condiții (parametri din seria X : $X_1, X_2, \dots$). Astfel, în asemenea circumstanțe, interacțiunea dintre

variabile se întâmplă atunci, când o variabilă X_1 afectează (determină) rezultatul Y diferit, în funcție de valoarea altei variabile X_2 ș.a.m.d. Pentru a exprima matematic această interacțiune, ecuația regresiei lineare pentru rezultatul (outcome) Y din ecuația (2) se preschimbă în ecuația (3):

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \varepsilon \quad (2)$$

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_1 X_2 + \varepsilon \quad (3)$$

În acest caz, probabilitatea survenirii (producerii) unui eveniment (rezultat), va fi exprimat prin ecuația (4):

$$P = \frac{e^{\beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_1 X_2 + \varepsilon}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_1 X_2 + \varepsilon}} \quad (4)$$

Cu această ecuație, devine posibil de calculat probabilitatea P pentru orice valoare dată a lui X , însă, atunci când $X = 0$, ecuația (4) se simplifică (ecuația 5):

$$P = \frac{e^{\beta_0}}{1 + e^{\beta_0}} \quad (5)$$

În acest sens, β_0 este numit „interceptor” (uneori, numit prin sinonimul „constantă”) și într-un model de regresie reprezintă valoarea medie a variabilei de răspuns atunci când toate variabilele predictoare din model sunt egale cu zero. Deci, fără a calcula probabilitatea rezultatului precăutat atunci când $X=0$, dacă ne uităm doar la semnul valorii obținute a interceptorului, putem spune că:

- dacă interceptorul (β_0) are semn negativ, atunci probabilitatea de a avea rezultatul Y va fi $<0,5$.
- dacă interceptorul (β_0) are semn pozitiv, atunci probabilitatea de a avea rezultatul Y va fi $>0,5$.
- dacă interceptorul (β_0) este egal cu 0, atunci probabilitatea de a avea rezultatul Y va fi exact 0,5.

În continuare, vor fi prezentate rezultatele analizei multivariate (regresiei logistice) pentru parametrii relevanți din punct de vedere clinic (eșecul tratamentului medicamentos, evoluția în agravare a bolii, riscul evoluției spre status epileptic și remisia stabilă a maladiei), obținuți la prezența și interacțiunea datelor asociate selectate, ale pacienților de vârstă reproductivă cu epilepsie: vârsta de debut a maladiei (pe 3 categorii de vârstă); abandonarea sau aderența redusă a tratamentului antiepileptic prescris; prezența unei leziuni cerebrale la examenul de rezonanță magnetică cerebrală; starea de confuzie prelungită după o criză epileptică suferită – simptom postictal; focar de activitate pe electroencefalografie fără simptomatice convulsivă; anxietate; depresie; durata crizei epileptice peste 6 minute; statusul epileptic; frecvența crizei epileptice.

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

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

Comisia de Clasificare și Terminologie a Ligii Internaționale de Combatere a Epilepsiei (ILAE, 2017) a acceptat varianta operațională, revizuită, a Clasificării Crizelor Epileptice și Epilepsiei, atât pentru aplicare în practica clinică, precum și pentru cercetare [5], care, respectiv, a fost utilizată în lucrarea dată.

Deosebirea dintre clasificarea ILAE, 1981 și ILAE, 2017 constă în:

- 1) „parțial” devine „focal”;
- 2) conștientizarea este folosită drept clasificator al crizelor focale;
- 3) termenii „discognitiv”, „parțiale simple”, „parțiale complexe”, „psihice” și „secundar generalizate” sunt eliminați;
- 4) noile tipuri de crize focale includ automatisme, oprirea (arrest-ul) comportamentului, hiperkinetice, autonome, cognitive și emoționale;
- 5) spasmele epileptice atonice, clonice, mioclonice și crizele tonice pot fi de debut focal sau generalizat;
- 6) criza focală tonico-clonică, cu extindere bilaterală, înlocuiește criza generalizată secundar;
- 7) tipurile noi de crize epileptice generalizate includ: absența cu mioclonia pleoapelor, absența mioclonică, mioclonic-atică, mioclonic-tonic-clonic;
- 8) crizele cu debut necunoscut pot avea caracteristici care ar putea fi reclasificate în viitor.

Chiar dacă noua clasificare nu reprezintă o schimbare fundamentală, ea permite o mai mare flexibilitate și transparență în denumirea tipului de criză, fiind o clasificare, mai curând, bazată pe principii funcționale și nu pe mecanisme fundamentale și are o semnificație importantă inclusiv, din punct de vedere metodologic, deoarece a avut drept scop atât unificarea studiilor, cât și acuratețea mai mare în diagnosticul epilepsiei.

Astfel, conform ultimei clasificări, se disting trei categorii fundamentale de crize epileptice (CE): focale, generalizate și neclasificabile. În cercetare, au fost incluse crizele focale și crizele generalizate. Crizele epileptice cu debut focal (CEDF) sunt: CE focală cu conștiența păstrată (CEFCP) și CE focală cu afectarea conștienței (CEFCA), crize epileptice focale cu generalizare bilaterală tonico-clonice (CEFBTC). Crizele epileptice cu debut generalizat

(CEDG) includ: CEDG motorii (tonico-clonice, clonice, tonice, mioclonice-tonico-clonice, mioclone-atone, atone, spasme epileptice) și CEDG non-motorii (absențe: tipice, atipice, mioclonice, cu mioclonusul pleoapei).

Tabelul 3.1 prezintă frecvența înregistrată a tipurilor de crize epileptice în funcție de vârsta de debut a maladiei (încadrată în 3 categorii de vârstă).

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

Tipul CE la debut	Tot lotul	Lotul I (0-11 ani)	Lotul II (12-18 ani)	Lotul III (19-49 ani)	χ^2	p
CE cu debut focal cu conștiența păstrată (CEDFCP)	741 (26,5%)	255 (26,1%)	258 (27,0%)	228 (26,4%)		
▪ CEDFCP motorii	118 (15,9%)	39 (15,3%)	42 (16,3%)	37 (16,2%)	10,4	0,235
▪ CEDFCP sensoriale	172 (23,2%)	60 (23,5%)	64 (24,8%)	48 (21,1%)		
▪ CEDFCP autonome	43 (5,8%)	16 (6,3%)	18 (7,0%)	9 (4,0%)		
▪ CEDFCP emoționale, cognitive, conservarea comportamentului	66 (8,9%)	28 (11,0%)	25 (9,7%)	13 (5,7%)		
▪ crize neclasificabile	342 (46,2%)	112 (43,9%)	109 (42,2%)	121 (53,0%)		
CE cu debut focal cu conștiența afectată (CEDFCA)	714 (25,5%)	250 (25,6%)	236 (24,7%)	228 (26,4%)		
▪ CEDFCA motorii	162 (22,7%)	60 (24,0%)	65 (27,5%)	37 (16,2%)	18,6	0,005
▪ CEDFCA emoționale, cognitive, conservarea comportamentului	77 (10,8%)	33 (13,2%)	23 (9,8%)	21 (9,2%)		
▪ CEDFCA cu automatisme	195 (27,3%)	76 (30,4%)	50 (21,2%)	69 (30,3%)		
▪ crize neclasificabile	280 (39,2%)	81 (32,4%)	98 (41,5%)	101 (44,3%)		
CE focale cu generalizare bialterală tonico-clonică (CEFBTC)	653 (23,3%)	228 (23,3%)	221 (23,1%)	204 (23,6%)	8,30	0,217
CE generalizate (CEG)	690 (24,7%)	245 (25,0%)	240 (25,2%)	205 (23,6%)		
▪ CEGP absente	44 (6,4%)	28 (11,4%)	12 (5,0%)	4 (2,0%)	67,5	0,0001
▪ CEG mioclonice	66 (9,6%)	29 (11,8%)	37 (15,4%)	0 (0,0%)		
▪ CEG tonico-clonice	103 (14,9%)	43 (17,6%)	38 (15,8%)	22 (10,7%)		
▪ CEG atonice	14 (2,0%)	8 (3,3%)	0 (0,0%)	6 (3,0%)		
▪ crize neclasificabile	463 (67,1%)	137 (55,9%)	152 (63,8%)	174 (84,3%)		
Total pe loturi, nr. crize	2798 (100%)	978 (35,0%)	955 (34,1%)	865 (30,9%)		

Notă: Analiza statistică: χ^2 pentru tendințe lineare (Mantel-Haenszel extins, calculat între loturile I, II, III, pentru fiecare tip și subtip de criză epileptică). Procentele sunt calculate „pe verticală”. Aici, Chi-pătrat între CEDFCP, CEDFCA, CEFBTC și CEG nu este semnificativ diferit ($\chi^2=1,16$, $p=0,997$).

Decizia de a prezenta rezultatele drept număr total de crize (pe tipuri și subtipuri), înregistrate de-a lungul întregii perioade de urmărire a pacienților a fost argumentată prin:

- 1) lipsa unei metodologii consensuale de a prezenta exact prevalența crizelor epileptice în populația femeilor tinere, de vârstă reproductivă și dificultatea în sine de a estima prevalența reală a tuturor tipurilor de crize. Înregistrarea unor tipuri mai rare de crize necesită eșantioane largi și durate de timp de observație foarte mari;
- 2) pe durata monitorizării, pacientele fac un număr variabil de crize, care este influențat de tratamente, de înaintarea în vârstă, de modificarea condițiilor de mediu;
- 3) debutul poate fi cu un tip de criză și să se finalizeze cu un alt tip de criză; de asemenea, în timp, pacientele pot avea diferite tipuri de crize;
- 4) nu în ultimul rând, o influență semnificativă în clasificarea corectă și estimarea prevalenței crizelor epileptice o au limitările tehnice și erorile de interpretare (ultimele putând atinge o cotă de până la 30% din cazuri).

În această ordine de idei, s-a acționat conform principiului: înregistrarea tuturor crizelor epileptice de orice tip, pe durata monitorizării individuale a pacientelor, multiplicată la numărul total de paciente din studiu, cu efectuarea ulterioară a coraportului dintre crize.

Așadar, tabelul 3.1 demonstrează faptul că unele categorii de crize (CEDFCP cu subtipurile ei – motorii, sensoriale, autonome și cognitive, emoționale) nu au o prevalență semnificativ variabilă în funcție de vârsta de debut a maladii ($\chi^2=10,4$; $p=0,235$), idem – CEFGBTC – testul statistic chi pătrat pentru tendințe nu atinge pragul de semnificație ($\chi^2=8,30$; $p=0,217$). În schimb, CEDFCA cu subtipurile ei o diferență semnificativă a frecvențelor înregistrate în funcție de categoriile de vârstă studiate ($\chi^2=18,6$; $p=0,005$). Constatarea este similară și pentru CE generalizate cu subtipurile ei (absente tipice/atipice, mioclonice, tonico-clonice etc) – ($\chi^2=67,5$; $p=0,0001$).

De notat că proporțiile dintre tipurile de crize se păstrează în limitele aceleiași categorii de vârstă studiate (0-11 ani; 12-18 ani; 19-49 ani) ($\chi^2=1,16$, $p=0,997$), tabelul 3.1.

Vârsta de debut a crizelor epileptice la femeile consultate în cadrul vârstei reproductive, este prezentată în figura 3.1. În acest caz, vârsta de debut a crizelor epileptice arată două „vârfuri” de frecvențe: unul mai mic, la vârsta copilăriei precoce (2-4 ani) și altul, semnificativ mai mare – începând cu vârsta adolescenței și până la atingerea vârstei adultului tânăr (11-19 ani). Ulterior, debutul crizelor epileptice este din ce în ce mai rar, înregistrându-se o corelare lineară inversă (frecvență versus vârstă, *Pearson* $r^2 = 0,2393$).

Respectând aceeași abordare de prezentare a datelor, în tabelul 3.2 sunt reflectate proporțiile tipurilor și subtipurilor de crize epileptice în funcție de numărul vizitei de monitorizare, efectuate la medicul-specialist neurolog. Din această perspectivă, nu a fost identificată nicio diferență semnificativă din punct de vedere statistic între tipurile majore și

subtipurile de crize epileptice atât în funcție de numărul vizitei (asimilare cu evoluția maladiei în timp), cât și între ele, în aceleași momente de timp.

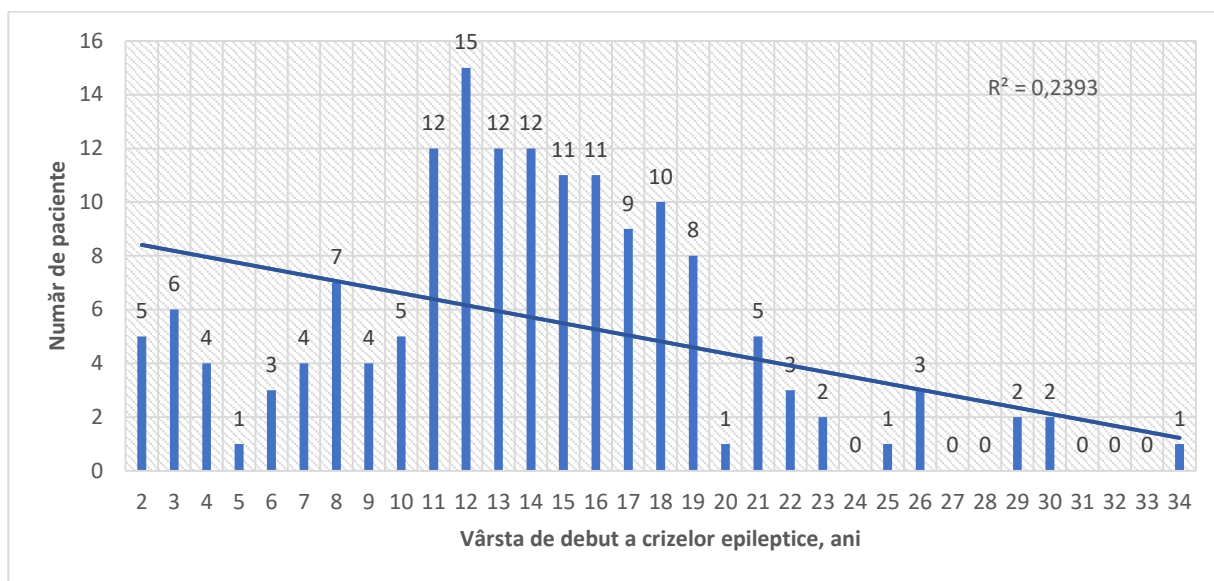


Figura 3.1. **Histograma vârstei de debut a crizelor epileptice cu linia de regresie lineară.**

În continuare, rezultatele cercetărilor proprii menționate în tabelele 3.1 și 3.2 sunt comparate cu cercetări similare, publicate în literatura de specialitate, dar care au utilizat propria metodă de abordare și de prezentare a datelor. Astfel, conform Hauser W. *et al.* (1993) și Camfield P. (2015), crizele cu debut focal sunt tipul predominant de crize epileptice la copii și la adulți [181, 182]. Cel mai frecvent tip de criză la adult este cea cu debut focal cu afectarea conștienței, reprezentând o cotă de aproximativ 36% dintre toate tipurile de crize epileptice. Însă, în majoritatea țărilor în curs de dezvoltare, crizele focale cu generalizare bilaterală tonico-clonice sunt, totuși, raportate ca fiind tipul predominant de crize. În mai multe studii aduc argumente, respectiv, explicații, precum că o astfel de repartizare a crizelor în funcție de nivelul de dezvoltare al țării reflectă, în fond, subdiagnosticarea tipului de criză din cauza limitării accesibilității metodelor clinice, electroencefalografice și imagistice de diagnostic [181, 182, 183].

După cum a menționat și Keränen T. într-un studiu de sinteză, efectuat pe un lot de 1.220 de pacienți, clasificarea tipului de criză clinic dominant în conformitate cu *Clasificarea Internațională a Crizelor Epileptice* (CICE) a fost posibilă în 1.005 cazuri (82,5%) [162]. În subclasificarea crizelor focale, au fost evidențiate CEDFCP în 7,5% din cazuri, CEDFCA – în 23% și CEFBTC – în 25,5% din cazuri. Debutul focal fără afectarea conștienței a fost observat la 56% dintre pacienți, iar cu afectarea conștienței la debut a apărut la restul de 44%. Crizele tonico-clonice au fost cel mai frecvent tip de crize generalizate, reprezentând 23% din total și 88% din crizele generalizate. Crizele de tip absență au fost observate în 1% din cazuri [184].

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

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

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

După cum s-a specificat anterior, al doilea nivel de diagnostic este determinarea formei de epilepsie. În 2017, epilepsiile au fost clasificate în focale, generalizate, combinate generalizate

și focale, și necunoscute. Epilepsia focală a fost definită cu crize focale, lateralizarea/focalizarea descărcărilor epileptiforme pe EEG, în timp ce epilepsia generalizată a fost definită drept o criză bilaterală, semiologie și/sau descărcări epileptiforme pe EEG. Epilepsiile combinate generalizate și focale implică persoanele care au avut atât crize focale, cât și generalizate. Grupul de epilepsii necunoscute s-a bazat pe persoane cu diagnosticul de epilepsie cu informații insuficiente de clasificat, fie ca epilepsie focală, fie generalizată [6] [Anexa 3].

Structura formelor de epilepsie a pacienților din studiu s-a sistematizat în felul următor: Epilepsia focală s-a constatat la 15 pacienți (9,4%), epilepsia generalizată – la 41 de pacienți (25,8%), epilepsia combinată (focală și generalizată) – la 102 de pacienți (64,2%) și epilepsie necunoscută – la 1 pacientă (0,6%). Referitor la structura etiologică a bolii, s-a conturat următorul spectru: epilepsie structurală – la 63 de pacienți (39,6%), genetică – nicio pacientă, infecțioasă – 1 pacientă (0,6%), metabolică – 1 pacientă (0,6%), imună – nicio pacientă și nedeterminată – la 94 de pacienți (59,1%). Din rezultatele obținute reiese, că predomină epilepsia de etiologie nedeterminată (59,1% din cazuri), urmată de epilepsia structurală (39,6% din cazuri), iar forma predominantă a epilepsiei a fost cea combinată (în 64,2%). De aici rezultă, că având, de regulă, epilepsie combinată și etiologie necunoscută, este recomandabilă examinarea imagistică prin metode performante, prin prisma protocoalelor HARNES, fRM etc.

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

Factorii declanșatori sau factorii precipitanți ai crizelor epileptice sunt acei factori externi și interni care sunt înregistrați în perioada de prodrom a unei crize epileptice și provoacă criza. Ei reprezintă date informative importante despre prezența și sensibilitatea focarului epileptic. În funcție de intensitate și frecvența factorilor declanșatori, descărcarea epileptică cerebrală ar putea sau nu să evolueze într-o criză propriu-zisă. În tabelul 3.3 sunt reflectații factori declanșatori ai crizei epileptice, mai frecvent înregistrați în grupul propriu de cercetare.

În cercetarea de față, cea mai mare prevalență în rândul factorilor declanșatori au avut-o întreruperea medicației antiepileptice (71 pac., 44,7%), stresul (61 pac., 38,4%), disomniile, dar fără diferențe statistic semnificative între grupurile de vârstă. Febra, ca factor precipitant al CE, s-a descris în 8,8% din cazuri, cu o prevalență sporită, statistic semnificativă ($\chi^2=10,94$, $p=0,0042$) în lotul pacienților de până la 12 ani. Într-adevăr, mai multe studii [182] atestă că cea mai frecventă cauză a CE în copilărie sunt convulsiile febrile, care afectează între 2% și 5% dintre copiii cu vârstă sub 5 ani, precum nespectarea tratamentului antiepileptic [112]. Persoanele cu „stare de sănătate fragilă”, care ajung să facă o criză epileptică, ar putea reflecta acțiunea sumativă a unor factori endogeni, care reduc din capacitatea funcției homeostatice a stabilității electrice neuronale.

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

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

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

Pacienții cu epilepsie au crize recurente, neprovocate. În majoritatea cazurilor, crizele apar spontan dar, foarte frecvent, există totuși asocieri cu diverși factori declanșatori. După cum a menționat Ferlisi M. (2014), acești factori declanșatori pot acționa drept factori de precipitare a crizelor (FPC) [185]. În aproximativ 62% dintre cazuri, cel puțin un factor precipitant al crizei s-ar putea identifica. În acest sens, Ferlisi M. și col. au constatat că excitația (25,2%) a fost cel mai frecvent FPC raportat de pacienți, urmată de stres emoțional, în 17,7%. Febra a precipitat crize la 16,4% dintre subiecți. O proporție semnificativă dintre pacienți (15,5%) au observat că, ori de câte ori a existat o lipsă de somn, au avut o criză de epilepsie. Întreruperea medicației antiepileptice, traumatismele craniene au fost, de asemenea, frecvente în rândul pacienților (11,7% și, respectiv, 8,4%). Cei mai mulți dintre pacienți își pot identifica de sine stătător factorul declanșator al crizelor. Mai mulți factori declanșatori sugerează un mecanism fiziopatologic comun. De exemplu, excitația, privarea de somn, febra, vizionarea îndelungată a televizorului (de fapt, mai curând, timpul mare petrecut în fața unui ecran – computer, telefon, televizor etc.) și traumatismele craniene au arătat o asociere puternică cu epilepsia generalizată. În aceste

circumstanțe, se recomandă ca pacienții cu crize epileptice să fie evaluați pentru prezența FPC, deoarece identificarea acestora ar putea ajuta la gestionarea adecvată a epilepsiei [185].

Un alt studiu, efectuat pe 104 pacienți, a identificat la 97% dintre ei, cel puțin, un FPC. De asemenea, stresul, lipsa de somn și oboseala au fost cei mai frecvent raportați factori precipitanți. S-au evidențiat pacienții cu comorbidități psihologice, care au raportat un procent mai mare de crize asociate cu factorii precipitați. Pacienții cu epilepsie generalizată idiopatică păreau a fi mai sensibili la crize în timpul trezirii și privării de somn; pacienții cu epilepsie extratemporală au raportat crize mai frecvente în timpul somnului. Nu au existat diferențe în frecvența sau tipul crizelor în funcție de sex, durata sau frecvența convulsiilor și numărul de medicamente antiepileptice administrate [186].

Dintre factorii endogeni importanți, legat de funcția reproductivă a femeii, care poate declanșa crizele epileptice, este ciclul menstrual. Crizele epileptice precipitate în diferite faze ale ciclului menstrual și care nu au dezvoltat un aspect de criză catamenială au fost înregistrate la 23 paciente (14,4%), mai ales, în categoria de vârstă de 12-18 ani. După cum a menționat Herzog și colab. (1997), crizele catameniale se definesc prin dezvoltarea unei crize epileptice, schimbarea frecvenței sau severității ei în funcție de perioada ciclului menstrual și care apar cu regularitate în aceste perioade [96].

Manifestările neurologice ale unei crize propriu-zise constituie noțiunea de „perioadă ictală”. Statutul postictal constituie perioada care începe din momentul finalizării semnelor clinice ale crizei epileptice, are o durată de 5-30 min și este caracterizat, de obicei, prin simptome de dezorientare, confuzie, somnolență, cefalee, hipertensiune arterială, mialgii etc. Uneori, statutul postictal poate fi lipsit de orice simptom clinic. Simptomele încadrate în statutul postictal regresează în ritmuri diferite, în funcție de tipul crizei [34, 146, 188]. De exemplu, în crizele focale simple cu conștiența neafectată, deficitul neurologic postictal se poate rezolva într-un interval de timp de la 1-2 ore până la 2 zile; recuperarea după pareza Todd poate dura și 2 zile.

Cu scop de monitorizare a perioadei postictale, protocolul de cercetare a inclus înregistrarea tulburărilor de conștiență și cognitive, tulburările motorii, inclusiv a vorbirii. Rezultatele obținute sunt descrise în tabelul 3.5. Astfel, amnezia retrogradă a fost constatată la fiecare a treia pacientă (509/1707, 29,8%), cu predominanță în lotul I. Pacientele nu-și aminteau detaliile despre starea de sănătate care au precedat revenirea la starea inițială, uneori chiar fără să bănuiască că a avut loc criza. Somnolența a fost al doilea simptom postictal după prevalență (435/1707, 25,5%), cu o oarecare predominanță în lotul II (12-18 ani) de paciente.

Cefaleea s-a înregistrat pe a 3-a poziție ca prevalență între semnele postictale (281/1707, 16,5%), comparativ mai frecvent în al 3-lea lot de paciente (21,1%).

De asemenea, din analiza tabelului 3.4 se constată că o parte dintre semnele postictale au o prevalență constantă, independentă de vârsta pacientelor – aici fiind vorba de starea de agitație, amnezia, tulburările de vorbire. Alte semne, din contră, au demonstrat o variabilitate semnificativă în funcție de categoria de vârstă, fără o tendință anumită (de ex., somnolența, deficitul de mers) sau cu o tendință / corelare cu vârsta (de ex., cefaleea, alte semne postictale).

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

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

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

Starea postictală, în funcție de simptome, ar indica indirect la gravitatea și profunzimea crizei epileptice. Însă, nici aura și nici starea postictală nu sunt considerate criterii de gravitate a crizei epileptice. Severitatea crizelor epileptice poate fi determinată prin analiza frecvenței și duratei lor. Frecvența și durata crizelor sunt parametrii determinanți principali ai severității crizelor epileptice și a epilepsiei, ca boală. Crizele epileptice pot varia ca frecvență (de la mai puțin de una pe an la mai multe pe zi) [189, 190]. În tabelul 3.5, sunt expuse datele despre frecvența crizelor epileptice, documentate în cadrul cercetărilor efectuate.

Pe parcursul monitorizării pacientelor, frecvența CE a fost înregistrată cu acuratețe pentru toate pacientele incluse, apelând, în acest sens, la completarea calendarelor de evidență (zilnică) a crizei epileptice, precum și la descrierea de către rude sau martori a evenimentelor sau înregistrarea paroxismelor de descărcări specifice pe EEG. Crizele cu recurență săptămânală, multianuală și lunară s-au înregistrat în 19,7%, 22,9% și 16,3% din cazuri, respectiv. Crizele săptămânale au fost în descreștere progresivă în funcție de grupurile de vârstă (respectiv, 26,8%, 16,9% și 14,9%), diferențele fiind statistic semnificative ($\chi^2=7,373$, $p=0,0251$). Crizele multianuale, dimpotrivă, au avut o prevalență în creștere în funcție de vârstă (15,8%, 22,9% și 30,8%). Cinci paciente au

înregistrat crize epileptice anuale. Statut epileptic au dezvoltat 2 paciente, câte una din lotul doi și trei, dar evenimentul s-a produs în perioada de la înrolarea lor în studiu.

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

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

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

Mai multe studii constată imposibilitatea înregistrării corecte a numărului de crize într-o perioadă anumită de timp de către pacienți. De exemplu, C. Akman a raportat că în timpul monitorizării video-EEG, au fost înregistrate 1244 de crize la 78 de copii. Crize epileptice au fost confirmate în 1095 de cazuri, dintre care, doar 472 (38%) au fost raportate corect de către părinți, restul nefiind comunicate. Astfel, indicatorul „comunicarea părinților” a prezentat o sensibilitate de 43% și o valoare predictivă pozitivă de 76% în identificarea crizelor [189, 190].

Însă, chiar și pe baza monitorizării video-EEG, crizele au fost raportate cu o acuratețe de doar 28%, iar subraportarea a ajuns la 49% – practic, la fiecare al doilea copil criza epileptică produsă nu a fost raportată. Astfel, în grupul subraportat, niciuna dintre crizele epileptice produse nu a fost recunoscută la 13% din copii, iar o identificare parțială a fost la fiecare al treilea din copii. Raportul părinților care descrie frecvența crizelor are, din păcate, o valoare limitată. Cu toate acestea, rapoartele clinice s-au dovedit a fi corecte pentru copiii cu întârziere în dezvoltare sau pentru cei care nu urmau nicio terapie cu medicamente anticonvulsivante. În concluzie, rezultatele studiilor demonstrează faptul că un număr semnificativ de crize epileptice rămân subraportate de către părinți, martori ai pacienților cu epilepsie și înregistrarea video-EEG. Acestea au un rol complementar observației clinice pentru evaluarea exactă a frecvenței crizelor la pacienții cu epilepsie.

Durata unei crize epileptice reprezintă un criteriu de gravitate. Repartizarea duratelor crizelor epileptice înregistrate, pe loturi, este prezentată în tabelul 3.6.

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

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

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

Astfel, în intervalul de durată de 2-5 min au fost 34,6% (578/1670) din crizele epileptice monitorizate, fără diferențe semnificative între categoriile de vârstă. Crizele cu o durată mai mică de 2 min și cele de peste 5 min au avut aceeași pondere în lotul studiat (344/1670, 20,6% și 343/1670, 20,5%, respectiv). O scădere progresivă în funcție de vârstă, statistic semnificativă, s-a atestat în rândul crizelor cu o durată de până la 10 sec și a celor cu o durată de peste 30 de min.

Durata unei crize epileptice constituie o caracteristică importantă și reflectă gravitatea epilepsiei [75, 191, 192]. În același timp, exactitatea înregistrării parametrului dat este una îndoielnică din cauza circumstanțelor survenirii crizelor, a dificultății cronometrării duratelor. Mai mult decât atât, fiecare tip și subtip de criză epileptică va avea o durată cronometrată mai mult sau mai puțin diferită, în funcție de standardul definit în trialurile științifice [75, 193]. În general, durata crizei epileptice a fost definită ca timpul de la apariția semnelor clinice precoce a unei crize și până la dispariția semnelor [75]. Conform Cook M. și coaut., majoritatea crizelor durează între 30 de secunde și 2 minute [193].

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

Epilepsia, definită boală neurologică cronică și nu o tulburare neurologică, cu simptomul său patognomonic – criza epileptică – este considerată o boală dinamică, cu capacitatea de a se modifica în timp. Mulți dintre pacienții cu epilepsie prezintă modificări ale pattern-urilor bolii,

ale frecvenței și tipului crizelor de-a lungul evoluției bolii. Evoluțiile respective ar putea însemna agravare, ameliorare sau evoluție staționară a bolii.

Cu scop de a înțelege mai bine cauzele și consecințele modificărilor în timp a caracteristicilor unei crize epileptice, o serie de parametri relevanți au fost înregistrați de-a lungul celor patru vizite de evaluare și documentare ale pacienților înrolate în studiu. Astfel, pacientele au notat în agenda lor de evidență a crizelor graficul CE pe fiecare lună a anului. De obicei, la consultul planificat sau în cazul exacerbării crizelor, pacienta se prezenta cu însoțitor, care relatează simptomele crizei din perioada ictală. O asemenea monitorizare a frecvenței și tipului de criză face vizibilă prezența sau nu a transformării crizelor dintr-un tip în altul sau a evoluției simptomelor.

Așadar, de-a lungul studiului au fost monitorizate CE legate de o anume localizare și CE generalizate (80% dintre pacienții cu epilepsie dezvoltă CE legate de o anume localizare și 20% – CE generalizate). Criza epileptică cu debut focal cu conștiența păstrată (CEDFCP) a fost înregistrată ca fiind predominantă (37,8%) la debutul bolii și pe parcursul celor 5 ani de urmărire în cadrul studiului, indiferent de categoria de vârstă a pacienților. CEG, contrar CEFGBTC, a fost criza cel mai rar înregistrată, începând cu debutul bolii, în toate loturile de studiu. Dintre crizele cu debut focal, CEDFCA (25,3%) a avut o frecvență similară cu CEDFCA (22,2%), atât între loturi, cât și între vizite.

Din caracteristica crizelor pe subgrupe, au ieșit în evidență crizele cu debut focal sensitive-sensoriale (26,7%), fără diferență de prevalență în timp (pe vizite). Crizele cu debut focal cu conștiența păstrată, motorii, au fost înregistrate pe locul doi după prevalență, dar de aproximativ de 1,5 ori mai puțin vs crizele cu debut focal (CEDFCA). CEDFCP cognitive și emoționale au fost înregistrate de 2 ori mai rar decât CEDFCP sensoriale (11,8% vs 26,7%) și de 1,5 ori mai rar decât CEDFCP motorii (11,8% vs 18,8%). Prevalența crizelor cu debut focal (coraportul dintre ele) nu a fost semnificativ diferită nici în timp, nici în funcție de categoria de vârstă a pacienților.

Crizele epileptice focale cu generalizare în bilaterale tonico-clonice (CEDFCP – 26,3% și CEDFCA – 29,7%) au fost înregistrate ca fiind predominante la debutul bolii și în monitorizarea dinamică în studiu, indiferent de vârstă. Crizele epileptice generalizate, consemnate la femeile de vârstă reproductivă din studiu, s-au înregistrat într-un număr mic atât la debut, cât și la monitorizarea evolutivă. Dintre aceste tipuri de crize, o prevalență maximă la toate vizitele au avut-o CEG tonico-clonice.

Crizele mioclonice și crizele de tip absență sunt descrise ca fiind crize epileptice cu tendință specifică pentru femei în forma de *epilepsie mioclonică juvenilă* și *epilepsie absență* din copilărie. Conform cercetărilor lui Savic (2014), deși raporturile pe sexe în epidemiologia epilepsiei nu sunt pe deplin stabilite, pare să existe o ușoară diferență de gen în prevalența diferitelor tipuri de epilepsie, cum ar fi epilepsia generalizată idiopatică și epilepsia tip absență

în copilărie (de 2-5 ori mai frecventă la fete decât la băieți), precum și epilepsia mioclonică juvenilă (de 1,5 ori mai frecvent la fete decât la băieți) [107].

Dacă vorbim despre severitatea crizelor și modificarea lor în timp, atunci facem referință la frecvența și durata crizei, precum și la transformarea unui tip de criză în altul, cum ar fi, de exemplu, trecerea CEDF în CEG sau în crize polimorfe și *vice versa*. Creșterea frecvenței crizelor ar putea însemna agravarea bolii. CE care au loc zilnic, indică un grad înalt de severitate al epilepsiei, chiar dacă aceste crize sunt focale simple sau complexe, cu preservarea sau alterarea ușoară a conștienței, deoarece, în aceste situații, descărcările electrice sincrone spontane sumare cerebrale persistă continuu, creând un risc înalt de dezvoltare a *statusului epileptic* (SE).

Tabelul 3.7 reflectă evoluția frecvențelor înregistrate în funcție de timp (la vizitele I-IV) a tipurilor și subtipurilor crizelor epileptice.

Tabelul 3.7. Frecvența înregistrată a CE suportate, în funcție de evoluția în timp a maladiei.

Frecvența CE	Vizita I	Vizita II	Vizita III	Vizita IV	χ^2	p
Zilnică	18 (8,1%)	16 (7,7%)	14 (7,0%)	6 (3,5%)	4,87	0,1814
Săptămânală	46 (20,7%)	34 (16,3%)	29 (14,6%)	21 (12,1%)	45,7	0,0000
Multisăptămânală	15 (6,7%)	13 (6,2%)	10 (5,1%)	10 (5,8%)	0,99	0,8026
Lunară	38 (17,0%)	27 (12,9%)	22 (11,1%)	21 (12,1%)	5,62	0,1316
Multilunară	32 (14,4%)	23 (11,0%)	23 (11,6%)	18 (10,4%)	3,04	0,3849
Multianuală	43 (19,3%)	54 (25,8%)	45 (22,8%)	40 (23,2%)	2,24	0,5234
Anuală	18 (8,0%)	10 (4,7%)	14 (7,1%)	22 (12,7%)	6,88	0,0760
Episoade de SE	2 (0,9%)	1 (0,5%)	1 (0,5%)	1 (0,60%)	0,49	0,9216
Statut „seizure-free”	0 (0,0%)	30 (14,4%)	37 (18,7%)	31 (17,9%)	38,4	0,0000
Frecvență neprecizată	11 (4,9%)	1 (0,5%)	3 (1,5%)	3 (1,7%)	12,2	0,0066
Total frecvențe înregistrate	223 (100,0%)	209 (100%)	198 (100%)	173 (100%)	-	-

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

În tabelul 3.8, crizele cu frecvență săptămânală au fost înregistrate cu prevalență maximă la vizita I (20,7%), cu o tendință de descreștere treptată în timp, către vizita IV (12,1%), tendința respectivă fiind statistic semnificativă ($\chi^2 = 45,7$; $p < 0,0001$). Pe locul doi, ca și frecvență întâlnită la prima vizită, a fost cea multianuală (19,3%), ceea ce înseamnă, că recurența crizei este echivalentă cu o criză la fiecare 3-6-9 luni. Proporția rămâne constantă de-a lungul anilor (19,3%-25,8%), variabilitatea în timp a proporțiilor nu este statistic semnificativă ($\chi^2 = 2,24$; $p = 0,5234$).

Raportarea comparativă a frecvențelor tipurilor de crize epileptice la vizita I, urmărirea evoluției în timp (către vizita a IV-a) constată că unele tipuri de crize își reduc semnificativ din punct de vedere statistic prevalența (e vorba, în special, de frecvența săptămânală), majoritatea

tipurilor au avut o prevalență constantă de-a lungul duratei de monitorizare (aici, este vorba de frecvența zilnică, multisăptămânală, lunară, multilunară, multianuală, deoarece semnificația statistică a tendințelor nu au fost atinse în cazurile date). Comparativ cu vizita I, în rezultatul tratamentelor prescrise, statutul „fără crize / *seizure free*” apare deja către vizita II, menținându-se, apoi, într-o proporție de 14,4% - 18,7% (semnificația statistică este, aici, atinsă în raport cu vizita I, fiind apoi, constantă în timp). Rezultatele monitorizării în timp a duratelor crizelor epileptice sunt expuse în tabelul 3.8.

Tabelul 3.8. **Durata crizelor epileptice suportate în funcție de evoluția în timp a maladiei.**

Durata CE	Vizita I	Vizita II	Vizita III	Vizita IV	χ^2	p
≤10 sec	107 (6,4%)	73 (5,8%)	52 (4,6%)	72 (6,8%)	34,7	0,0000
11-30 sec	175 (10,5%)	174 (13,9%)	161 (14,3%)	145 (13,8%)	9,87	0,0197
31-60 sec	344 (20,6%)	271 (21,6%)	247 (22,0%)	256 (24,3%)	3,37	0,3379
2-5 min	578 (34,7%)	488 (39,1%)	432 (38,5%)	406 (38,6%)	3,72	0,2929
6-10 min	343 (20,5%)	203 (16,2%)	182 (16,2%)	141 (13,4%)	18,00	0,0004
11-30 min	104 (6,2%)	34 (2,7%)	41 (3,6%)	20 (1,9%)	107,7	0,0000
Durata neprecizată	19 (1,1%)	9 (0,7%)	9 (0,8%)	13 (1,2%)	55,3	0,0000
Total CE înregistrate	1671 (100%)	1252 (100%)	1124 (100%)	1053 (100%)	-	-

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

Crizele cu durata cuprinsă între 2 și 5 min au fost cel mai frecvent înregistrate – practic, la fiecare a treia pacientă, indiferent de numărul vizitei. Atât crizele cu durata cuprinsă între 31 și 60 sec, cât și cele între 6-10 min au fost constatate la fiecare a cincea pacientă. Crizele epileptice de scurtă durată de tip absență (de până la 10 sec) și cele de lungă durată sau cu trecere în status epileptic au fost relativ rare, fiind înregistrate la 0,7% - 6,2% dintre paciente, în funcție de numărul vizitei.

Și din acest punct de vedere observăm că, de-a lungul timpului, cota-parte a crizelor cu o anumită durată de prelungire se modifică substanțial, fie – în urma efectului tratamentului, fie – datorită schimbărilor fiziologice de vârstă ale pacientelor. Așadar, o descreștere semnificativă a frecvenței întâlnirii crizelor de-a lungul perioadei de observație a fost constatată pentru: CE cu o durată de 6-10 min și de 11-30 min. Nu au suferit modificări în frecvența întâlnirii CE cu o durată de sub 10 sec, 11-30 sec, 31-60 sec, 2-5 min și cele cu durata neprecizată, cu toate că variabilitatea procentuală a fost statistic semnificativă în timp.

În tabelul 3.9 este precizată informația despre deficitul neurologic la pacienți în perioada postictală. Conceptual, starea postictală poate fi definită ca o afecțiune anormală tranzitorie cerebrală, cu deficite neurologice sau simptome psihiatrice în perioada următoare unei CE, care se reflectă în electroencefalografie (EEG) ca suprimare a ritmurilor fiziologice [172].

Tabelul 3.9. **Prevalența simptomelor postictale în funcție de evoluția în timp a maladiei.**

Semne postictale	Vizita I	Vizita II	Vizita III	Vizita IV	χ^2	p
Somnolență	435 (25,6%)	373 (27,4%)	383 (30,2%)	360 (28,2%)	4,07	0,2533
Confuzie	227 (13,3%)	179 (13,2%)	175 (13,8%)	185 (14,5%)	0,83	0,8401
Agitație	39 (2,3%)	23 (1,7%)	28 (2,2%)	39 (3,1%)	10,2	0,0169
Deficit locomotor	43 (2,5%)	49 (3,6%)	13 (1,0%)	24 (1,9%)	28,6	0,0000
Amnezie	509 (29,9%)	403 (29,5%)	400 (31,7%)	396 (31,0%)	0,74	0,8634
Cefalee	281 (16,6%)	224 (16,5%)	197 (15,5%)	219 (17,2%)	0,92	0,8207
Afazie	94 (5,5%)	77 (5,7%)	46 (3,6%)	35 (2,7%)	46,3	0,0000
Alte simptome	57 (3,3%)	32 (2,4%)	25 (2,0%)	18 (1,4%)	27,0	0,0000
Total CE înregistrate	1685 (100%)	1360 (100%)	1267 (100%)	1276 (100%)	-	-

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

Menționăm că în literatura din domeniul epileptologiei nu există date exacte cu privire la incidența stării postictale la pacienții cu epilepsie. Un studiu a arătat că majoritatea pacienților cu epilepsie (72%) au raportat tulburări de comportament postictal [195]. Dar, este bine cunoscut faptul că o criză epileptică, cu excepția SE refractar malign cu evoluție nefavorabilă, este finită în timp. CE este finită în timp printr-o varietate de mecanisme potențiale, inclusiv, epuizarea substratului energetic, desensibilizarea receptorilor la neurotransmițătorul excitator, blocarea depolarizării, desincronizarea rețelelor neuronale, efectul neuromodulatorilor inhibitori, cum ar fi agoniștii receptorilor opiacei endogeni, dar, posibil, și diverse alte mecanisme [196].

De asemenea, este cunoscut că cele mai frecvente semne clinice postictale sunt: amnezia, somnolența, confuzia, cefaleea. Simptomele pot varia ca severitate și pot dura de la minute la ore, sau chiar zile, în funcție de vârstă, tipul de criză și maladiile neurologice adiacente [175]. După cum a menționat Pottkämper J. (2020), durata stării postictale diferă din punct de vedere al manifestării clinice: durata scurtă de secunde până la minute și ore reflectă simptomele neurologice, iar durata de la zile la săptămâni este cu potențial risc de dezvoltare a simptomelor

psihiatrice, precum psihoza postictală [188]. Totodată, trebuie de ținut cont de faptul, că doar evaluarea clinică a stării postictale nu este întotdeauna de încredere și ar necesita o înregistrare în paralel a funcției electrice sumare cerebrale prin EEG și a perfuziei cerebrale prin RM cerebral în regim angiografic, cu scop de a constata obiectiv suprimarea activității electrice neuronale și a hipoperfuziei cerebrale – fenomene ce corespund stării postictale.

La pacientele din studiu, semnele postictale s-au structurat în modul expus în tabelul 3.9, acestea încadrându-se în grupul CE cu durata postictală scurtă (secunde, minute, ore).

Astfel, în ordine descrescătoare, la vizita I s-au înregistrat următoarele semne postictale: amnezie (29,9%), somnolență (25,6%), cefalee (16,6%) și confuzie (13,3%). Niciunul dintre cele 4 simptome nu au prezentat o variabilitate statistic semnificativă a ponderii lor de-a lungul perioadei de observație (vizitele I-IV). Simptomele care au apărut mai rar – tulburările de vorbire (5,5%), deficitul de mers (2,5%), agitația (2,3%) au prezentat o variabilitate statistic semnificativă a ponderii de-a lungul perioadei de observare fără, însă, a prezenta o tendință anume. Grupul de paciente fără semne ictale a constituit doar 1,3%. Cele mai rar întâlnite semne postictale au fost tusea, scuipatul, ștergerea nasului – semne care amintesc de automatisme și hipersalivația, care au fost incluse în grupul *alte*.

Diferențierea dintre stările ictală, interictală și postictală rămâne o provocare [176].

Crizele epileptice, cu excepția crizelor primar generalizate, de obicei, sunt preliminate de anumite circumstanțe, care ar precipita dezvoltarea lor, chiar dacă spunem, că o criză este epileptică, atunci când nu este provocată de un oarecare factor intern sau extern. Factorii precipitanți ale crizelor au fost definiți ca acele condiții, care preced debutul unei crize și sunt considerate de către neurolog și pacient, ca o posibilă explicație de ce a avut loc criza anume în acel moment, și nu mai devreme sau mai târziu [199]. Aird R. (1983) a menționat, că factorii precipitanți se clasifică în factori inductori ai CE și factori declanșatori ai CE [200]. În literatura de specialitate au fost descriși peste 40 de factori declanșatori ai crizelor epileptice [200]. Este dificil, și poate imposibil, pentru un pacient să determine care factor ar fi fost declanșator și ar fi facilitat criza. Uneori, factori multipli pot converge, rezultând o relație complexă între factorii declanșatori și apariția crizelor. În astfel de cazuri, poate fi dificil de a discerne importanța relativă a factorilor individuali. În alte cazuri, pacienții pot simplifica prea mult explicațiile pentru crizele lor. Prin urmare, informațiile auto-raportate despre precipitanții de crize trebuie interpretați cu prudență, deoarece este cunoscut faptul că chestionarele cu întrebări de tip închis au o probabilitate mare de rezultate fals pozitive.

Ținând cont de informația respectivă, cu scop de evidențiere a factorilor precipitanți ai crizelor epileptice la pacientele din studiu, s-a luat decizia de a selecta pentru monitorizare și analiză factorii declanșatori cel mai frecvent descriși de paciente, confirmați de martori și constatați de neurolog. Spectrul factorilor declanșatori ai CE este prezentat în tabelul 3.10.

Tabelul 3.10. **Dinamica structurii factorilor declanșatori ai CE în funcție de evoluția în timp a maladiei.**

Factori declanșatori de CE	Vizita I	Vizita II	Vizita III	Vizita IV	χ^2	p
Întreruperea DAE	71 (27,1%)	45 (19,0%)	44 (19,0%)	40 (19,9,0%)	2,75	0,0052
Deficitul de somn	50 (19,1%)	41 (17,2%)	40 (18,0%)	34 (16,9%)	1,86	0,6013
Febra	14 (5,3%)	8 (3,3%)	5 (2,2%)	2 (1,0%)	9,62	0,0221
Menarche	12 (4,6%)	10 (4,2%)	9 (3,9%)	9 (4,5%)	0,34	0,9530
Stres	61 (23,3%)	50 (20,9%)	41 (18,0%)	38 (18,9%)	5,61	0,1323
Flash-uri de lumină	9 (3,4%)	7 (2,9%)	8 (3,5%)	3 (1,5%)	2,40	0,4946
Alți factori	30 (11,5%)	27 (11,3%)	26 (11,4%)	24 (11,9%)	0,19	0,9797
Fără factori declanșatori	15 (5,7%)	51 (21,2%)	55 (24,0%)	51 (25,4%)	39,71	0,0000
Total, pe vizite	262 (100%)	239 (100%)	228 (100%)	201 (100%)	-	-

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

Întreruperea medicației antiepileptice (27,1%), fie din non-complianță sau pe motiv de iresponsabilitate, s-a înregistrat ca fiind cel mai frecvent factor declanșator în timpul vizitei I. Către vizita II și ulterior, întreruperea medicației antiepileptice a fost cauza declanșării crizelor epileptice la 19% dintre pacienți. Urmată de stres, cu o rată constantă, fără variabilitate statistic semnificativă în funcție de vizite (18,0% - 23,3%). Nu a fost posibilă identificarea factorilor declanșatori ale crizelor epileptice la 1 pacient din 20 în timpul vizitei I; către vizitele II-IV, proporția a crescut semnificativ, spre 1 din 5 și 1 din 4 pacienți ($p=0,0001$).

Deficitul de somn este a treia cauză a crizelor epileptice, ca și pondere, fără variații semnificative în timp (16,9% - 19,1%). Mai multe studii atestă importanța somnului în epilepsie [200, 201]. Actualmente, se cercetează ipoteza precum că, codificarea genetică a ritmurilor circadiene și ale somnului ar avea influență asupra susceptibilității epileptice [200]. Datele de literatură sugerează că perturbarea funcției anumitor gene care codifică somnul, precum genele *core-clock*, poate juca un rol important în generarea epilepsiei focale prin perturbarea ritmică a balanței dintre inhibiția și excitația cerebrală [200]. De asemenea, a fost observată tendința de modulare a descărcărilor epileptiforme interictale și crizele epileptice de somn și ritmurile circadiene. În acest context, s-a monitorizat o sincronizare crescută a EEG în timpul somnului NREM din cauza oscilațiilor lente și o creștere a desincronizării EEG în timpul somnului REM, determinate de modularea colinergică [202, 203]. În plus, apar tot mai multe dovezi că distribuția focarelor epileptogene nu este omogenă în timpul somnului, atât NREM, cât și REM [201, 202]. La sfârșitul secolului al XIX-lea, Gowers a raportat că în 21% din crizele epileptice ale pacienților au fost nocturne, 42% au fost diurne, iar 37% au fost tipuri mixte. Unele studii din anul 2020 arată

că crizele tonice, tonic-clonice și hipermotorii apar, mai frecvent, în timpul somnului, în timp ce crizele clonice, mioclonice și hipomotorii sunt mai frecvent raportate că apar în timpul zilei [201].

Din motivele expuse mai sus, în lucrarea proprie a fost monitorizată corelarea dintre somn și crizele epileptice. S-a constatat faptul că, crizele epileptice nocturne au fost înregistrate, practic, la fiecare a doua pacientă (43,1% - 45,3%) – tabelul 3.11.

Tabelul 3.11. Relația cu somnul a crizelor epileptice în funcție de evoluția în timp a maladiei.

Momentul apariției CE	Vizita I	Vizita II	Vizita III	Vizita IV	χ^2	p
În timpul somnului	103 (45,3%)	82 (43,6%)	69 (43,1%)	68 (44,4%)	12,5	0,0050
În timpul stării de veghe	84 (37,0%)	65 (34,6%)	50 (31,3%)	53 (34,6%)	13,1	0,0045
La trezire	19 (8,4%)	16 (8,5%)	16 (10,0%)	14 (9,2%)	0,31	0,9584
Variabil, independent	21 (9,3%)	25 (13,3%)	25 (15,6%)	18 (11,8%)	0,61	0,8934
Total, pe vizite	227 (100%)	188 (100%)	160 (100%)	153 (100%)	-	-

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

O caracteristică enigmatică de-a lungul ultimilor decenii este atribuită corelării dintre crizele epileptice și ciclul menstrual. Crizele epileptice legate de anumite faze ale ciclului menstrual sunt numite crize catameniale sau epilepsie catamenială [110, 114, 115, 119, 135]. După cum a menționat A. Herzog și colaboratorii, studiind 184 de femei cu epilepsie temporală refractară, se descriu trei tipuri ale epilepsiei catameniale: C1 = o creștere a crizelor zilnice în timpul fazei menstruale (ziua -3 la +3); C2 = faza periovulatorie – creșterea crizelor în faza ovulatorie (ziua 10-13); C3 = când frecvența și intensitatea crizelor e mai mare în zilele 11-17 (faza ovulatorie, luteală și menstruală). Trebuie de menționat faptul că varietatea incidenței epilepsiei catameniale este mare, fiind cuprinsă între 12% și 72%, în funcție de definiția aplicată. Din datele expuse în tabelul 3.12. reiese că la pacientele din studiu, în aproximativ 15% din cazuri a fost o corelare între crize și ciclul menstrual.

Tabelul 3.12. Relația cu ciclul menstrual a crizelor epileptice în funcție de evoluția în timp a maladiei.

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

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

Cota-parte a crizelor epileptice, asociate cu ciclul menstrual (suma evenimentelor C1, C2, C3) a avut o variabilitate statistic nesemnificativă de-a lungul monitorizării în dinamică (vizitele I-IV), ceea ce nu a permis selectarea lor ca factor predictiv conform metodologiei de analiză statistică prin regresia logistică.

3.4. Semiologia electroencefalografică a crizelor epileptice la femeile de vârstă reproductivă

În studiul dat a fost aplicată metoda EEG clasică și monitorizarea video EEG cu scop de vizualizare grafică a potențialelor electrice patologice specifice, determinate de descărcările electrice spontane sincrone cerebrale [169, 170]. Ținând cont de dificultatea înregistrării fazei ictale a unei crize, în lucrare am avut și scopul de a monitoriza înregistrările interictale electroencefalografice, selectând tipul de anomalii cerebrale caracteristice crizei epileptice. Au fost, selectiv, analizate pattern-urile patologice generale specifice interictale, care denotă prezența epilepsiei. Tratamentul individualizat este crucial pentru pacienții epileptici cu diferite tipuri de crize.

Diferențele datelor clinice și electroencefalografice între pacienți influențează alegerea medicamentului, inclusiv, procedura chirurgicală, precum și semnele de agravare sau remisie a crizelor. Odată cu avansarea în învățarea automată, detectarea automatizată a crizelor poate ușura procedura manuală, care necesită timp și multă muncă, pentru diagnosticarea și prognosticul crizelor în cadru clinic. În această lucrare, utilizăm pattern-urile generale a focarelor epileptice evidențiate de electroencefalografie (EEG) [168].

În acest context, anomaliile electrice cerebrale ar urma să corespundă următoarelor criterii: descărcarea sincronă neuronală trebuie să se manifeste sub formă de paroxism; să se contureze clar sub formă de vârf-undă lentă, vârf ascuțit (*spike or sharp wave*); durata să se încadreze între 200 ms și 20 ms; să se înregistreze mai mult decât de un singur electrod; vârfurile ascuțite să fie tipic negative în polaritate, care în majoritatea lor vor fi urmate de unde lente. Activitatea paroxismală specifică include: vârf-undă lentă, spike-undă lentă, polyspike-undă, spike generalizat, unde polimorfe, unde ascuțite, unde lente teta și delta crestate. Rezultatele caracteristicilor EEG în loturile studiate sunt prezentate în tabelul 3.13.

Ca prevalență, s-a înregistrat activitatea epileptică multifocală (7,8%), fără diferențe statistic semnificative între loturi (8,2% vs. 8,2%), ritmul alfa dominant (12,8%) și traseul dezorganizat (10,2%), cu predominanță în primul lot (12,3%) – acesta s-a arătat statistic semnificativ mai mare comparativ cu lotul III ($\chi^2=9,82$; $p=0,0202$). Focarul epileptogen pe emisfere a fost următorul parametru ca și prevalență, dar EEG cu semne de focar specific epileptogen înregistrat nu a avut diferență între cele 2 emisfere.

Paroxismele focale patologice specifice au fost înregistrate cu o distribuție uniformă între emisfera dreaptă și emisfera stângă (7,0% și 7,1%, respectiv). De asemenea, o repartizare relativ omogenă a focarului epileptic a fost înregistrată între loturile cu diferențe de doar cca 2% între loturi, situându-se între limitele 5,9% și 8,2%. Activitatea epileptică bilaterală a fost descrisă în 73 de cazuri (6,7%) repartizându-se uniform pe loturi, indiferent de vârstă (tabelul 3.13).

Tabelul 3.13. Parametrii EEG care caracterizează debutul crizei epileptice.

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

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

Activitatea epileptică difuză, paroxistică, este caracteristică în special vârstei de până la 20-25 ani. Activitatea epileptică difuză a fost înregistrată într-un număr destul de mic (3,5%). Cu titlu de exemplu grafic, figura 3.2 prezintă tabloul EEG al unei paciente din studiu, cu convulsii tonico-clonice, care prezintă o activitate epileptică bilaterală. Pe traseul EEG prezentat se recunoaște un paroxism de descărcare sincronă, spontană, de unde de tip vârf-undă lentă, polivârfuri.

Undele patologice *Teta* și *Delta*, de fapt, nu sunt considerate drept criteriu de pezență a activității paroxismale epileptice, cu excepția cazului, când acestea apar cu o formă „crestată”. Totuși, ne-am propus să fie monitorizate, deoarece, în funcție de reprezentarea lor grafică pe traseul EEG, pot căpăta sau nu, un aspect epileptic paroxistic. Undele *Teta* intricate au doar o mică semnificație în diagnosticarea unui proces epileptogen versus undele teta

paroxistice. Unde *Teta* intricate s-au înregistrat în 113/1085 (10,4%) din traseele EEG înregistrate, fără diferențe statistic semnificative între loturi. Undele *Delta* au fost cu mult mai puține și au fost identificate la 77/1085 (6,1%) din trasee, de asemenea, fără diferențe statistic semnificative între loturi.

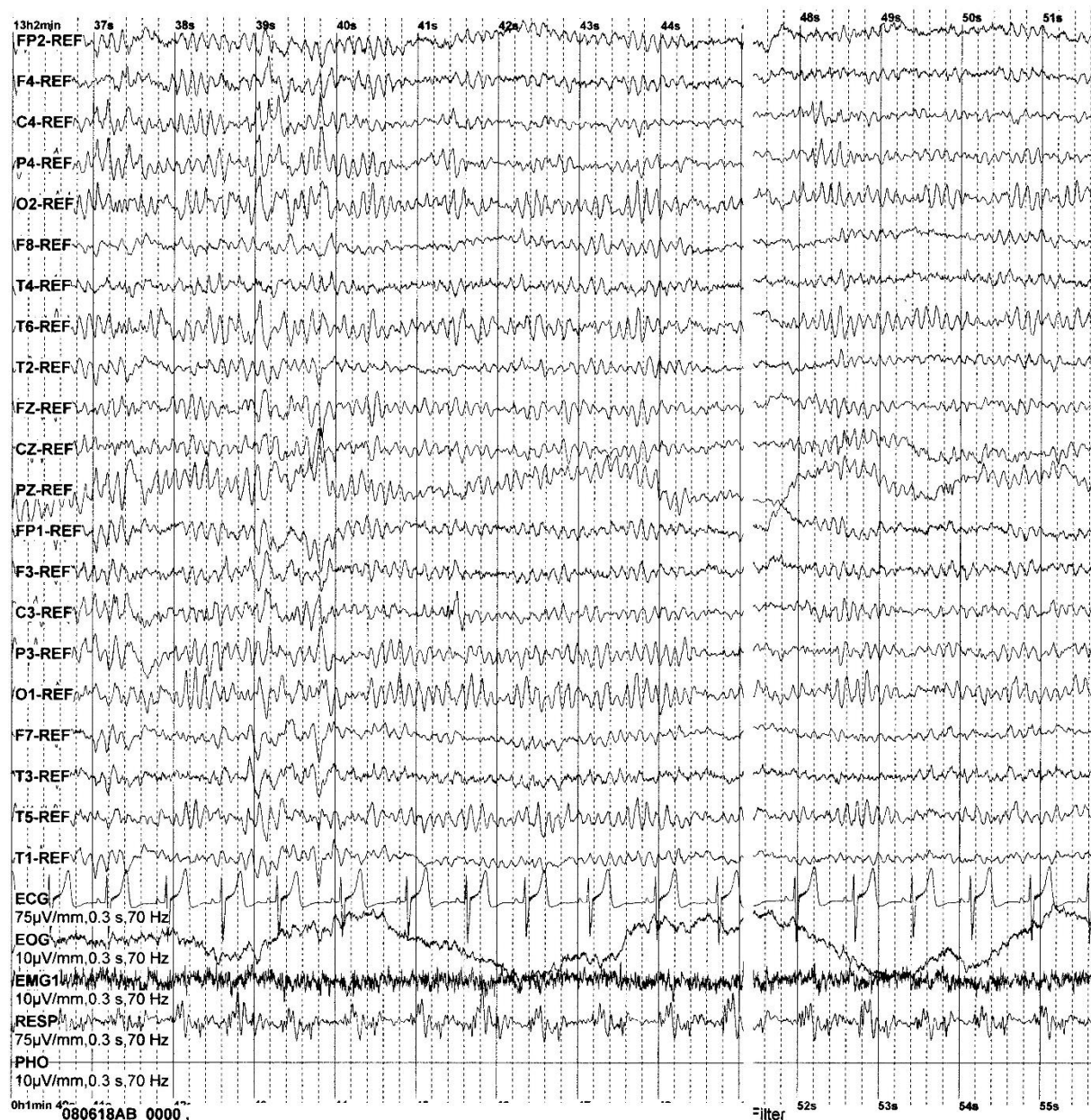


Figura 3.2. EEG la pacientă din studiu cu activitate epileptică bilaterală și convulsii tonico-clonice. EEG arată un paroxism de descărcare sincronă spontană de unde de tip vârf-undă lentă, poli-vârfuri.

Doi dintre indicatorii care atrag atenția sunt probele funcționale care la 147/159 (92,5%) din paciente au amplificat intensitatea activității neuronale paroxistice. Cel de-al 2-ea indicator este prezența unui traseu dezorganizat, care s-a documentat în studiul nostru la 10,2% din paciente.

Figura 3.3 prezintă traseul EEG al unei paciente din studiul propriu, cu convulsii tonico-clonice, la care traseul EEG arată o activitate epileptică spontană difuză, cu descărcări epileptiforme de unde patologice: vârf-undă lentă, poli-vârfuri, unde ascuțite și lente.

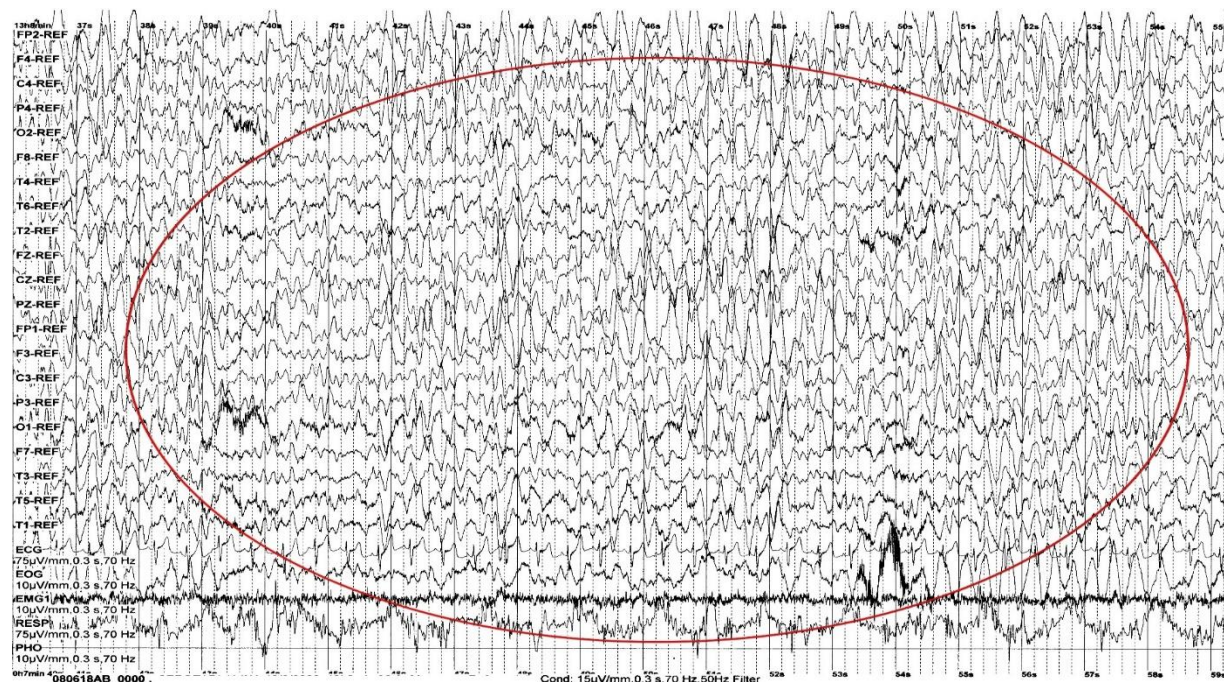


Figura 3.3. EEG la pacientă din studiu cu crize generalizate tonico-clonice. EEG arată activitate epileptică spontană difuză (descărcări epileptiforme de unde patologice: vârf-undă lentă, poli-vârfuri, unde ascuțite și lente).

Conform Tatum W. și coaut. (2018), EEG este metoda de elecție bine cunoscută în stabilirea și evaluarea diagnosticului de criză epileptică, precum și în alegerea medicației antiepileptice [79, 80, 205]. Semnificația diagnostică a pattern-urilor EEG a fost în detaliu descrisă de Pillai și Sperling în 2006, completată de Tatum și coaut. în 2018. Trebuie de menționat faptul, că semnalul electric înregistrat de EEG sub formă de diferite pattern-uri este generat de curenții ionici din membrana dendritică ai neuronilor piramidali în straturile corticale IV-V (Amzica F. și Lopes da Silva F., 2018) nu reprezintă curenții intraneuronali, deoarece membrana neuronală este un izolator electric complex [206]. EEG înregistrează curenții spațiului extracelular, produși de generatori neuronali, de potențiale excitatorii postsinaptice (PPSE), atunci când modificarea este în sens depolarizant și potențiale inhibitorii postsinaptice (PPSI), atunci când acționează hiperpolarizant și cauzează inhibiție [206].

O altă particularitate specifică funcției electrice cerebrale demonstrează că o activare mai puțin specifică a dendritelor sau a somei care va produce fie excitație, fie inhibiție, se poate sincroniza să producă un potențial electric între partea distală și cea proximală a dendritelor, generând, astfel, un dipol electric. Sumarea dipolilor electrici mici, dar numeroși, va rezulta în

curenți electrice destul de puternici pentru a traversa țesutul cerebral și craniu, fiind înregistrați de electrodul EEG. Această funcție se va folosi, în special, pentru a arăta în ce mod volumul de conducere al curenților, generați de diferite surse corticale cu orientare radială și tangențială, se încadrează în distribuțiile topografice spectrale ale potențialelor negative și pozitive, care constituie mapele topografice.

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

Tomografia prin rezonanță magnetică cerebrală (RM) a fost efectuată la toate pacientele din studiu. Orice primă criză, presupusă sau confirmată de a fi epileptică, a fost în mod obligatoriu motiv de examinare prin RM cerebrală, cu scop de vizualizare a eventualelor leziuni de structură ale creierului, care pot fi de diferită geneză și cu potențial de a genera oscilații electrice cerebrale spontane, sincrone, paroxistice, determinând, astfel, apariția crizei epileptice. Potrivit datelor de literatură, chiar și la pacienții care au avut o singură criză se pot depista anomalii de structură cerebrală (caracteristică întâlnită în 12,7% - 14,0% din cazuri [208, 209].

RM are o sensibilitate și specificitate net superioară TC cerebrale în identificarea leziunilor de structură cu potențial epileptogen la adulți și copii [210].

Tabelul 3.14. **Leziunile structurale cerebrale pe imagini RM la pacientele cu epilepsie, în funcție de categoria de vârstă.**

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

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

Un număr relativ mic de paciente au fost examinate prin RM cerebral cu aplicarea protocolului epilepsiei, deoarece în Republica Moldova metoda respectivă, pe durata efectuării studiului, a fost disponibilă doar la Centrul German de diagnostic. În mare majoritate, pacientele au fost investigate prin RM cerebrală nativă sau cu administrarea substanței de contrast, în funcție de indicațiile stabilite. Patologia de structură cerebrală identificată este prezentată în tabelul 3.14.

Corespunzător datelor din tabelul 3.14, mai frecvent s-au înregistrat 3 tipuri de leziuni cerebrale: atrofia cerebrală (generalizată și focală), scleroza de hipocamp și leziunile nespecifice de structură (glioza, leucoaraioza). Atrofia cerebrală a fost înregistrată în 17,2% de cazuri, fiind considerată a fi o modificare de structură cerebrală cu potențial de epileptogeneză, indiferent de vârstă și statistic nesemnificativă între loturi.

Figurile 3.4 și 3.5 prezintă exemple de modificări cerebrale la RM, constatate la unele paciente cu epilepsie.

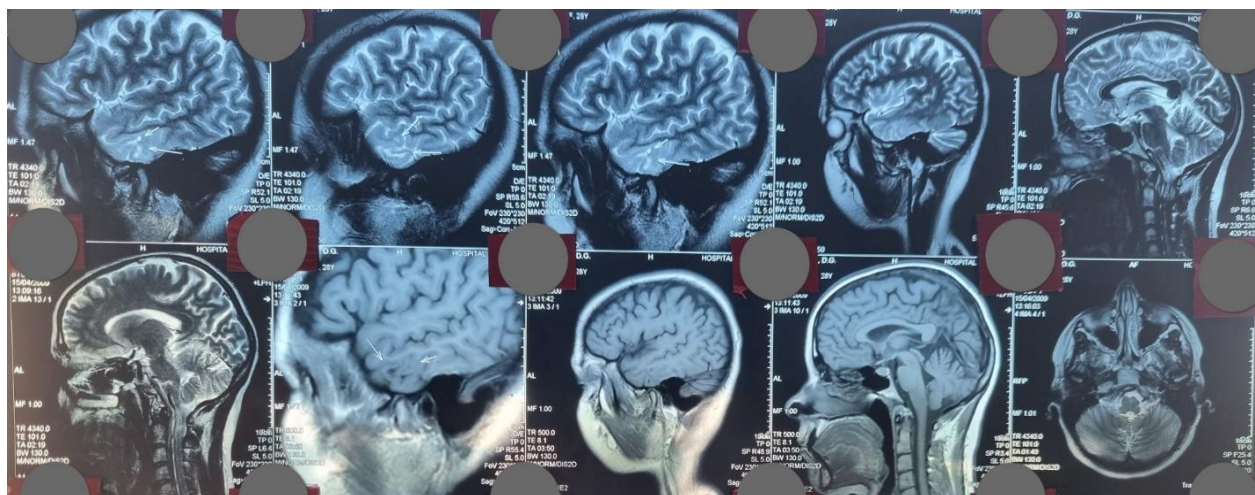


Figura 3.4. Pacienta X din studiu, cu vârsta de 19 ani. Imaginile sagitale T2W și FLAIR sunt cele mai sensibile pentru detectarea leziunilor structurale pe lobul temporal. RM arată o hiperintensitate subtilă a lobului temporal stâng pe T2W1 sagital (săgeată albă).

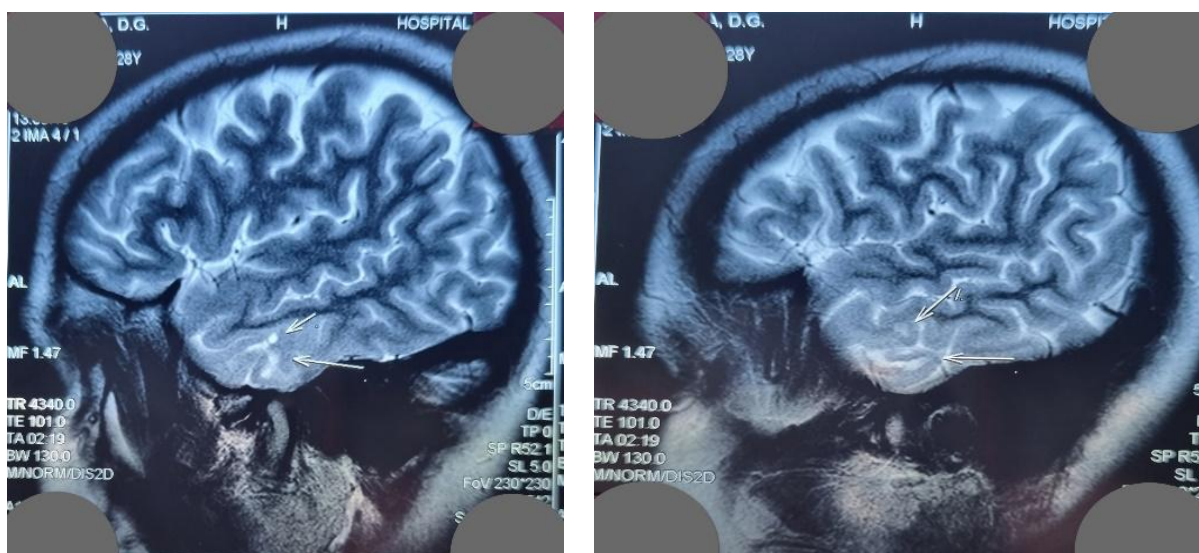


Figura 3.5. Imagine RM arată focare mici hiperdense pe lobul temporal în regim FLAIR sagital (săgeată albă) și atrofie convexitală incipientă (aceeași pacientă).

Leziunile de structură cerebrală non-specifice, care au inclus leucoaraioza, glioză de diferită geneză, inclusiv, posttraumatică, au fost înregistrate pe locul doi după prevalență (31 de cazuri, 15,2%), dar cu o predominanță în lotul trei. Scleroza de hipocamp, care este considerată un semn patognomonic epileptogen, a fost identificată pe locul trei după prevalență (25 de cazuri, 12,3%). Aceasta s-a confirmat prin valori statistice semnificative ($\chi^2 = 7,46$, $p = 0,0585$). Leziuni de structură cu frecvență rară de asemenea, au fost înregistrate: tumori cerebrale (6 cazuri, 2,9%), dintre care oligoastrocitom – 1, gangliom cu creștere lentă – 3, meningiom – 2 cazuri. Alte anomalii cerebrale s-au întâlnit la 5 pacienți (2,5%): microgirie la 4 pacienți și displazie corticală – la 1 pacientă.

La 86 de pacienți (42,2%) nu s-au depistat leziuni cerebrale cuantificabile prin examenul RM nativ sau cu contrast, pe durata efectuării studiului și monitorizării în dinamică.

Mai multe studii [211, 212, 213] menționează importanța depistării leziunilor cerebrale de structură cu potențial epileptogen. Anomaliile structurale pot fi congenitale sau dobândite. Însă, unele studii precizează că atrofia cerebrală, constatată la RM-ul creierului pacienților cu epilepsie focală nou-tratată nu este asociată cu dezvoltarea crizelor pre-diagnostic.

Deși atrofia creierului la acest contingent de pacienți este, probabil, multifactorială, sunt necesare investigații suplimentare pentru a clarifica cauzele și consecințele [212]. Acest studiu sugerează că lobul temporal medial, zonele occipitotemporale, cerebelul, cortexul cingulat, insula ipsilaterală și talamusul sunt mai susceptibile de a fi atrofiate la pacienții cu epilepsie de lob temporal, selectați aleatoriu. Structuri, precum cortexul orbitofrontal, zonele temporale mediale contralaterale și insula, putamenul și caudatul pot fi și ele atrofiate, dar nu la fel de consistent [211, 212, 213].

Conform Blumcke și coaut. (2017), scleroza hipocampală a fost observată la 36,4% din toate probele chirurgicale, 44,5% dintre ele provenind de la adulți și 15,0% – de la copii. Acest studiu retrospectiv a raportat scleroza hipocampică ca fiind cel mai frecvent diagnostic histopatologic la adulți, iar displazia corticală focală – cel mai frecvent diagnostic la copii [214].

Tumorile, în special, gangliogliomul, urmat de tumorile neuroepiteliale disemбриoplazice, ambele întâlnite în mod obișnuit în lobul temporal, au fost a doua cea mai frecventă leziune cerebrală epileptogenă, raportată în literatură [171, 211].

Malformațiile dezvoltării corticale, descrise la 19,8% dintre examinați, au fost a treia cea mai frecventă anomalie la copii, iar displazia corticală focală a reprezentat 70,6% din toate cazurile de malformații dezvoltării corticale. Ultimele, cuprind un amplu spectru de anomalii histopatologice: displazia corticală focală, polimicrogiria, hemimegalencefalie, heterotopie nodulară periventriculară, encefalocelul lobului temporal etc. [171, 211, 215].

Malformații vasculare au fost găsite la 6,1% dintre pacienți, inclusiv, angioame cavernoase în lobul temporal.

După cum a menționat Winston G. (2013), multe dintre anomaliile de structură ale creierului se fac vizibile doar în evoluție; din acest motiv, examinarea prin RM repetat este o condiție obligatorie în managementul epilepsiei. Aceeași sursă relatează că în 37% din cazuri, pacienții cu epilepsie au un creier normal, 13% denotă scleroză de hipocamp, 8% – malformații de dezvoltare a cortexului, 4% – tumori cerebrale [215].

RM-ul repetat a identificat leziuni cerebrale la 21% dintre copiii cu epilepsie focală, la care imaginea RM inițială era normală. Astfel, la fiecare al doilea copil din cele 21%, leziunile apărute au fost considerate ca fiind epileptogene. În rezultat, au fost dezvoltate tehnici RM îmbunătățite. Luând în considerație modificările cronologice ale leziunilor la RM, acuratețea diagnosticului potențialelor leziuni epileptogene poate fi îmbunătățită la repetarea examenului RM [171, 211, 215].

3.6. Corelații dintre simptomatologia clinică, electroencefalografică și imagistică

3.6.1. Corelații dintre simptomatologia clinică și cea electroencefalografică

Deoarece fiecare pacientă prezintă un spectru întreg de simptome, evoluții temporale a maladiei, caracteristici neurofiziologice, imagistice, antecedente personale, stil și condiții de viață, tratamente etc., se conturează un mozaic de caracteristici care determină caracterul unic, individual al persoanei și stării ei de sănătate. Combinațiile posibile dintre simptome sunt foarte multe, totuși acestea reprezintă un număr finit. Tendințele tehnologiilor informaționale transformă domeniul sănătății, încadrându-se în noțiunea de sănătate electronică (*e-health*). Astfel, datele de sănătate ale milioane de pacienți, care formează noțiunea de „*big data*” pot fi sistematizate și analizate prin noi metode matematico-statistice, folosind diferiți algoritmi informatici și elemente de inteligență artificială.

Astfel, oricare ar fi caracteristica individuală al mozaicului de parametri a pacientului, algoritmi găsesc combinații identice sau similare de caracteristici în norul masivelor de date („*big data cloud*”), care oferă o posibilitate unică de personalizare a abordării pacientului din punct de vedere bio-psiho-social și medical. Aceste tendințe, conceptual, vor fi materializate mai devreme sau mai târziu și pentru pacienții suferinzi de epilepsie, în cazul particular – al femeilor de vârstă reproductivă, cu epilepsie pentru abordarea lor personalizată. Până atunci, agregarea valorilor individuale ale parametrilor, identificarea și definirea tiparelor, tendințelor și relațiilor dintre date se pot face prin instrumente statistico-matematice clasice.

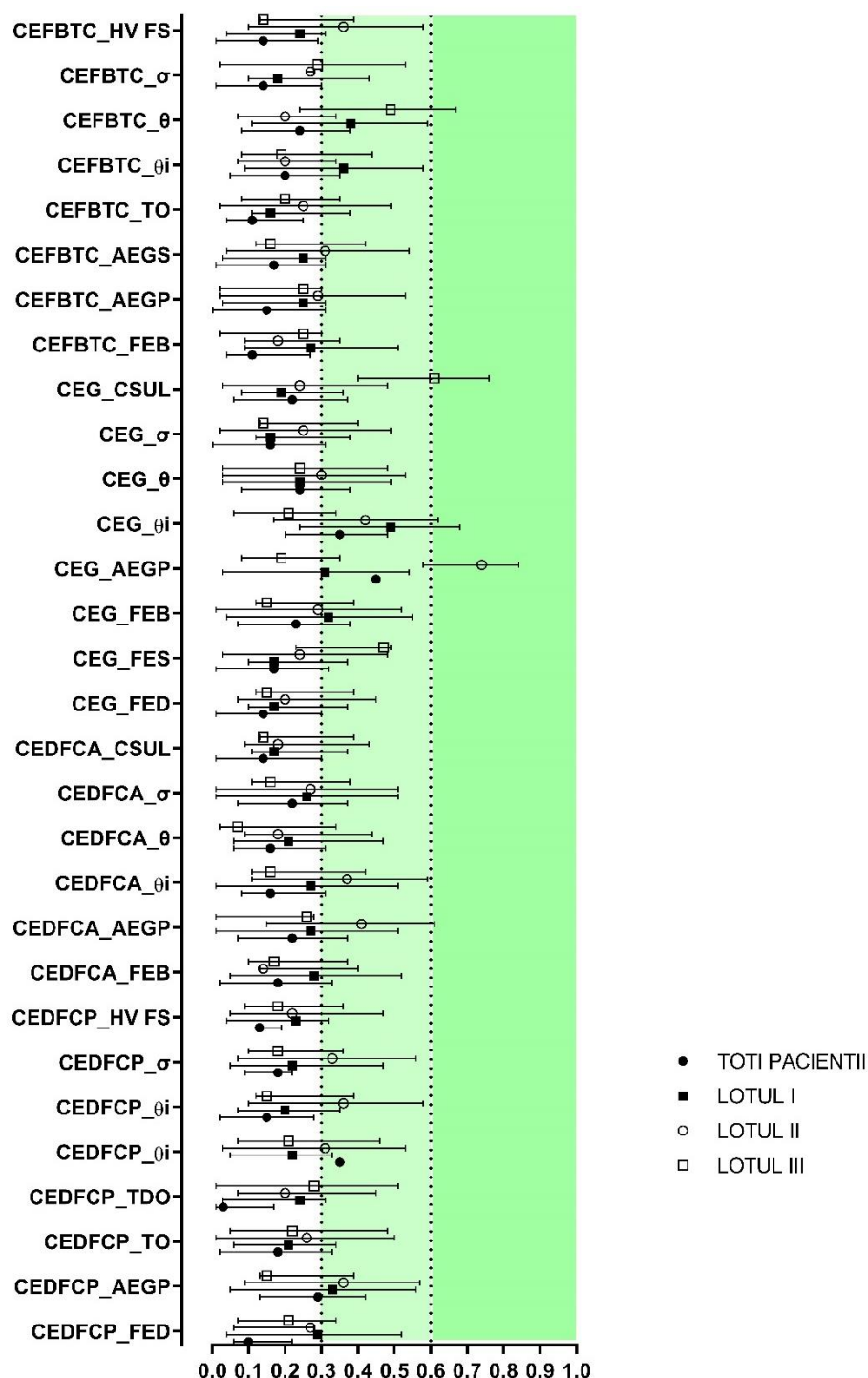


Figura 3.6. Matricea de corelare a tipului de criză epileptică cu traseul EEG, total și pe loturi (vizita 1).

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

După descrierea fenomenologică a caracteristicilor clinice, neurofiziologice și imagistice a diferitor forme de epilepsie la femeile de vârstă reproductivă, este important de a găsi interrelații specifice (asocieri, corelații) dintre caracteristicile clinice, imagistice și neurofiziologice. Un screening al interrelațiilor respective este prezentat în figurile 3.6 – 3.11.

Astfel, figurile 3.6 – 3.11 au o organizare grafică identică. Pe verticală (axa y) sunt listate combinațiile dintre formele de epilepsie, tiparele lor clinice și caracteristicile neurofiziologice (EEG) sau imagistice. Abrevierile de pe axa y a figurilor sunt descifrate *in extenso* în nota de subsol a fiecărei figuri. Deoarece analiza matematico-statistică a fost analizată atât pe loturi, cât și în funcție de timp (vizitele I-IV), figurile sunt prezentate separat pentru fiecare vizită de examinare a pacientelor. În această ordine de idei, fiecare parametru precăutat (asocierea clinică și imagistică, clinică și EEG sau imagistică și EEG) este reprezentat atât pentru întreaga serie de paciente studiate (lotul integral), cât și pentru fiecare dintre subploturile de studiu (în funcție de categoriile de vârstă).

Pe axa x sunt reprezentate grafic media coeficientului de corelare lineară *Pearson* și intervalele lui de încredere de 95%. O corelare puternică este considerată a fi un r (*Pearson*) de 0,6 și mai mult. O corelare de grad mediu este considerată o valoare a r (*Pearson*) cuprinsă între 0,3 și 0,6. O valoare a r (*Pearson*) inferioare 0,3 denotă lipsa corelației dintre variabilele categoriale cercetate. Pentru o vizualizare mai ergonomică, corelările de grad mediu și puternic sunt prezentate pe fundal de gradient verde.

Așadar, figura 3.6 prezintă matricea de corelare a semnelor clinice ale epilepsiei cu manifestările EEG, total și pe loturi (vizita 1). Dintre cele 30 de combinații dintre semnele clinice și descrierile EEG plasate pe axa y, și fiecare dintre combinație care reflectă și cele 4 serii de date (lotul integral și cele 3 categorii de vârstă) – în total, o matrice de 120 de coeficienți r (*Pearson*), un grad puternic de corelare au prezentat doar combinația dintre CE primar generalizată și complex spike unda lentă 3 Hz pentru lotul III (vârsta 19-49 de ani) și CE primar generalizată și activitatea epileptică generalizată primar pentru lotul II (vârsta 12-18 ani).

Figura 3.7, similar celei precedente, prezintă matricea de corelare a semnelor clinice ale epilepsiei cu manifestările EEG, total și pe loturi (vizita 2). Aceeași matrice compusă din 120 de coeficienți r (*Pearson*) nu a constatat vreo corelare semnificativă. Diferența majoră dintre pacientele care au fost consultate la vizita I față de cele consultate în vizita II este tratamentul antiepileptic prescris *de novo* sau unul optimizat, fapt ce, fără îndoială, va induce anumite schimbări în valorile numerice ale parametrilor documentați.

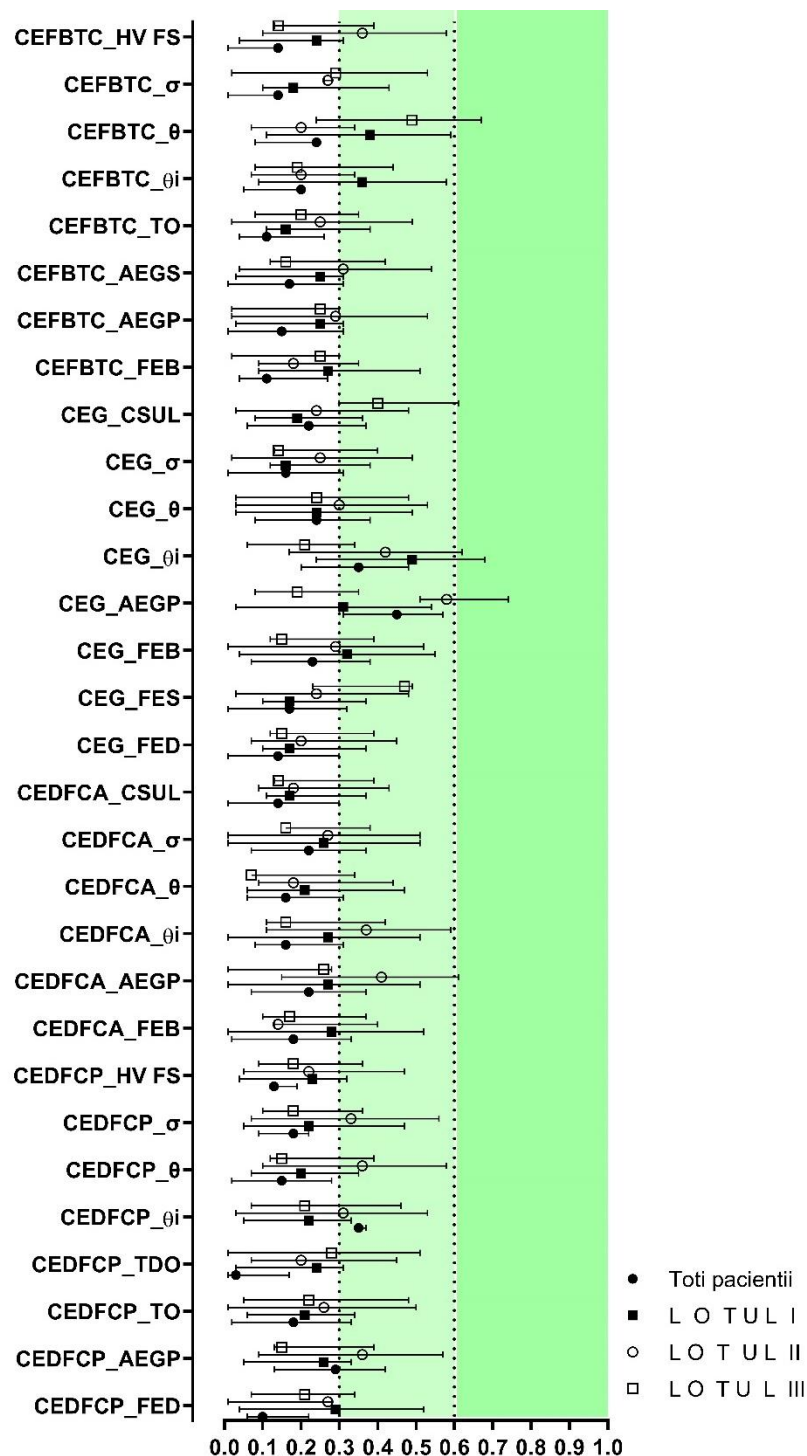


Figura 3.7. Matricea de corelare a tipului de criză epileptică cu traseul EEG, total și pe loturi (vizita 2).

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

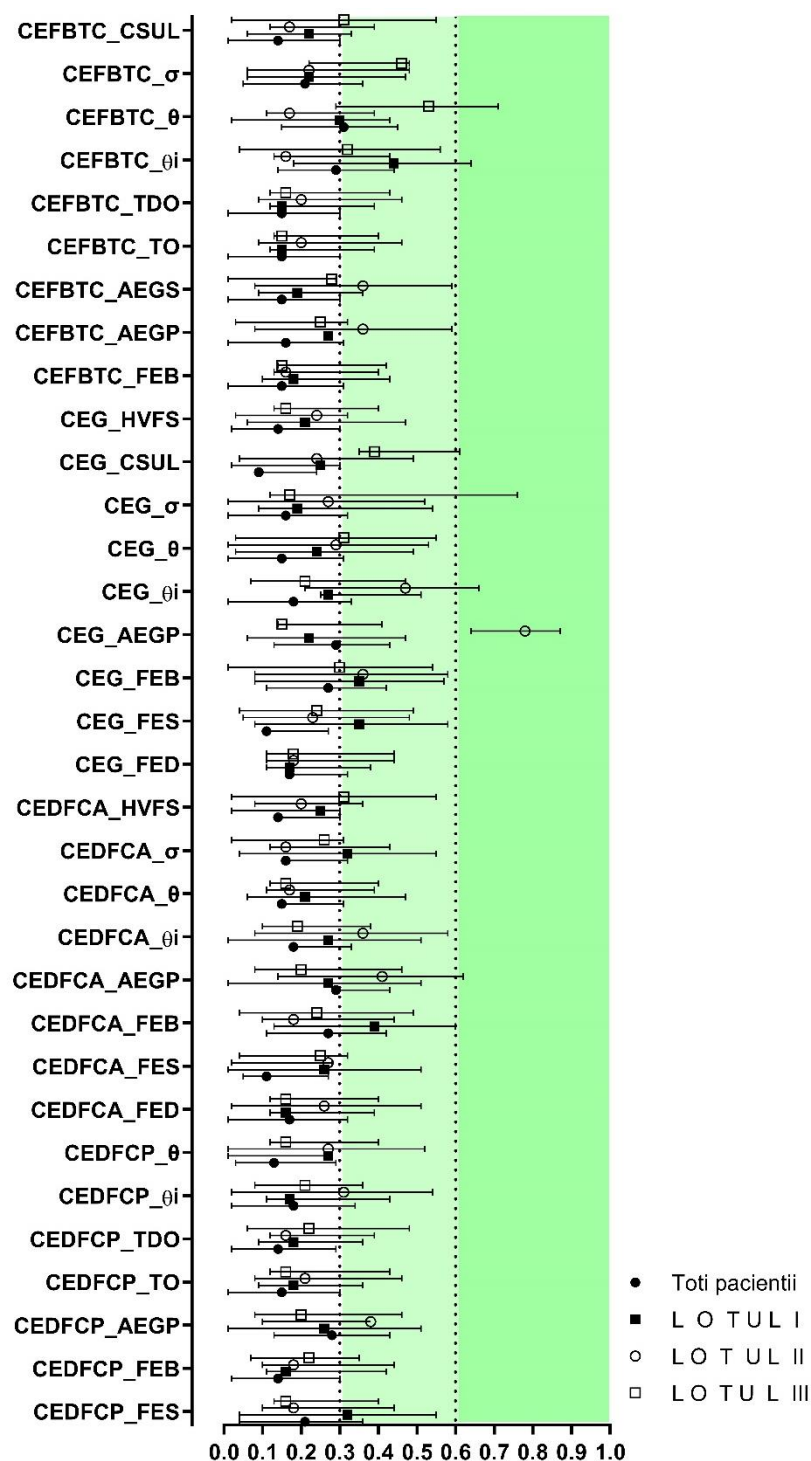


Figura 3.8. Matricea de corelare a tipului de criză epileptică cu traseul EEG, total și pe loturi (vizita 3).

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

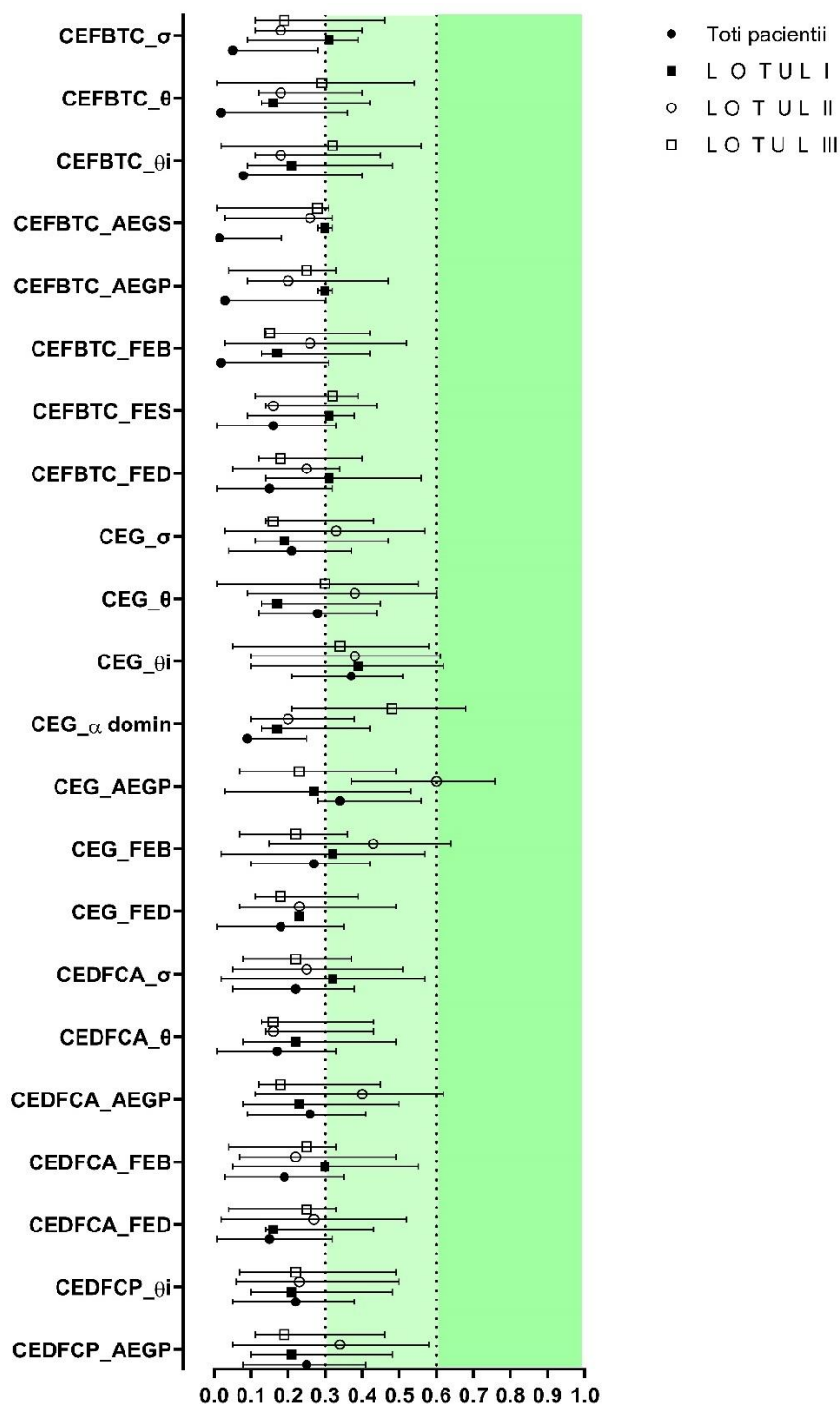


Figura 3.9. Matricea de corelare a tipului de criză epileptică cu traseul EEG, total și pe loturi (vizita 4).

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

Figurile 3.8 și 3.9 reflectă gradul de corelație al caracteristicilor clinice cu descrierile EEG pentru vizitele 3 și, respectiv, 4 ale pacientelor de vârstă reproductivă, cu epilepsie. Tendințele arată o variație nesemnificativă a valorilor fiecărui index de corelare (r Pearson) de-a lungul timpului (între vizitele I-IV), acestea menținându-se în limitele fluctuațiilor naturale a simptomaticii bolii în dinamică. Ca și în celelalte vizite, se menține corelarea strânsă doar pentru asocierea de parametri CE primar generalizată cu activitatea epileptică generalizată primară pe EEG.

3.6.2. Corelații dintre simptomatologia clinică și cea imagistică (rezonanța magnetică cerebrală)

Modalitatea de reprezentare grafică a corelațiilor dintre simptomatologia clinică și cea imagistică (examenul RM nativ și cu contrast) este similară celei prezentate pentru corelarea dintre simptomatologia clinică și modificările EEG.

Figurile 3.10 și 3.11 prezintă matricea de corelare a semnelor clinice ale epilepsiei cu modificările structurale ale creierului, detectabile la RM cerebrală nativă sau cu contrast.

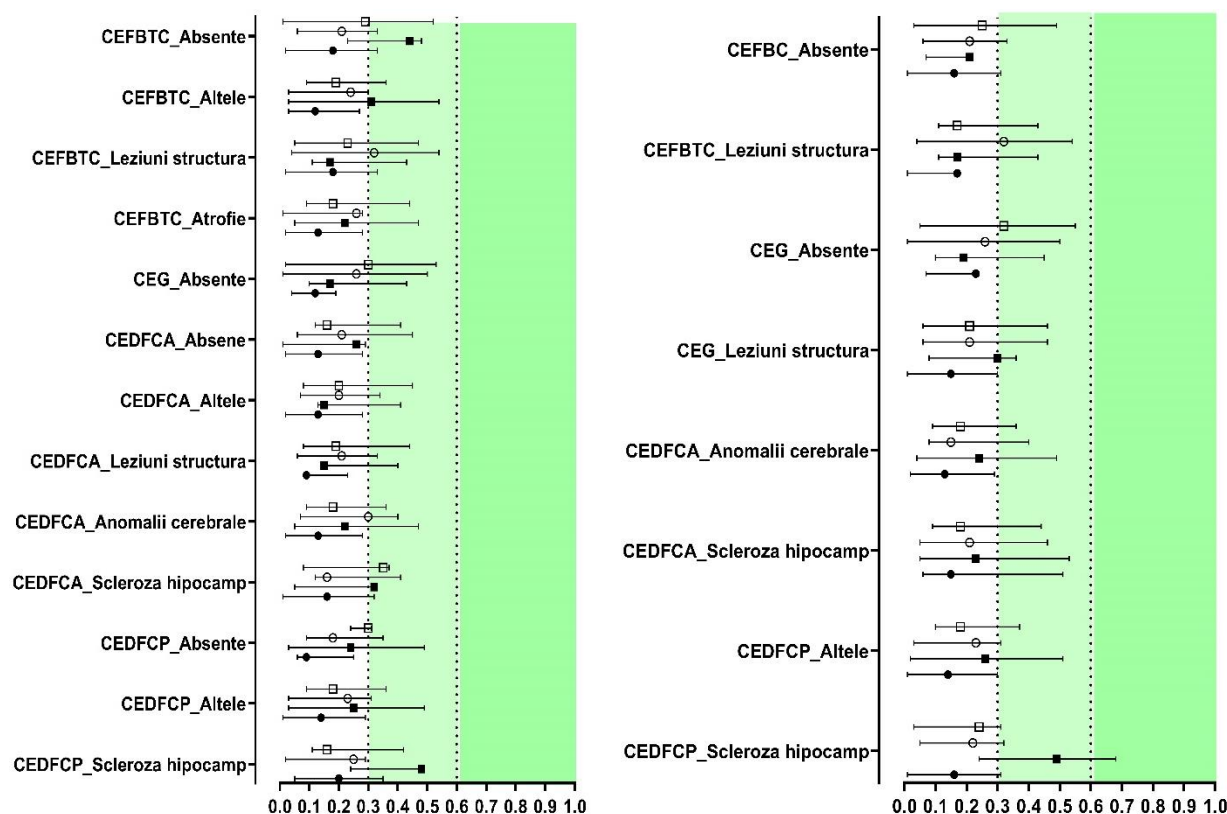


Figura 3.10. Matricea de corelare a tipului de criză epileptică cu manifestările RM cerebrală, total și pe loturi (vizitele 1-2).

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

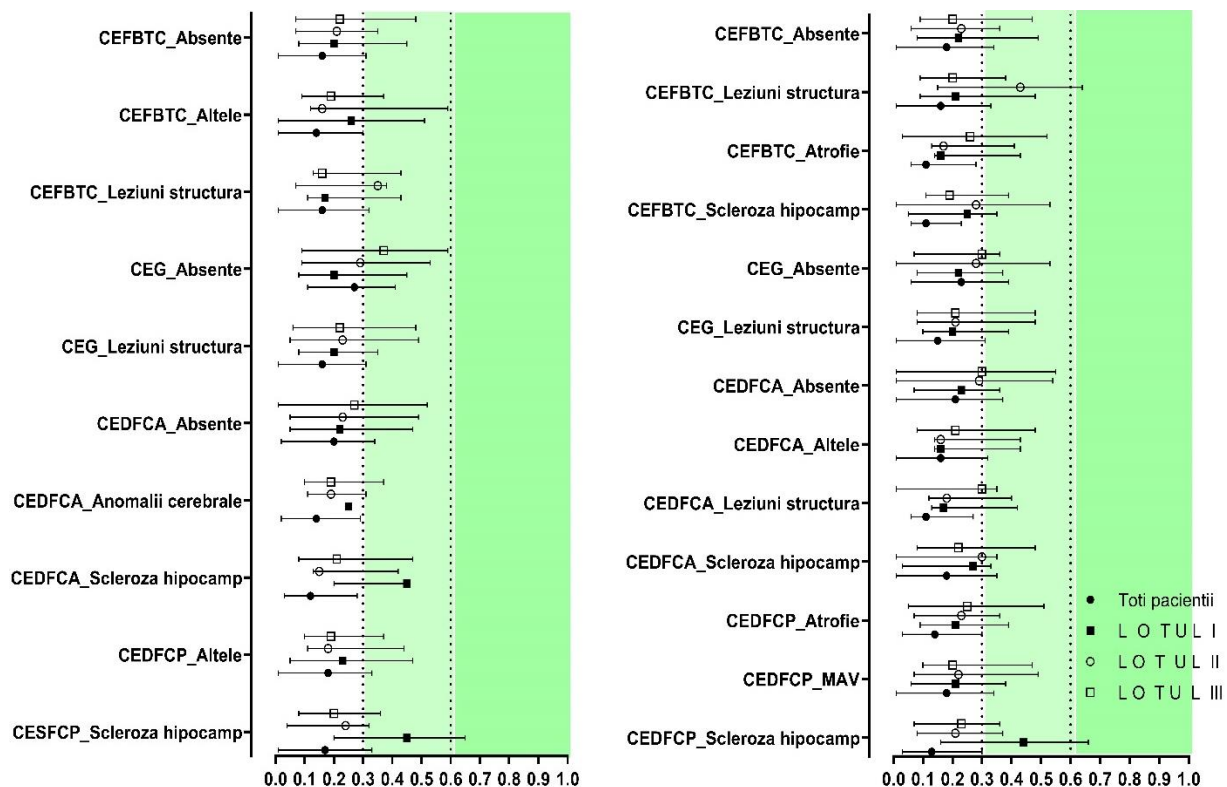


Figura 3.11. Matricea de corelare a semnelor clinice ale epilepsiei cu manifestările RM cerebrală, total și pe loturi (vizitele 3-4).

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

Crizele epileptice pe departe nu au întotdeauna o cauză lezională sau o modificare structurală cerebrală, detectabilă la imagieria prin rezonanță magnetică nativă sau cu contrast. Deseori, aceste modificări apar în timp, și se pot detecta doar după multiple scanări cerebrale. În majoritatea cazurilor, la pacienții cu epilepsie nu se poate identifica vreo modificare structurală cerebrală detectabilă cu tehnologia actuală a RM. Astfel, au fost constatate 9 modificări cerebrale structurale, care pot fi asociate cu activitatea electrică cerebrală anormală (convulsivantă), iar la calculul corelațiilor au fost luate în considerație și cazurile când la pacientele cu epilepsie nu au fost identificate leziuni cerebrale. Per totalul celor 10 descrieri RM, în funcție de categoria de vârstă a pacientelor de vârstă reproductivă (seria totală și subseriile celor 3 categorii de vârstă), au fost calculați câte 40 de coeficienți de corelare *r Pearson* pentru fiecare vizită. Majoritatea corelărilor au fost slabe pe durata tuturor celor 4 vizite efectuate de pacientele studiate. Doar scleroza de hipocamp, identificată la RM-ul efectuat în prima vizită a corelat în grad mediu, statistic semnificativ, cu diferite forme de epilepsie (anume – cu crizele focale simple și crizele focale complexe). Scleroza de hipocamp a fost și leziunea cerebrală cel mai frecvent menționată în literatura de specialitate la pacienții cu epilepsie.

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

4.1. Modelul de predicție a agravării în timp a stării

Unul dintre momentele importante ale consultației medicale a pacienților suferinde de epilepsie este cunoașterea dacă maladia va avea o evoluție mai severă în timp. Din simpla discuție și examinarea pacientei, dar și a deținerii rezultatelor investigațiilor instrumentale, nu este posibil de a formula o certitudine sau o prognoză suficient de corectă. În urma testării seriei de parametri pentru elaborarea unuia sau mai multor modele prognostice, eligibili sunt următorii parametri: starea de depresie, anormalitatea structurală pe imaginea RM, vârsta de debut a epilepsiei la 20 de ani și peste, vârsta de debut a epilepsiei la 30 de ani și peste, neglijarea (întreruperea neautorizată) tratamentului antiepileptic, criză epileptică cu o durată de peste 6 minute, instalarea unei stări confuzionale postictale. Agravarea stării se determină prin creșterea frecvenței, duratei sau severității crizelor existente, apariția de noi tipuri de crize sau apariția statusului epileptic [61, 62, 63, 70, 71].

Trebuie de menționat, că depresia și anxietate sunt cele mai frecvente tulburări psihice ale epilepsiei. Manifestările psihice în epilepsie se clasifică în 3 tipuri:

- 1) tulburări psihice ca expresie a unei crize epileptice;
- 2) tulburări psihice intercritice temporare ale epilepsiei sub forma unor episoade de tip psihotic;
- 3) tulburări psihice permanente.

Depresia și anxietatea reprezintă tulburările afective și de comportament care fac parte din grupul de tulburări psihice intercritice tranzitorii ale epilepsiei [64, 65, 67]. Cu scop de cuantificare a depresiei și anxietății la pacientele din studiu, a fost utilizata scala Hamilton. Rezultatele regresiei logistice a parametrilor menționați, proveniți din seriile de date ale pacienților înrolate în studiu, sunt prezentați în tabelul 4.1.

Într-un model predictiv, este important ca parametrii luați în considerație să nu posede proprietatea de (multi)colinearitate, adică un grup de variabile independente sunt puternic corelate între ele. În acest caz, prin includerea în model a unei variabile din grupul celor cu colinearitate face ca restul variabilelor din grupul dat să nu mai aducă o informație semnificativă. Totodată, are loc o supraevaluare a interceptorului (β_0), dar și a dispersiilor coeficienților (constantelor β_1 , $\beta_2...$) estimați, ceea ce poate denatura interpretarea modelului și, în plus, mărește intervalele de încredere.

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

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

Notă: A – depresie; B – anormalitate structurală pe imaginea RM; C – vârsta de debut a epilepsiei 20 de ani; D – vârsta de debut a epilepsiei 30 de ani; E – renunțarea la tratamentul antiepileptic; F – criză epileptică cu o durată de peste 6 minute; G – confuzie postictală; VIF – factorul de inflație a varianței; R^2 – coeficientul corelărilor multiple.

Fără a intra în detalii matematico-statistice, factorul de inflație a varianței (VIF), calculat automat de softul de analiză statistică aplicat, reflectă prezența sau absența multicolinearității în model. VIF măsoară de câte ori este supraevaluată varianța coeficienților (constantelor $\beta_1, \beta_2...$) din cauza multicolinearității în raport cu situația, când nu ar exista această coliniaritate.

Așadar,

$$VIF = \frac{1}{1-R^2} \quad (1)$$

unde R^2 reprezintă coeficientul de determinare al modelului de regresie lineară, în care X_1 este variabila dependentă (rezultatul, outcome) și $X_2, X_3...$ reprezintă variabilele independente.

Cu alte cuvinte, R^2 provine din modelul următor al regresiei lineare:

$$X_1 = \beta_0 + \beta_1 X_2 + \beta_2 X_3 + \varepsilon \quad (2)$$

Deoarece R^2 este un număr cuprins între 0 și 1, atunci:

- când R^2 este aproape de 1 (X_2 și X_3 sunt foarte predictivi pentru X_1), VIF va fi foarte mare;
- când R^2 este aproape de 0, (X_2 și X_3 nu relaționează cu X_1), VIF va fi aproape de 1.

Valoarea R^2 este, de asemenea, calculată automat de softul statistic utilizat și prezentată în tabelele care se referă la modelele predictive.

Dacă $VIF=1$ pentru o variabilă independentă oarecare (de ex, X_2), aceasta indică absența totală a colinearității dintre variabila dată (X_2) și alți predictorii ai modelului ($X_3, X_4...$).

Dacă $VIF=2,5$ pentru o variabilă independentă oarecare (de ex, X_3), faptul poate fi interpretat în 2 moduri:

- variația coeficientului β_2 (este coeficientul de regresie al X_3) este de 2,5 ori mai mare decât ar fi fost în caz că X_3 nu ar fi în nicio relație cu alte variabile ale modelului dezvoltat;
- variația lui β_2 este cu 150% mai mare decât ar fi fost, dacă niciun efect de colinearitate dintre X_3 și alte variabile (X_2 , X_4 etc.) nu ar fi existat. Procentajul de 150% provine din scăderea lui 1 (valoarea lui VIF, atunci când nu există nicio colinearitate: $2,5-1,0=1,5$ sau 150%).

Tendința lui VIF al unei oarecare variabile către infinit indică faptul, că variabila independentă (X_1) poate fi perfect prognozată de alte variabile ale modelului (altele decât variabila care are VIF-ul tinzând către infinit). Privind la ecuația (1), asta se întâmplă când R^2 tinde spre 1.

Conform Vittinghof E. *et al.* (2011) [177], un coeficient VIF ≥ 10 indică o multicolaritate. În acest caz, din lista de parametri ce formează multicolaritatea, se selectează doar unul, care va rămâne în model. Totuși, alți savanți sunt „mai exigenți” în privința valorii admisibile a VIF. Astfel, Kim J. (2019) [193] recomandă o valoare admisibilă pentru VIF de ≥ 5 pentru multicolaritate, iar Johnson R. *et al.* (2018) – o valoare ≥ 2 [217].

În studiul propriu, drept referință pentru prezența multicolarității în model a fost luată valoarea VIF ≥ 2 . Compararea a două modele de regresie logistică multiplă pentru agravarea în timp a stării pacientelor cu epilepsie, denumite *agr_1* și *agr_2*, calculați în baza indicatorilor clinici cu rație Odds semnificativă (din tabelul 4.2), sunt prezentate în tabelul 4.2.

Tabelul 4.2. Compararea a două modele de regresie logistică multiplă pentru agravarea stării pacientelor cu epilepsie, în timp, calculați în baza indicatorilor clinici cu rație Odds semnificativă.

Parametri	Model <i>agr_1</i>		Model <i>agr_2</i>	
	β (SE)	OR (95CI)	β (SE)	OR (95CI)
Interceptorul (β_0)	-0,44 (0,32)	0,64 (0,34 – 1,19)	-0,37 (0,26)	0,69 (0,41 – 1,15)
A (β_1)	1,23 (0,48)	3,4 (1,34 – 9,08)	0,74 (0,34)	2,10 (1,11 – 4,10)
B (β_2)	0,88 (0,48)	2,40 (0,95 – 6,27)	0,70 (0,25)	2,02 (1,24 – 3,31)
C (β_3)	0,24 (0,43)	1,27 (0,55 – 2,99)	0,37 (0,30)	1,45 (0,80 – 2,62)
A+B (β_4)	-0,93 (0,68)	0,39 (0,10 – 1,48)	-	-
A+C (β_5)	-0,45 (0,62)	0,63 (0,19 – 2,10)	-0,18 (0,49)	0,84 (0,32 – 2,20)
B+C (β_6)	0,18 (0,61)	1,20 (0,36 – 3,96)	-	-
A+B+C (β_7)	1,05 (0,83)	2,87 (0,56 – 14,85)	0,48 (0,39)	1,62 (0,75 – 3,48)
AICc (β_0)	759,7		759,7	
AICc modelului	706,4		705,8	
AUC ROC	0,69 (0,65 – 0,74), p=0,0001		0,69 (0,64 – 0,74), p=0,0001	
PPN, %	58%		61%	
PPP, %	76%		74%	
Probabilitatea, %	93%		86%	

Notă: A – renunțarea la tratamentul cu antiepileptice; B – criză epileptică cu o durată de peste 6 minute; C – confuzie postictală. AICc – criteriul de informativitate Akaike (cu corecție).

Din câte se observă în tabelul 4.2, valorile interceptorului (β_0) cât și al constantelor variabilelor de predicție (β_1 -7 pentru Modelul *agr_1* și β_1 -3; β_5 ; β_7 – pentru Modelul *agr_1*) sunt diferite, unele destul de semnificativ, ceea ce înseamnă că modelele predictive sunt foarte sensibile la numărul de parametri luați în considerație pentru analiză.

Partea comună a modelelor *agr_1* și *agr_2* sunt parametrii: abandonarea tratamentului cu antiepileptice, criză epileptică cu o durată de peste 6 minute și starea confuzională după criză epileptică. Diferența constă în luarea în considerație a interacțiunii dintre parametri: A+B (β_4), A+C (β_5), B+C (β_6) și A+B+C (β_7) – pentru modelul *agr_1*, și A+C (β_5) și A+B+C (β_7) – pentru modelul *agr_2*. Calculele influenței interacțiunilor dintre parametri au fost efectuate conform formulelor (2, 3, 4) din capitolul 2 (secțiunea 2.5) (p. 58). Observăm, însă, caracteristici similare ale modelelor *agr_1* și *agr_2*, fie că este vorba despre aria de sub curba ROC, puterea predictivă pozitivă, puterea predictivă negativă sau de probabilitatea evoluției spre agravare a epilepsiei (tabelul 4.2).

Atunci care model este mai bun decât celălalt și care ar fi recomandarea spre utilizare practică? Alegerea o facilitează valoarea numerică a Criteriului de informare Akaike [195].

Criteriul de informare Akaike, AIC (din l. engl. *Akaike information criterion*) a fost elaborat în 1974 de statisticianul japonez Hirotugu Akaike și reprezintă una dintre marile provocări ale fundamentării statistice. Fundamentarea statistică se referă la dezbaterile epistemologice din statistică cu privire la modul în care ar trebui să se realizeze inferența inductivă din date. Problemele fundamentării statistice sunt pe larg dezbătute în ultimii 20 de ani, drept exemplu servind inferența bayesiană față de inferența frequentistă, sau distincția dintre „testul de semnificație” al lui Fisher și „testul de ipoteză” al lui Neyman-Pearson și dacă ar trebui urmat sau nu principiul verosimilității [219, 220]. Bandyopadhyay & Forster (2011) [221] descriu patru paradigme statistice: (i) statistica clasică, sau statistica erorilor, (ii) statistica bayesiană, (iii) statistica bazată pe verosimilitate și (iv) statistica bazată pe criteriul de informare Akaikean.

AIC este, actualmente, pe larg utilizat drept criteriu de selectare a modelelor predictive celor mai performante dintr-o serie de modele-candidate (selectarea este una dintre cele mai dificile misiuni ale inferenței statistice). Din acest motiv, AIC a fost utilizat la evaluarea și selectare finală a modelelor predictive, elaborate în lucrare. AIC estimează eroarea de predicție a modelelor de regresie logistică. Cu cât valoarea numerică a AIC este mai joasă, cu atât acuratețea modelului testat este mai înaltă. În plan practic, dacă în modelul predictiv testat se adaugă o variabilă în plus (adică, un predictor X) și valoarea AIC nu scade, atunci concluzionăm că predictorul X adăugat nu ameliorează capacitatea predictivă a modelului pentru probabilitatea survenirii rezultatului precăutat (de ex., instalarea în timp a rezistenței la antiepileptice) [219, 220].

Estimarea probabilității agravării stării pacientelor în baza modelului *agr_1*, este indicat în formulele (3-5), în baza valorilor raportului Odds din tabelul 4.2. Raportul de probabilitate Odds este calculat în baza logaritmului natural la puterea coeficienților β , obținuți în baza analizei multivariate (log Odds) ai parametrilor eligibili.

$$P(agr_1) = \frac{e^{-0,44+ATAE^{1,23}+CE^{0,88}+CON^{0,24}+(ATAE \times CE)^{-0,93}+(ATAE \times CON)^{-0,45}+(CE \times CON)^{0,18}+(ATAE \times CE \times CON)^{1,05}}}{1+(e^{-0,44+ATAE^{1,23}+CE^{0,88}+CON^{0,24}+(ATAE \times CE)^{-0,93}+(ATAE \times CON)^{-0,45}+(CE \times CON)^{0,18}+(ATAE \times CE \times CON)^{1,05}})} \quad (3)$$

Respectiv,

$$P(agr_1) = \frac{0,64+3,40+2,40+1,27+0,39+0,63+1,20+2,87}{1+(0,64+3,40+2,40+1,27+0,39+0,63+1,20+2,87)} \quad (4)$$

$$P(agr_1) = \frac{12,8}{13,8} = 0,93 \quad (5)$$

Probabilitatea agravării stării pacientelor în baza modelului *agr_2*, conform unei secvențe de calcule identice, este prezentat în formulele (6-8).

$$P(agr_2) = \frac{e^{-0,7+ATAE^{0,74}+CE^{0,70}+CON^{0,37}+(ATAE \times CON)^{-0,18}+(ATAE \times CE \times CON)^{0,48}}}{1+(e^{-0,7+ATAE^{0,74}+CE^{0,70}+CON^{0,37}+(ATAE \times CON)^{-0,18}+(ATAE \times CE \times CON)^{0,48}})} \quad (6)$$

$$P(agr_2) = \frac{0,69+2,10+2,02+1,62}{1+(0,69+2,10+2,02+1,62)} \quad (7)$$

$$P(agr_2) = \frac{6,43}{7,43} = 0,86 \quad (8)$$

Astfel, conform modelului *agr_1*, pacientele care abandonează tratamentul cu antiepileptice, fac o criză epileptică cu o durată de peste 6 minute și au o stare confuzională după criză epileptică suportată, au o probabilitate de 93% ca maladia să decurgă cu agravare în timp. Altfel exprimat prin prisma raportului de probabilitate Odds ($0,93/(1-0,93)$), aceste paciente vor avea de 13,3 ori mai frecvent o evoluție negativă a maladii decât pacientele care nu manifestă aceste condiții. Menționăm, că în cadrul acestui model, în calcul s-a luat în considerație și combinația interacțiunilor (cuantificarea influenței) dintre parametri.

În aceeași ordine de idei, modelul *agr_2* oferă o probabilitate de predicție de 86% în baza acelorași parametri, dar fără a lua în calcul toate interacțiunile (cuantificarea influenței) dintre toți parametrii. În acest caz, raportul de probabilitate Odds ($0,86/(1-0,86)$) va fi de 6,2 – adică, pacientele cu aceleași simptome vor evalua spre agravare de 6,2 ori mai frecvent decât cele care nu manifestă aceste 3 simptome.

Cât nu ar părea de paradoxal, chiar dacă rapoartele de probabilitate Odds pentru *agr_1* versus *agr_2* este de 13,3 versus 6,2, utilitatea lor practică este similară, deoarece valoarea AICc a modelului *agr_1* este de 706,4, comparativ cu 705,8 – pentru *agr_2*, cu atât mai mult, cu cât AUC ROC (*agr_1*) este identică cu AUC ROC (*agr_2*), conform figurii 4.1.

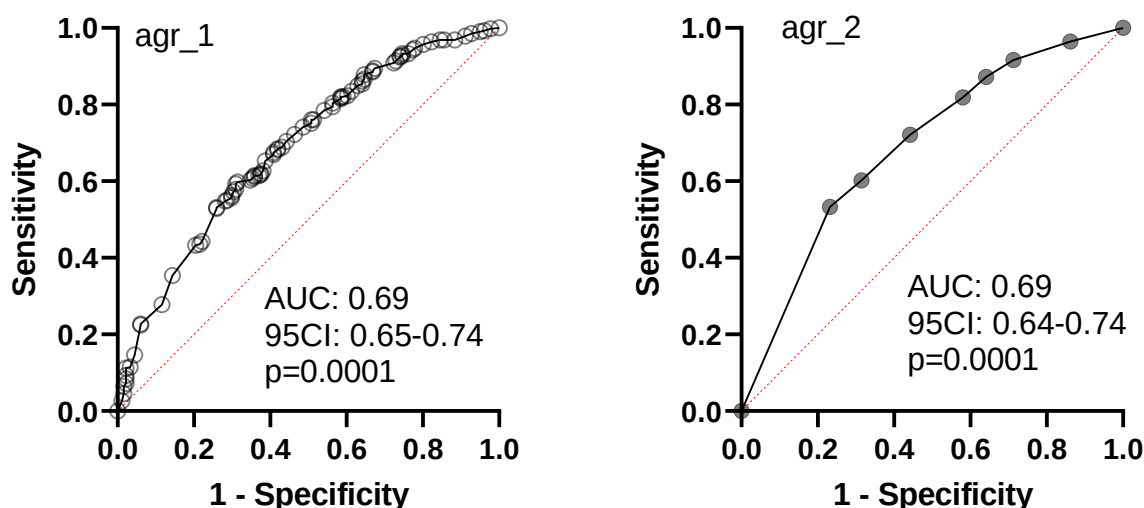


Figura 4.1. Parametrii modelelor probabilistice de prognozare a înrăutățirii stării pacientelor în timp, bazat pe parametrii identificați a fi cei mai relevanți dintr-o listă prestabilită (renunțarea la tratamentul antiepileptic, criză epileptică de peste 6 min. și confuzie postictală).

Reieșind din faptul că luarea în considerație în modele a contribuției oferite de interacțiunea dintre variabilele constituente ale modelului, cu reieșirea unei valori (β) diferite pentru fiecare interacțiune și versiune de model, aduce un plus de precizie în estimarea probabilității survenirii evenimentului precăutat. Totuși, acestea complică semnificativ calculele efectuate „în minte” și sunt consumatoare de timp, ceea ce nu este fezabil în activitatea practică, mai ales, în lipsa digitalizării serviciului. În acest context, se propune un model simplificat (*agr_s*), care nu ia în considerație contribuția adusă în precizie de calculul interacțiunilor individuale dintre parametrii modelului (formula 9):

$$P(\text{agr}_s) = \frac{e^{-0.7+ATAE^{0.74}+CE^{0.70}+CON^{0.37}}}{1+(e^{-0.7+ATAE^{0.74}+CE^{0.70}+CON^{0.37}})} \quad (9)$$

respectiv,

$$P(\text{agr}_s) = 0,86 \text{ (86\%)} \quad (10)$$

Așadar, modelul *agr_s* are caracteristici similare modelului *agr_2*, care, la rândul lor, sunt apropiate de cele ale modelului *agr_1*; din aceste considerente, modelul *agr_s* pare a fi cel mai bun candidat pentru implementare practică. Și în cazul modelului *agr_s*, raportul de probabilitate Odds (0,86/1-0,86) va fi de 6,2 – adică, paciențele cu aceleași simptome vor evalua spre agravare de 6,2 ori mai frecvent decât cele care nu manifestă aceste 3 simptome (abandonarea tratamentului cu antiepileptice, criză epileptică cu o durată de peste 6 minute și stare confuzională după criză epileptică suportată).

4.2. Modelul de predicție a riscului de evoluție spre statusul epileptic

Următoarea întrebare importantă la consultarea femeilor tinere cu epilepsie ar fi care este riscul dezvoltării unui statut epileptic, ținând cont că este o complicație ce poate antrena prognosticul vital? Soluționarea acestei probleme a fost efectuată pas cu pas, conform metodologiei descrise în secțiunile respective din capitolul 2 (secțiunea 2.5). Din acest motiv, partea explicativă a procesului va fi laconică.

În urma testării mai multor parametri pentru eligibilitatea construirii modelului probabilistic de predicție a survenirii în timp a statutului epileptic la femeile tinere, suferinde de epilepsie, și după excluderea variabilelor care induceau multicolinearitate, următorii parametri au fost selectați: starea de depresie; anormalitate structurală pe imaginea RM, abandonarea tratamentului antiepileptic, stare confuzională după criza epileptică. Rezultatele regresiei logistice a parametrilor menționați sunt prezentate în tabelul 4.3.

Tabelul 4.3. Parametrii regresiei logistice multiple pentru riscul de evoluție spre statusul epileptic la paciențele cu epilepsie, în timp, calculați în baza indicatorilor clinici dovediți a fi relevanți.

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

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

Rezultatelor tabelului 4.3 indică lipsa colinearității între variabilele alese ($VIF \leq 2$, $R^2 \rightarrow 0$) pentru construirea modelului.

Cu toate că modelele probabilistice, efectuate în baza regresiei logistice se construiesc în baza valorii interceptorului și a constantelor de răspuns, semnificația statistică la limită indice reprezintă un factor de bias de selecție și/sau raportare, care ar putea reduce din precizia modelului și capacitatea lui de inferență.

Într-adevăr, caracteristicile curbei ROC indică la un AUC ROC de 0,72 (95CI 0,56 – 0,88; p=0,012); totuși, aceste performanțe sunt superioare unei opinii empirice referitoare la faptul, dacă o pacientă va face un episod de *status epilepticus* în viitor.

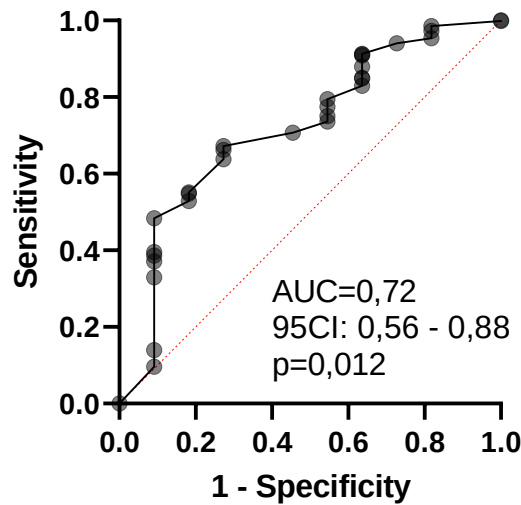


Figura 4.2. Parametrii modelului probabilistic de prognozare a riscului de evoluție spre status epileptic, bazat pe parametrii identificați a fi cei mai relevanți dintr-o listă prestabilită (starea de depresie, anormalitate structurală pe imaginea RM, renunțarea la tratamentul antiepileptic, confuzie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

Estimarea probabilității riscului de evoluție spre status epileptic la pacientele cu epilepsie, este indicată în formulele (11, 12), în baza valorilor raportului Odds din tabelul 4.3. Raportul de probabilitate Odds este calculat în baza logaritmului natural la puterea coeficienților β , obținuți în baza analizei multivariate (log Odds) ai parametrilor eligibili.

$$P(e_{stat}) = \frac{e^{2,37+DEP^{0,59}+RMN^{0,76}+ATAE^{0,1}+CON^{1,23}}}{1+(e^{2,37+DEP^{0,59}+RMN^{0,76}+ATAE^{0,1}+CON^{1,23}})} \quad (11)$$

$$P(e_{stat}) = \frac{0,97+0,64+0,68+0,52+0,77}{1+(0,97+0,64+0,68+0,52+0,77)} = 0,78 \quad (12)$$

Astfel, o pacientă cu epilepsie, care este în depresie, prezintă o anormalitate structurală pe imaginea RM, a abandonat tratamentul antiepileptic și se află în stare confuzională după o

criză epileptică, are de $0,78/(1-0,78) = 3,5$ ori mai mari șanse să facă un *status epilepticus*, decât paciențele care nu întrunesc aceste condiții.

Factorii gestionabili sunt, în acest context, tratarea depresiei și motivarea pacientei să ia cu regularitate tratamentele antiepileptice prescrise, reducând, astfel, de multe ori riscul complicației menționate.

4.3. Modelul de predicție a dezvoltării rezistenței la medicamentele antiepileptice

Epilepsia rezistentă la tratament se definește ca insuccesul terapeutic a două sau mai multor medicamente antiepileptice, alese corect și administrate în doze adecvate, în funcție de forma de epilepsie. Mecanismele acestei rezistențe sunt fie de origine farmacogenetică, fie consecința neuroplasticității în urma progresiei maladiei, fie consecințele crizelor propriu-zise (de exemplu, scleroza hipocampului). La persoanele adulte, rata dezvoltării rezistenței este de cca 4% pe an. În lotul studiat, rata rezistenței, exprimată ca număr total de episoade constatate pe durata celor 4 vizite a fost de 107 de episoade la 462 de paciente-vizită (23,1%), ceea ce reprezintă o rată extrem de ridicată. În acest context, identificarea unor factori clinici predictorii, încadrați într-un model matematic, capătă o motivație și importanță deosebite.

În urma testării mai multor parametri pentru eligibilitatea construirii modelului probabilistic de predicție a riscului de dezvoltare a rezistenței la medicamentele antiepileptice și după excluderea variabilelor care induceau multicolaritate, următorii parametri au fost selectați: starea de anxietate, starea de depresie, anormalitate structurală cerebrală pe imaginea RM, renunțarea la tratamentul antiepileptic, criză epileptică cu o durată de peste 6 minute, confuzie postictală, *status epilepticus*, frecvența crizelor epileptice.

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

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

Notă: A – anxietate; B – depresie; C – anormalitate structurală cerebrală pe imaginea RM; D – renunțarea la tratamentul antiepileptic; E – criză epileptică cu o durată de peste 6 minute; F – status epileptic; G –

confuzie postictală; H – frecvența crizelor epileptice. VIF – factorul de inflație a varianței; R^2 – coeficientul corelărilor multiple.

Rezultatele regresiei logistice a parametrilor menționați sunt prezentate în tabelul 4.4. Parametrii din tabelul 4.4 nu manifestă colinearitate (deoarece $VIF \leq 2$, $R^2 \rightarrow 0$)

Dintre toți parametrii menționați în tabelul 4.4, doar „frecvența anuală a crizelor epileptice” este un parametru de tip cantitativ discret. Odată cu creșterea numărului de observări, el tinde să aibă o distribuție normală (gaussiană) și se comportă ca un parametru cantitativ de tip continuu. În acest sens, ar fi fost interesant de verificat, dacă se poate identifica o valoare de departajare (l. engl. „*cut off value*”), care ar permite o prognoză mai exactă (cu sensibilitate și specificitate clinic acceptabilă) a instalării rezistenței la tratamentul cu antiepileptice.

În figura 4.3, este prezentată curba ROC a cazurilor de epilepsie rezistentă la medicamentele antiepileptice (din lotul de studiu) față de frecvența anuală a crizelor epileptice. Cu toate că se atestă în mod clar că frecvența crescută a crizelor epileptice este unul dintre indicatorii clinici relevanți ($AUC = 0,71$; $95CI: 0,65 - 0,76$; $p=0,0001$) ai dezvoltării rezistenței la medicamentele antiepileptice, o valoare de departajare exactă, în acest sens, este imposibil de definit (identificat).

Figura 4.4 reflectă interrelația dintre probabilitatea de a dezvolta o epilepsie rezistentă la medicamentele antiepileptice și frecvența anuală a crizelor epileptice, unde tendința este evidentă.

Această constatare sugerează, că în cadrul unui model probabilistic de prognoză a dezvoltării în timp a rezistenței la medicamentele antiepileptice, frecvența crizelor trebuie, neapărat, să facă parte din el.

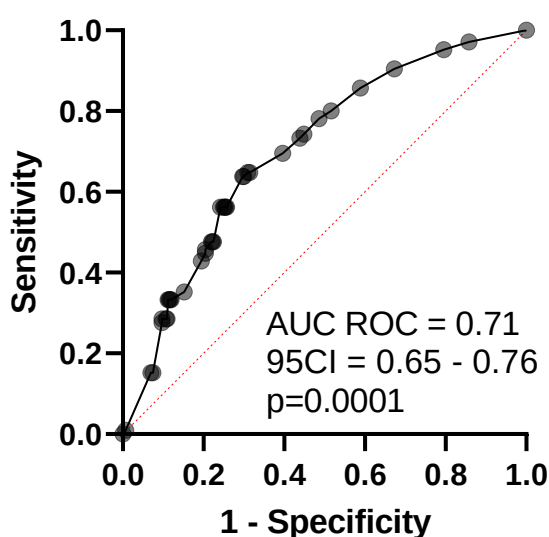


Figura 4.3. Curba ROC a cazurilor de epilepsie rezistentă la medicamentele antiepileptice, în funcție de numărul anual de crize epileptice înregistrate.

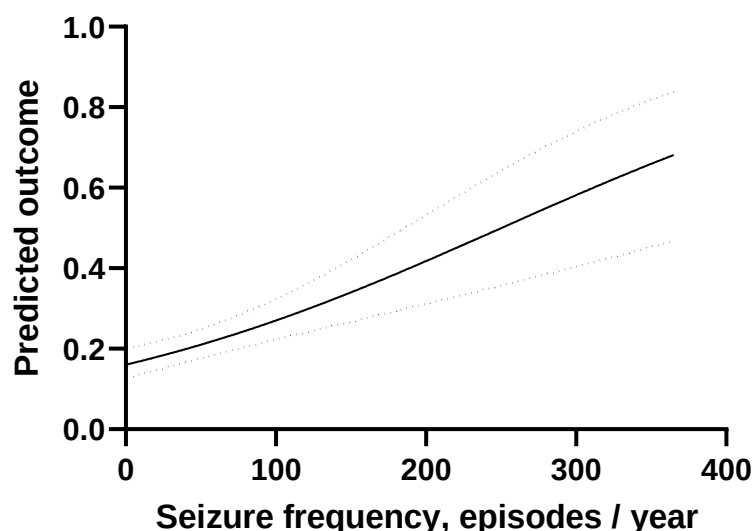


Figura 4.4. Probabilitatea dezvoltării rezistenței, în timp, la medicamentele antiepileptice, în funcție de numărul anual al crizelor epileptice înregistrate.

Pentru o orientare practică, valabilă în cazul dat doar pentru femeile de vârstă tânără, suferinde de epilepsie, un număr de 20 de crize epileptice pe lună, timp de 2 luni consecutiv (conform următoarelor calcule: 250 crize pe an cu 50% de probabilitate medie de rezistență instalată / 52 de săptămâni ale anului = 5 crize epileptice pe săptămână), pe fundalul unui tratament corect ca și combinație medicamentoasă și doză adecvată va indica o probabilitate înaltă de epilepsie rezistentă la antiepileptice.

De menționat că, în acest caz, nu s-au luat în calcul alte simptome concomitente (depresie, anxietate, semne postictale după criză), care cresc probabilitatea dezvoltării rezistenței la antiepileptice, ci doar criza epileptică propriu-zisă (nespecificat, însă, ca durată și intensitate).

În tabelul 4.5 sunt prezentate caracteristicile a două modele probabilistice, denumite *rez_1* și *rez_2*, care iau în considerație și contribuția efectelor de interacțiune dintre 2 și 3 variabile, suplimentar la aportul individual al fiecărui parametru al modelului la capacitatea predictivă a modelului.

Modelul *rez_2* se deosebește de modelul *rez_1* prin faptul că nu au fost incluse contribuțiile efectelor de interacțiune dintre B-D (depresie, renunțarea la tratamentul antiepileptic), C-D (leziune cerebrală la RM și renunțarea la tratamentul antiepileptic), D-E (renunțarea la tratamentul antiepileptic și criză epileptică cu o durată de peste 6 min.) și D-G (renunțarea la tratamentul antiepileptic și confuzie postictală).

Tabelul 4.5. Compararea a două modele de regresie logistică multiplă pentru dezvoltarea, în timp, a rezistenței la medicamentele AE, calculați în baza indicatorilor clinici cu rație Odds semnificativă.

Parametri	Model rez_1		Model rez_2	
	β (SE)	OR (95CI)	β (SE)	OR (95CI)
Interceptorul (β_0)	1,16 (0,97)	3,2 (0,5 – 24,2)	0,99 (0,86)	2,68 (0,52 – 16,37)
A (β_1)	0,10 (0,25)	1,1 (0,7 – 1,8)	0,11 (0,25)	1,12 (0,69 – 1,82)
B (β_2)	-0,21 (0,65)	0,8 (0,2 – 2,9)	0,22 (0,54)	1,24 (0,42 – 3,55)
C (β_3)	-0,91 (0,79)	0,4 (0,1 – 1,9)	-1,14 (0,72)	0,31 (0,08 – 1,33)
D (β_4)	-0,48 (0,67)	0,6 (0,2 – 2,3)	-0,35 (0,26)	0,70 (0,41 – 1,16)
E (β_5)	0,20 (0,72)	1,2 (0,3 – 5,3)	0,23 (0,62)	1,26 (0,37 – 4,34)
F (β_6)	0,45 (0,77)	1,6 (0,3 – 6,8)	0,47 (0,77)	1,60 (0,31 – 6,85)
G (β_7)	0,23 (0,68)	1,3 (0,3 – 4,8)	0,01 (0,55)	1,01 (0,34 – 2,99)
H (β_8)	-0,01 (0,002)	0,9 (0,8 – 1,0)	-0,01 (0,002)	0,98 (0,96 – 0,99)
B+C (β_9)	0,74 (0,66)	2,1 (0,5 – 7,5)	0,74 (0,64)	2,10 (0,58 – 7,30)
B+D (β_{10})	0,77 (0,59)	2,2 (0,7 – 7,1)	-	-
B+E (β_{11})	0,12 (0,60)	1,1 (0,3 – 3,7)	0,17 (0,59)	1,19 (0,38 – 3,80)
B+G (β_{12})	0,13 (0,67)	1,1 (0,30 – 4,2)	0,23 (0,65)	1,27 (0,35 – 4,57)
C+D (β_{13})	-0,42 (0,58)	0,6 (0,2 – 2,0)	-	-
C+E (β_{14})	0,50 (0,57)	1,6 (0,5 – 4,9)	0,47 (0,56)	1,60 (0,53 – 4,81)
C+G (β_{15})	1,19 (0,67)	3,3 (0,8 – 12,4)	1,16 (0,65)	3,17 (0,89 – 11,55)
D+E (β_{16})	-0,06 (0,53)	0,9 (0,3 – 2,7)	-	-
D+G (β_{17})	-0,37 (0,57)	0,7 (0,2 – 2,1)	-	-
E+G (β_{18})	-0,55 (0,54)	0,6 (0,2 – 1,6)	-0,66 (0,53)	0,52 (0,18 – 1,43)
B+C+H (β_{19})	0,01 (0,005)	1,0 (1,0 – 1,1)	0,01 (0,005)	1,01 (1,00 – 1,03)
B+G+H (β_{20})	0,001 (0,004)	1,0 (0,9 – 1,0)	0,001 (0,004)	1,00 (0,99 – 1,01)
C+G+H (β_{21})	-0,006 (0,007)	0,9 (0,9 – 1,0)	-0,007 (0,007)	0,99 (0,98 – 1,01)
AICc (β_0)	512,0		513,0	
AICc modelului	492,0		486,0	
AUC ROC	0,74 (0,69 – 0,79)		0,74 (0,68 – 0,79)	
PPN, %	62%		59%	
PPP, %	83%		83%	
Probabilitatea, %	96%		96%	

Notă: A – anxietate; B – depresie; C – leziune cerebrală la examenul RM; D – renunțarea la tratamentul antiepileptic; E – criză epileptică cu o durată egală sau mai mare de 6 minute; F – statut epileptic; G – confuzie postictală; H – frecvența crizei. AICc – criteriul de informativitate Akaike.

Ambele modele (*rez_1* și *rez_2*) posedă caracteristici de performanță absolut similare (AUC ROC, PPN, PPP, probabilitate) (figura 4.5). Totodată, criteriul de informativitate Akaike indică o contribuție redusă la caracteristicile modelelor a interacțiunilor dintre 2 și 3 variabile, ceea ce înseamnă că poate fi dedus un model predictiv mai simplu.

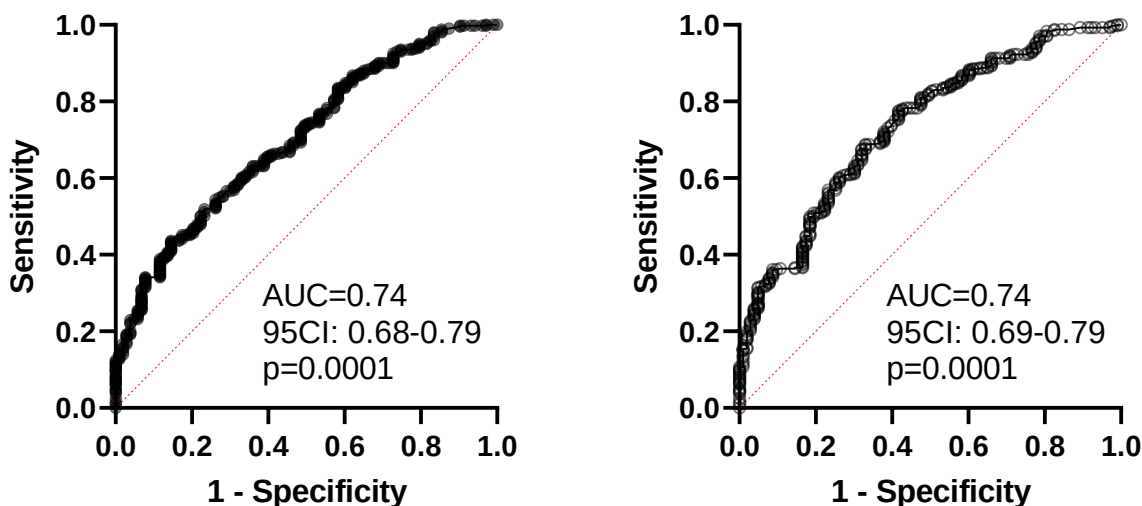


Figura 4.5. Parametrii modelelor probabilistice *rez_1* și *rez_2* de prognozare a rezistenței la medicamentele antiepileptice în timp, bazat pe variabilele din tabelul 4.5.

Modelul *AErez* este „urmașul” modelelor *rez_1* și *rez_2* dezvoltat, luând în considerație constatările făcute în baza informației din tabelul 4.5. Un parametru obligatoriu din cadrul modelului a fost frecvența anuală a crizelor epileptice. A fost propus, oarecum empiric, o frecvență de 20 și mai multe crize epileptice pe lună ca și condiție de includere a variabilei în model. Așadar, modelul *AErez* este prezentat în formula (13, 14).

$$P(AErez) = \frac{e^{1,16+DEP^{-0,21}+RM^{-0,92}+FREQ^{-0,01}}}{1+(e^{1,16+DEP^{-0,21}+RM^{-0,92}+FREQ^{-0,01}})} \quad (13)$$

$$P(AErez) = \frac{3.19+0.81+0.40+0.99}{1+(5.39)} = 0,84 \quad (14)$$

Conform modelului *AErez*, pacientele cu epilepsie, care suferă de depresie și au o leziune cerebrală pe imaginea RM, care fac 20 și peste de crize epileptice pe săptămână, au o probabilitate de 84% de a dezvolta o formă de epilepsie rezistentă la tratament. Cu alte cuvinte, pacientele care au însumate caracteristicile menționate, vor avea de (0,84 / 1-0,84) 5 ori mai frecvent o epilepsie rezistentă la medicamentele antiepileptice, decât pacientele care nu au caracteristicile respective.

4.4. Modelul de predicție a remisiei stabile a maladiei

Conform studiilor autorilor din Republica Moldova (Cobîleanschi O. *et al.*, 2004), remisia stabilă a maladiei la femeile de vârstă reproductivă poate fi atinsă în 65-70% din cazuri, în condițiile efectuării unui tratament corect [112, 151, 223]. Remisia medicamentoasă stabilă este definită drept lipsa focarelor epileptiforme înregistrate nu numai pe EEG de rutină, dar și pe video-EEG. După momentul întreruperii medicației antiepileptice, luată la decizia medicului cu acordul pacientului, trebuie să treacă, cel puțin, 5-10 ani fără tratamente (ILAE, 2014), în care nu se mai manifestă crize sau focare epileptiforme pe EEG [68, 199, 200].

În lotul propriu studiat de paciente, proporția pacientelor în remisie stabilă pe fundal de medicație antiepileptică a fost de 91 cazuri la 439 paciente-vizită (20,7%) și stabilitate menținută după întreruperea medicației antiepileptice – 12 cazuri la 361 paciente-vizită (3,3%), adică, în linii mari, o pacientă din patru.

În aceeași ordine de idei, utilizată la elaborarea modelelor anterioare, caracteristicile parametrilor regresiei logistice multiple pentru remisia stabilă a maladiei, calculați în baza indicatorilor clinici dovediți a fi relevanți (anxietate, depresie, anormalitate structurală cerebrală pe imaginea RM; vârsta minimă de debut a maladiei la 10 ani, vârsta minimă de debut a maladiei la 30 de ani, renunțarea la tratamentul cu antiepileptice, absența crizelor epileptice) este prezentată în tabelul 4.6.

Tabelul 4.6. Parametrii regresiei logistice multiple pentru remisia stabilă a maladiei, calculați în baza indicatorilor clinici dovediți a fi relevanți.

Parametri	β (SE)	OR (95CI)	VIF	R ²	Probabilitate medie
Interceptorul (β_0)	-0,87 (0,90)	0,4 (0,05 – 2,20)	-	-	42%
A (β_1)	-0,52 (2,14)	0,59 (0,003 – 34,00)	53,92	0,98	59%
B (β_2)	1,22 (1,03)	3,93 (0,48 – 31,84)	16,56	0,94	339%
C (β_3)	-0,35 (1,56)	0,71 (0,02 – 13,72)	41,12	0,98	70%
D (β_4)	0,90 (1,27)	2,45 (0,21 – 34,5)	33,21	0,97	246%
E (β_5)	-0,21 (1,30)	0,81 (0,05 – 10,81)	28,31	0,96	81%
F (β_6)	-5,87 (3,09)	0,001 (0,0001 – 0,3)	27,99	0,96	0,3%
G (β_7)	-0,001 (0,01)	0,99 (0,96 – 1,02)	60,88	0,98	99%
AUC ROC	0,76 (0,72 – 0,80)				
AICc β_0	656,6				
AICc model	680,3				
PPP, %	65%				
PPN, %	75%				
Probabilitatea, %	90%				

Notă: A – anxietate; B – depresie; C – anormalitate structurală pe imaginea RM; D – vârsta minimă de debut a maladiei 10 ani; E – vârsta minimă de debut a maladiei 30 de ani; F – renunțarea la medicamentele antiepileptice; G – absența crizelor epileptice. VIF – factorul de inflație al varianței; R² – coeficientul corelărilor multiple.

Sensibilitatea și specificitatea modelului, bazat pe parametrii tabelului 4.6, este prezentată sub formă de curbă ROC în figura 4.6. Proprietățile curbei ROC respective sunt apropiate de cele ale modelelor anterioare elaborate (AUC = 0,76; 95CI = 0,72 – 0,80; p=0,0001).

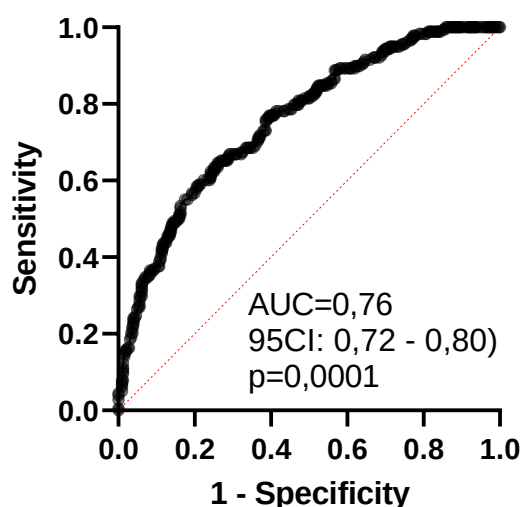


Figura 4.6. Parametrii modelului probabilistic de prognozare a remisiei de durată a maladiei, bazat pe parametrii identificați a fi cei mai relevanți (absența depresiei, lipsa semnelor pe RM, debutul crizelor la o vârstă mai mare de 10 ani).

Rezultatele obținute ne indică faptul că luarea în considerație a tuturor parametrilor enumerați în tabelul 4.6 nu este judicioasă, deoarece, în acest mod, se reduce din capacitatea predictivă a modelului (AICc (β_0) de $656,6 \leq \text{AICc}$ al modelului de 680,3), cu toate că între variabilele date nu există colinearitate ($R^2 \leq 2$). De asemenea, puterea predictivă pozitivă (65%) și cea negativă (75%) sunt mediocre. Respectiv, apare necesitatea obiectivă de a simplifica modelul, lăsând parametrii care par cei mai potriviți din punct de vedere logic și clinic (formula 15, 16).

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

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

Astfel, versiunea de model considerată a fi finală este bazată pe următorii parametri: lipsa depresiei, prezența sau lipsa leziunilor cerebrale la examenul RM, debutul maladiei la o vârstă minimă de 10 ani. În consecință, pacientele care prezintă aceste simptome, au o probabilitate de 87% de a avea o perspectivă terapeutică favorabilă, caracterizată prin lipsa focarelor epileptiforme la exminările electroencefalografice, posibilitatea de a întrerupe tratamentul cu antiepileptice și a duce, în final, la o viață de o calitate bună, fără tratament medicamentos cronic.

Pacientele fără depresie, cu leziune cerebrală pe RM și cu un debut al maladiei de la vârsta de 10 ani sau mai mult, au de $(0,87 / 1 - 0,87 = 6,7)$ șase-șapte ori șanse mai mari să obțină o remisie stabilă a maladiei, comparativ cu pacientele care manifestă alte caracteristici.

4.5. Modele de predicție, referitoare la pacienții cu epilepsie, descrise în literatură

O căutare în *PubMed* referitoare la modele de predicție (de orice fel) în epilepsie (orice categorie), care a cuprins perioada 1975-2022 a dat 2821 de rezultate în baza cuvintelor-cheie „*predictive models*”, „*outcome prediction*”, „*epilepsy*”. O creștere exponențială a publicațiilor selectate de motorul de căutare în baza cuvintelor cheie menționate a început să se contureze după anul 2010 (86 publicații pe an), ajungându-se la cifra de 355 de publicații în anul 2022. O căutare după criterii de restricționare (articole *in extenso*, publicate între anii 2012-2022, în limba engleză, care abordează nemijlocit tematica modelelor predictive în epilepsie) a condus la o listă finală de 25 de publicații, care au fost analizate și sistematizate în prezenta secțiune.

Orice creier poate avea o activitate electrică anormală, chiar și în absența epilepsiei, ceea ce implică faptul că sistemul nervos central este echipat cu mecanisme pentru a genera starea ictală. Însăși structura cortexului, care permite procesarea eficientă localizată și transferul pe termen lung al informațiilor, poate duce la funcționarea în pragul instabilității. Incidența ridicată a convulsiilor unice în creierul sănătos (4%) rezultă adesea din alinierea factorilor precipitanți individuali, cum ar fi lipsa somnului, alcoolul, stresul și hipoglicemia. În mod similar, reapariția crizelor în epilepsie este facilitată de un set de factori modulatori care determină la un loc momentul convulsiilor. În acest sens, epilepsia reprezintă o condiție de probabilitate crescută de tranziție la starea ictală. În acest cadru probabilistic, factorii pro-ictali individuali sunt observați frecvent, dar alinierea lor este rară, definind perioade discrete de risc crescut de convulsii [224].

Epilepsia este o tulburare neurologică frecventă, caracterizată prin convulsii recurente și invalidante. Sunt disponibile un număr tot mai mare de aplicații clinice și experimentale ale metodelor de învățare automată (engl: ML – *machine learning*) pentru epilepsie și alte tulburări neurologice și psihiatrice. Metodele ML au potențialul de a oferi o performanță fiabilă și optimă pentru diagnostice clinice, predicție și medicină personalizată prin utilizarea algoritmilor matematici și a abordărilor computaționale. Există acum mai multe aplicații ale ML pentru epilepsie, inclusiv analize neuroimagistice. Pentru aplicații clinice precise și de încredere în epilepsie și neuroimagică, diversele metodologii ML ar trebui examinate și validate [225].

Modelele de predicție au fost utilizate de mult timp drept instrumente de sprijinire a deciziei clinice (SDC) în practica medicală. SDC este un termen complex care cuprinde o varietate de instrumente menite să asiste clinicienii în fluxul de lucru și să îmbunătățească rezultatele pacientului. Exemplele stabilite includ sisteme de alertă, interpretare computerizată

ECG, asistență automată cu ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență renală, instrumente de diagnosticare și modele care pot ajuta la luarea deciziilor (de exemplu, alegerea medicamentelor) și prezicerea rezultatelor [226]. Cu toate acestea, revoluția datelor în medicină și știință stimulează interesul crescut pentru SDC și predicția personalizată.

Spre deosebire de abordările tradiționale, care se bazează pe asumarea unui model de date, algoritmi dezvoltati de modelele de învățare automată (ML) sunt preluați direct din date [227]. Exemple de modele ML includ arbori de decizie (un arbore de decizie este un tip de învățare automata-supravegheată folosit pentru a clasifica sau a face predicții pe baza modului în care s-a răspuns la un set anterior de întrebări; modelul este o formă de învățare supravegheată, ceea ce înseamnă că modelul este antrenat și testat pe un set de date ce conține categorizarea dorită), mașină vectorială de sprijin (MVS), algoritmul *k-nearest neighbor*, metoda de studiu *random forests*, rețele neuronale artificiale și *K-means*. Modelele de învățare automată sunt împărțite în: învățare supravegheată și învățare nesupravegheată. Învățarea supravegheată implică „antrenarea” algoritmilor ML pe seturi de date constând din intrări (sau caracteristici) și ieșiri „etichetate”. Învățarea nesupravegheată nu folosește date etichetate, ci încearcă să extragă modele subiacente dintr-un set de date [226].

Clasificarea epilepsiei are drept scop determinarea tipului de criză (focală, generalizată sau necunoscută), tipului de epilepsie (focală, generalizată, combinată focală și generalizată, sau necunoscută) și tipului de sindrom epileptic pentru fiecare pacient în parte.

Un sindrom epileptic este definit ca „un cluster de caracteristici care încorporează tipuri de convulsii, EEG și caracteristici imagistice care tind să calibreze împreună”. Această clasificare a epilepsiei trebuie considerată paralelă cu clasificarea etiologiilor care cauzează epilepsia. S-au depus eforturi considerabile pentru dezvoltarea de biomarkeri bazați pe biologie moleculară, imagistica multimodală și electrofiziologie, cu scopul de a accelera și a crește acuratețea diagnosticului de epilepsie. Pentru un pacient individual, clasificarea epilepsiei și identificarea etiologiei epilepsiei sunt doi pași majori către accesarea celei mai adecvate căi de terapie și îngrijire.

Etiologiile epilepsiei sunt împărțite în șase categorii largi și posibil suprapuse: structurale, genetice, infecțioase, metabolice, imune și necunoscute. Identificarea etiologiilor specifice de epilepsie a condus la o înțelegere avansată a mecanismelor fiziopatologice de bază ale afecțiunii și la identificarea biomarkerilor specifici care sunt modulați în diferitele stadii ale maladiei. Dezvoltarea biomarkerilor de diagnostic pentru aceste etiologii va fi crucială pentru studierea stadiilor incipiente ale bolii, care ar putea permite identificarea de noi ținte terapeutice.

Un biomarker este definit ca „o caracteristică măsurată în mod obiectiv a unui proces normal sau patologic”. Biomarkerii pot fi împărțiți în opt categorii mari: de susceptibilitate și/sau risc, diagnostic, monitorizare, prognostic, predicție, farmacodinamică și/sau răspuns și siguranță.

În epilepsie, biomarkerii pot fi utilizați pentru clasificare, evaluarea prognosticului, măsurarea răspunsului la medicamente și evaluarea globală a rezultatului [228].

Trecerea către medicina de precizie a fost facilitată de o combinație de „*big data*” din digitalizarea pe scară largă a dosarelor medicale ale pacienților, progresul în testele genetice, imagistice, electrofiziologice și biochimice, accesul sporit la aceste teste și inovațiile în tehnologiile informaționale și comunicaționale pentru sănătate, cunoscute sub numele de *eHealth*. Această nouă paradigmă intră în conflict cu abordarea clasică „o mărime universală” (l. engl: „*one-size-fits-all*”) și deja revoluționează treptat tactica clinică în epilepsie. Fraza „*Mai întâi, nu dăuna*”, atribuită lui Hipocrate în secolul al V-lea î.Hr., este acum mai actuală ca niciodată și poate fi considerată drept prima recomandare în domeniul medicinei personalizate [228].

Progresele în identificarea cauzelor care stau la baza epilepsiilor au făcut posibilă utilizarea unei abordări bazate pe dovezi pentru a determina tratamentul optim pentru un pacient individual. Această abordare, care vizează etiologia de bază a epilepsiei, ar putea obține un rezultat mai bun decât abordarea „unică pentru toate” privind severitatea și frecvența crizelor, precum și asupra comorbidităților legate de epilepsie. Trei categorii diferite de terapie sunt utilizate în aceste strategii individuale de tratament: terapii substitutive, terapii care modifică căile de semnalizare celulară și terapiile bazate pe funcție [229].

Pentru a calcula prognosticul, valorile numerice adesea sunt simplificate drept variabile categoriale, greutatea dată factorilor predictivi este rotunjită la numere întregi și doar un subset limitat de variabile pot să fie incluse în indicele de prognostic. ML este o ramură a inteligenței artificiale, care pătrunde în domeniul clinic de cercetare într-un ritm din ce în ce mai intens. ML permite algoritmilor digitali să învețe din experiență, fără a fi programați în mod explicit [230].

Procesul de învățare automatizată este o modalitate eficientă de a analiza cantități mari de date, de modelare a relațiilor ascunse în seturi complexe de date și de adaptare la mediile aflate în schimbare. În procesul de învățare, algoritmi încearcă să găsească combinația optimă de variabile de input (caracteristici) și ponderile acordate acestor caracteristici în model, reducând astfel diferența dintre rezultatele prezise și cele reale.

Modelele ML sunt explorate ca instrumente pentru predicția rezultatului într-o gamă largă de domenii care cuprind epilepsia, tumorile cerebrale, patologia coloanei vertebrale, afecțiuni neurovasculare, boala Parkinson, leziuni cerebrale traumatice și pacienți cu hidrocefalie. Mai mult decât atât, s-a demonstrat chiar că unele modele ML depășesc indicii de prognostic și modelele statistice clasice, având performanțe similare sau mai bune decât experții clinici în anumite condiții.

Analiza rețelelor și modelele de rețea și-au asumat roluri importante în imagistica actuală a rețelelor cerebrale și a funcțiilor acestora. Ca zonă de cercetare cu evoluție rapidă, progresele

recente în analiza rețelelor și modelele de rețea permit studiul atât a dinamicii creierului normal, cât și a celui patologic [231].

Modelele de rețele dinamice oferă o capacitate mare de a sonda mecanismele care stau la baza dinamicii neuronale complexe. Inspirați de studiile de pionierat ale neuronilor excitatori și inhibitori, precum și ale ritmului alfa al talamusului, cercetătorii au dezvoltat modele dinamice ale masei neuronale și ale rețelelor de masă neuronală, care conectează un ansamblu de modele de masă neuronală cu sistemele neuronale macroscopice. Folosind modele dinamice de rețea, au fost făcute multiple încercări de a înțelege mecanismele care stau la baza dinamicii neuronale normale și patologice. Modelele dinamice de rețea au fost, de asemenea, aplicate datelor neurofiziologice înregistrate din creierul uman pentru a dezvolta ipoteze specifice pentru aplicarea clinică [231].

În sinteza de literatură a autorului Rigney G. [209] s-a oferit o actualizare cu privire la rolurile emergente ale analizei rețelei și modelării dinamice a rețelei în evaluarea chirurgicală a pacienților cu epilepsie farmacorezistentă. În timp ce sunt încă în stadiu incipient, aceste abordări noi oferă mai multă obiectivitate identificării zonei epileptogene și adaugă specificitate și flexibilitate atât de necesare testării ipotezelor rețelelor neuronale care sunt implicate în epileptogeneză la nivel individual de pacient, medicina „de precizie” secolului XXI.

Creșterea sofisticată a analizei conectivității structurale și funcționale a deschis calea pentru evoluția multor strategii promițătoare de modelare dinamică a rețelei. Scopul cel mai important, în contextul clinic al intervenției chirurgicale pentru epilepsie, este de a performa evaluarea pacientului și de a efectua o rezecție de succes care să le ofere pacienților libertate de convulsii pe termen lung și o calitate mai bună a vieții. Impactul clinic potențial al modelării dinamice a rețelei pentru a îmbunătăți rezultatele post-chirurgicale și pentru a limita subiectivitatea și invazivitatea legate de monitorizarea intracraniană actuală va fi realizat doar cu implementarea cu succes a acestor abordări în studii clinice prospective mari.

Majoritatea metodelor existente pentru predicția și prognoza crizelor (Carney și colab., 2011; Lehnertz și colab., 2013) nu iau în considerare fiziologia și anatomia unui individ. Mai degrabă, ei se concentrează pe abordări generice de procesare a semnalului, extragere a datelor și recunoaștere a modelelor care, până în prezent, s-au dovedit a fi promițătoare (Cook și colab., 2013), dar există încă loc semnificativ pentru îmbunătățire. În analiza lui Kuhlmann L. și colab. [233] se conturează faptul că o abordare mai motivată din punct de vedere fiziologic a prognozării convulsiilor poate aduce îmbunătățiri. Într-adevăr, abordările „bazate pe modele” pot ține seama de (pato)fiziologia și anatomia unui individ și, prin urmare, pot include informații anterioare care nu sunt prezente în abordările pur „conduse pe date”. Modelele computaționale ale epilepsiei au

fost dezvoltate la mai multe scale pentru a descrie și prezice modificări anatomice și fiziologice care stau la baza epilepsiei și a crizelor epileptice.

Modelele au fost dezvoltate pentru a descrie datele neuronale la nivelurile de măsurare electrofiziologică ale microelectrodului cu o singură unitate, potențialul de câmp local, electroencefalografia intracraniană (iEEG) și înregistrările electroencefalografiei scalpului (EEG). În plus, aceste modele de calcul sunt, în general, definite de stările și parametrii lor. Stările sunt cantități care variază în timp (adică, variabile) care descriu de obicei potențialele de membrană ale neuronilor individuali sau populațiile medii de neuroni și reprezintă de obicei dinamica rapidă a sistemului neuronal relevant. Cu toate acestea, parametrii sunt, de obicei, definiți ca fiind puterile sinaptice, constantele de timp neuronale și alte posibilități fie ale neuronilor unici, fie ale populațiilor medii de neuroni. În cel mai simplu caz, parametrii sunt considerați constanți; în caz contrar, ele sunt considerate a reprezenta dinamica care variază lent a sistemului. Când parametrii variază în timp, se poate construi un vector „stare augmentată” care constă din stările originale care descriu dinamica rapidă și parametrii care descriu dinamica lentă [233].

Diverse modele „microscopice”, bazate pe o descriere detaliată a neuronilor și rețelelor la nivel subcelular și celular au fost utilizate pentru a modela epilepsia și crizele epileptice. Multe dintre aceste modele se concentrează pe proprietățile electrice sau electrochimice ale neuronilor. Mai mult, aceste modele au fost folosite pentru a descrie inițierea, propagarea și finalizarea crizelor, ambele pentru neuronii neocorticali și hipocampali. Pe scurt, în astfel de modele cu un singur sau mai multe compartimente, canalele ionice sunt guvernate de ecuații diferențiale care descriu proprietățile lor (proprietăți tensionate, legate de ligand sau activate de al doilea mesager) drept conductanțe ionice peste membrana celulară. În cadrul acestor ecuații, aceste conductanțe ionice determină modificări ale potențialelor de membrană ale neuronilor individuali pentru a genera diferite comportamente neuronale, cum ar fi potențialele de acțiune.

La nivel de rețea, neuronii excitatori și inhibitori sunt conectați împreună pentru a studia comportamentele rețelei epileptice, cum ar fi convulsiile, despre care se crede de obicei că apar printr-o modificare a echilibrului de excitație și inhibiție.

Având în vedere că doar un număr limitat de probe neurofiziologice pot fi efectuate ca urmare a constrângerilor atât de analiză biofizică, cât și de analiză computațională, este clar că sunt necesare metode de modelare computațională pentru a completa variabilele lipsă nemăsurate, necesare pentru a deduce schimbări mai mult sau mai puțin graduale care apar în creierul epileptic în perioadele interictale, preictale și ictale. După cum s-a argumentat în studiul dat [233], informațiile relevante din punct de vedere fiziologic pe care le pot furniza aceste metode sunt promițătoare pentru dezvoltarea viitoarelor metode de predicție sau prognoză a convulsiilor.

În studiul lui Lamberink H. (2017) [234], s-a conturat faptul că cei mai puternici predictorii incluși în nomogramele pentru recurența crizelor au fost durata epilepsiei, durata intervalului fără crize, vârsta la debutul crizelor, antecedente de convulsii febrile, zece sau mai multe crize înainte de remisie, absența unui sindrom de epilepsie autolimitat (cum ar fi absența sau epilepsia Rolandică, sau sindromul Panayiotopoulos), coeficientul de inteligență (IQ) sub 70 și anomalie epileptiformă pe EEG înainte de sistarea medicamentelor antiepileptice. Pentru a prezice rezultatul crizei pe termen lung, cei opt predictorii independenți selectați au fost: durata epilepsiei, durata intervalului fără crize, numărul de medicamente antiepileptice înainte de întrerupere, sexul feminin, antecedentele familiale de epilepsie la rudele de gradul I sau II, zece sau mai multe convulsii înainte de remisie, prezența crizelor focale și anomalia epileptiformă pe EEG înainte de sistarea medicamentelor antiepileptice. Validarea, sau evaluarea cât de bine funcționează o predicție pe alte date decât cele pe care a fost construit modelul, este, fără îndoială, cea mai importantă problemă în modelarea prognosticului. În concluzie, în studiul dat a fost dovedit că nomogramele prezentate au fost utile pentru calcularea riscului individualizat de sistare a medicamentului antiepileptic, retragerea și șansa de a avea pe termen lung rezultate favorabile; prin urmare, ar putea ajuta la ghidarea alegerii personalizate de către medic și pacient.

În sinteza lui Shutter R. (2013) [235], a fost constatat faptul că cei mai frecvent studiați și cei mai fiabili determinanți clinici pentru predicția precoce a rezultatului în status epilepticus (SE) sunt vârsta, crizele anterioare sau epilepsia, etiologia SE, nivelul de conștiință și tipul de crize la debut. În puține studii a fost validat scorul actual al rezultatului clinic pentru prognosticul rapid al rezultatului la debutul SE. Caracteristicile biochimice și EEG, precum și complicațiile în cursul SE, par, de asemenea, să fie factori promițători ai rezultatului care ar putea crește valoarea predictivă a scorurilor de prognostic clinic. Astfel de variabile trebuie validate și integrate în viitoarele modele de predicție.

Ceea ce ține de caracteristicile EEG, s-a conturat că descărcările epileptiforme periodice și suprimarea izbucnirii în timpul sau după criză sunt asociate cu un rezultat slab, în timp ce descărcările periodice generalizate nu s-au asociat independent cu un rezultat slab în baza vârstei, etiologiei și nivelului de conștiință. A fost dovedit că markeri biochimici și anume nivelurile serice și ale lichidului cefalorahidian ale enolazei specifice neuronului în primele 2-3 zile după debutul crizelor epileptice (CE) arată o corelație semnificativă dintre durata crizei și rezultatul; cu toate acestea, dimensiunile eșantionului din aceste studii sunt limitate și numărul de studii este mic. În plus, calculul valorilor predictive și evaluarea independenței enolazei specifice neuronului seric ca predictorii de rezultat în crize sunt încă sub semnul întrebării. În timp ce nivelurile scăzute de albumină la debutul CE au fost puternic și independent asociate cu moartea și s-a raportat că nivelurile de proteină C-reactivă nu au valoare predictivă asupra rezultatului.

Ceea ce ține de tratament, datele privind efectul întârzierii tratamentului asupra rezultatului după CE indică faptul că inițierea precoce a tratamentului este importantă pentru controlul rapid al CE. Complicațiile frecvente legate de un rezultat slab al CE includ hipotensiunea arterială severă necesitând vasopresoare, insuficiență respiratorie și infecții în timpul crizelor. Medicamentele anestezice precum fenobarbitalul și pentobarbitalul pot provoca cardiotoxicitate, în timp ce tiopentalul este asociat cu hipotensiune arterială severă, iar propofolul cu hepatotoxicitate și acidoză metabolică împreună cu insuficiență cardiacă și rabdomioliză.

Progresele în genetică, biochimie, neurofiziologie și imagistică au condus la dezvoltarea biomarkerilor de diagnostic pentru epilepsie și la redefinirea unor sindroame epileptice pentru a încorpora o etiologie [213]. La fel, progresele în genetică, neuroimagică și EEG au permis identificarea etiologiei epilepsiei mai devreme în cursul bolii decât oricând înainte. În același timp, interesul pentru studiul modelelor experimentale de epilepsie a oferit o mai bună înțelegere a mecanismelor care stau la baza afecțiunii și a permis identificarea terapiilor care vizează etiologii specifice.

Trei noi tipuri de terapii țintite au fost aplicate în tratamentul epilepsiilor: terapia substitutivă, terapiile care blochează căile de semnalizare și terapiile care normalizează conductanța canalului ionic. Terapiile țintite și terapia genică sunt componente ale medicinei personalizate, care aparține medicinei „P4”, o nouă abordare proactivă care pune pacientul în centrul îngrijirii. Prevenția primară și secundară a epilepsiei devine o realitate, în special, în cazul epilepsiei monogene, unde anumite terapii par să aibă un efect antiepileptogen.

Astfel, acum este momentul pentru o schimbare de paradigmă în tratamentul epilepsiei de la o atitudine *reactivă*, tratarea pacienților după debutul epilepsiei și inițierea crizelor, la o atitudine *proactivă* care este mai larg integrată într-o abordare conceptuală „medicina P4”. Această abordare P4, care este *personalizată, predictivă, preventivă și participativă*, pune pacienții în centrul propriei îngrijiri și, în cele din urmă, urmărește prevenirea apariției epilepsiei. Acest obiectiv va fi atins prin adaptarea tratamentelor pentru epilepsie nu numai la un anumit sindrom, ci și la un anumit pacient; totodată cu trecerea de la tratamentele obișnuite anti-convulsivante la tratamente personalizate concepute pentru a viza etiologii specifice [238].

În prezent, există modele promițătoare (nomograme) pentru a ajuta la ghidarea luării deciziilor în contextul predicției înlăturării crizelor după operația de epilepsie la adulți și la copii, prezicerea sistării cu succes a medicamentelor după stoparea crizelor pe termen lung cu terapie medicamentoasă sau prin intervenție chirurgicală și, în sfârșit, prezicerea declinului după intervenția pentru epilepsia lobului temporal [239]. Performanța acestor modele trebuie îmbunătățită pentru o utilitate clinică optimă. Având în vedere că aceste modele au fost elaborate cu seturi minime de criterii clinice, este de așteptat ca extinderea domeniului de aplicare a

potențialilor predictorii de rezultat pentru a include informații des utilizate, cum ar fi imagistica, electrofiziologia, genetica și histopatologia, ar îmbunătăți performanța și optimizarea utilizării.

Printre decesele care pot fi atribuite crizelor, moartea subită în epilepsie (MSE) este cauza principală [240]. MSE se referă la decesele persoanelor cu epilepsie care nu sunt cauzate de răni, înec sau *status epilepticus*, în care examinarea post-mortem nu dezvăluie o cauză clară a morții. Cu toate acestea, cauza MSE este încă, în mare parte, necunoscută și nu există nicio metodă de a prezice sau preveni MSE într-un cadru clinic. Un sistem automatizat de detectare și predicție a stărilor creierului asistat de computer poate fi dezvoltat prin integrarea inteligentă a metodelor de procesare a semnalului, cum ar fi transformările *wavelet EEG* și tehnici de învățare automată. Progresele rapide ale dispozitivelor portabile și tehnicilor de învățare automată oferă instrumente viabile pentru a îmbunătăți acuratețea și fiabilitatea predicției MSE, care poate revoluționa și mai mult prevenirea ei și poate reduce probabilitatea acestui eveniment tragic [240].

Rămân provocări majore pentru clinician în gestionarea eficientă a pacienților cu epilepsie. În mod ideal, pentru un pacient cu epilepsie nou diagnosticată, selecția medicamentelor ar fi trebuit să fie personalizată pentru a le oferi cele mai bune șanse de a răspunde la tratament și de a nu se expune la crize. La momentul actual, există peste 20 de medicamente antiepileptice (MAE) disponibile pentru clinicieni din care să aleagă [241]. Cu toate acestea, lipsește o bază de dovezi de scală înaltă care să ghideze selecția personalizată a medicamentelor. Prin urmare, selecția MAC se bazează adesea pe încercare și eroare, un proces care poate expune pacienții la convulsii persistente și la efecte adverse ale medicamentelor.

Aproximativ 7% până la 20% din copii au dezvoltat rezistență la medicamentele anti-epileptice [241]. Între timp, 30% până la 40% dintre pacienții adulți rămân refractari la tratamentul farmacologic. Numeroase studii au atins subiectul factorilor predictorii asociați cu refractarea medicală atât la copii cât și la adulți. Factorii de risc ai rezistenței la medicamente sunt următorii: debutul precoce al afecțiunii, rezultate anormale ale EEG și deficit neurologic sau retardul mintal la momentul diagnosticului, etiologie simptomatică, frecvența înaltă a convulsiilor și lipsa de răspunsuri la primul tratament anti-epileptic.

În meta-analiza lui Xue-Ping W. (2019) [241] s-a dovedit că prevalența ERM (epilepsia rezistentă la medicamente) a fost aproximativ de 27% și factorii de risc relativi au fost: EEG anormală (ambele unde lente și descărcări epileptiforme), *status epilepticus*, etiologie simptomatică, convulsii febrile și convulsii de multiple tipuri, rezultatul pozitiv la terapie de scurtă durată, neurodezvoltarea întârziată, și frecvența înaltă de convulsii primare. În baza acestor factori de risc, în practica clinică ar fi util pentru medici să prezică cursul unei epilepsii într-o perioadă scurtă după diagnostic și să identifice din timp copii cu risc de epilepsie intratabilă;

acest lucru este important atât pentru consilierea părinților cât și pentru luarea în considerare de către medici a tratamentelor alternative.

Cu toate acestea, în pofida dezvoltării a 20 de noi medicamente anti-convulsivante începând cu anii 1990, proporția pacienților cu epilepsie rezistentă la medicamente a rămas stabilă (30-40%), în ultimii 30 de ani. În plus, la 80% dintre pacienți cu epilepsie s-a raportat că au experimentat reacții adverse legate de medicamentul lor anti-convulsivant și 30-40% au raportat că efecte adverse le-au afectat substanțial calitatea vieții sau au dus la întreruperea sau neaderarea la medicație [242].

În funcție de sindromul epileptic, unele medicamente anti-convulsivante pot fi asociate cu frecvența și durata crescută a convulsiilor, precum și cu epilepsia pe termen lung și cu rezultate cognitive mai grave. Diagnosticul de epilepsie și inițierea terapiei adecvate nu trebuie amânate. Definiția clinică a epilepsiei publicată în 1991 a impus două crize neprovocate să apară la >24 de ore între ele. Această definiție a fost modificată în 2014 pentru a lua în considerare mai bine consecințele crizelor repetate asupra rezultatelor pacientului. Într-adevăr, durata epilepsiei și numărul de crize pre-tratament au fost identificate ca factori de risc pentru recurența crizelor.

Proporția persoanelor cu epilepsie rezistentă la medicamente nu s-a schimbat substanțial din anii 1980. Cu toate acestea, domeniul epilepsiei a avansat în ultimul deceniu și intră acum în era medicinei țintite și de precizie. Înțelegerea sporită a etiologiilor epilepsiei, inclusiv a cauzelor imune, genetice și structurale, a făcut acum posibilă, la unii pacienți, identificarea unor ținte specifice pentru terapii care depășesc medicamentele anti-convulsivante și care permit tratamentul cauzei epilepsiei [242, 243].

Acest progres este începutul unei schimbări majore în paradigma de tratament a epilepsiei, deoarece se purcede acum în era terapiilor care vizează cauza și mecanismele de bază ale epilepsiei [242, 243]. Cu siguranță că terapia genică, un exemplu de medicină personalizată, va schimba abordarea terapeutică a epilepsiilor monogenice. „Editarea” genelor, în special, pare a fi un instrument foarte promițător pentru a corecta impactul fiziopatologic al variantelor patogene. Este probabil ca terapia genică să fie cea mai eficientă atunci când este administrată în stadiile incipiente ale bolii sau chiar preventiv. Prin urmare, viitoarea provocare pentru epileptologi va fi identificarea precoce a cauzelor epilepsiei, în special folosind biomarkeri de susceptibilitate, pentru a promova terapii preventive și pentru a evita apariția epilepsiei, inclusiv a convulsiilor și a comorbidităților [244].

Sunt necesare studii viitoare pentru a construi un model care să fie aplicabil unei game mai largi de pacienți cu epilepsie, care va oferi o metodă mai ușoară, mai rapidă și mai fiabilă pentru a prezice riscul de recurență după sevraj, beneficiind astfel mai mulți pacienți cu epilepsie.

Prin generarea de algoritmi predictivi robuști, ML poate ghida furnizorii de asistență medicală, pacienții și familiile acestora prin îmbunătățirea conversației cu privire la șansele unui rezultat de succes, apariția reacțiilor adverse sau cuantifica beneficiilor pe care pacienții le vor avea de la intervenția chirurgicală, anticipat. Modelele ML, inclusiv caracteristicile pre, intra- și postoperatorii pot facilita prezicerea rezultatelor pe termen lung. Terapia ar putea fi astfel mai centrată pe pacient, spre deosebire de tradiționalele studii bazate pe populație. De asemenea, ML poate oferi o mai bună înțelegere a factorilor relevanți care influențează rezultatele la pacienții neurochirurgicali și, prin urmare, poate ajuta la optimizarea acestui rezultat. În plus, ML se încadrează într-o tendință în creștere către medicina de precizie. Prin combinarea fluxurilor de date clinice, genetice, patologice și radiologice, clinicienii ar putea prezice cursul individual al bolii și ar putea estima efectul terapiei.

Deși astfel de modele pot suplimenta luarea deciziilor medicale, autorii [245] nu prevăd sau susțin că algoritmi înlocuiesc luarea deciziilor clinice umane. Mai degrabă, ML are un mare potențial ca sursă complementară de informații, care poate ajuta la ghidarea procesului de luare a deciziilor chirurgicale și medicale. Chiar dacă modelele ML arată rezultate foarte promițătoare, multe probleme practice și etice trebuie depășite pentru a reduce decalajul dintre cercetare și practica clinică.

În cadrul cercetării, ML a fost studiată pe larg, demonstrând o performanță excelentă în predicția rezultatului pentru o gamă largă de condiții neurochirurgicale. Cu toate acestea, rămâne de elucidat modul în care ML poate fi implementat ca instrument practic pentru a îmbunătăți îngrijirea clinică aflată în mâinile clinicienilor. Pentru a îmbunătăți implementarea ML în îngrijirea clinică, ar trebui create cadre etice și legale care să sprijine colectarea datelor de formare, validarea modelelor ML pe seturi de teste eterogene înainte de implementare și reglementarea performanței ML după ajustarea lor în practica clinică clinică.

Studiile viitoare ar trebui să exploreze obstacolele asociate cu crearea, validarea și implementarea modelelor ML în practica clinică, paralel cu dezvoltarea acestor metode, precum și implicațiile etice și sociale ale adoptării lor.

CONCLUZII GENERALE

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

RECOMANDĂRI PRACTICE

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

REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. Ngugi A., Bottomley C., Kleinschmidt I., Sander J., Newton C. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. *Epilepsia*, 2010; 51 (5): 883-890.
2. Scheffer I., Berkovic S., Capovilla G. *et al.* ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2017; 58 (4): 512-521.
3. Fisher R., Boas W., Blume W. *et al.* Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, 2005; 46 (4): 470-472.
4. Fisher R., Acevedo C., Arzimanoglou A. *et al.* ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 2014; 55 (4): 475-82.
5. Fisher R. *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): 522-530.
6. Fisher R., Scheffer I., Lüders H. The ILAE seizure and epilepsy classifications: critique, response and the way forward. *Epigraph*, 2019; 21 (2): ediția de primăvară.
7. Specchio N., Wirrell E., Scheffer I. *et al.* International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*, 2022; 63 (6): 1398-1442.
8. Scharfman H. The neurobiology of epilepsy. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, 2007; 7 (4): 348-354.
9. McWilliam M., Al Khalili Y. Idiopathic (genetic) generalized epilepsy. *Stat. Pearls*, 2022.
10. Forsgren L., Beghi E., Oun A., Sillanpää M. The epidemiology of epilepsy in Europe – a systematic review. *European Journal of Neurology*, 2005; 12 (4): 245-253.
11. Sander J. The epidemiology of epilepsy revisited. *Curr. Opin. Neurol.*, 2003; 16 (2): 165-170.
12. Banerjee P., Filippi D., Hauser W. The descriptive epidemiology of epilepsy – a review. *Epilepsy Res.*, 2009; 85 (1): 31-45.
13. Bell G., Neligan A., Sander J. An unknown quantity – the worldwide prevalence of epilepsy. *Controversy in Epilepsy*, 2014; 55 (7): 958-962.
14. Iliescu C. Date actuale ale incidenței și prevalenței epilepsiilor la copii și adolescent. *Revista de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din Romania*. Ediție online: <https://snpcar.ro/date-actuale-ale-incidentei-si-prevalentei-epilepsiilor-la-copil-si-adolescent/> (Accesat la 06.07.2022).
15. Guekht (Gekht) A. Epidemiology and economic aspects of epilepsy. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii Imeni S. S. Korsakova*, 2005; 105: 63-65.
16. Dyachenko L., Serhienko O., Stepanova I., Petrychenko O., Kravchenko N., Ofitserova Yu. The prevalence of epilepsy in Ukraine. *Український Вісник Психоневрології*, 2014; 4 (81): 42.
17. BNS al Republicii Moldova. Web: www.statistica.md. (Accesat la 06.07.2022).
18. Protocolul Clinic Național PCN 290. Epilepsia la adult (p. 9) Chișinău: *Ministerul Sănătății al Republicii Moldova*, 2017, 46 p.
19. McHugh J., Delanty N. Epidemiology, and classification of epilepsy: gender comparisons. *Int Rev Neurobiol.*, 2008; 83: 11-26.

20. Trostle J. Social aspects: stigma, beliefs and measurement. In: Engel J., Pedley T. (eds). *Epilepsy: a comprehensive textbook*, vol. 2. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997: 2183-2189
21. Cobîleanșii O., Bugneac I. Resocializarea pacienților cu epilepsie. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. Nr. 2(73-S)/2022.
22. Bangar S., Shastri A., El-Sayehc H., Cavanna A. Women with epilepsy: clinically relevant issues. *Functional Neurology*, 2016; 31 (3): 127-134.
23. Hirtz D., Thurman D., Gwinn-Hardy K. *et al.* How common are the "common" neurologic disorders? *Neurology*, 2007; 68 (5): 326-37.
24. Fellman M. Scientists uncover a difference between the sexes. Sex does matter: key molecular process in brain is different in males and females. *Sci. News Northwestern University*, Aug. 12, 2015. <https://www.sciencedaily.com/releases/2015/08/150812135651>. (Accesat la 12.10.2020).
25. Sisodiya S., Whelan C., Hatton S. *et al.* The ENIGMA-Epilepsy working group: mapping disease from large data sets. *Hum. Brain Mapp.*, 2022; 43 (1): 113-128.
26. Somjen G. Ion regulation in the brain: implications for pathophysiology. *Neuroscientist*, 2002; 8: 254-267.
27. Dzhalal V., Talos D., Sdrulla D. *et al.* NKCC1 transporter facilitates seizures in the developing brain. *Nat. Med.*, 2005; 11: 1205-1213.
28. Armijo J., Cuevas I., Adín J. Ion channels and epilepsy. *Rev. Neurol.*, 2000; 30 Suppl 1: S25-41.
29. Sloviter R., Zappone C., Harvey B., Frotscher M. Kainic acid-induced recurrent mossy fiber innervation of dentate gyrus inhibitory interneurons: possible anatomical substrate of granule cell hyper-inhibition in chronically epileptic rats. *J. Comp. Neurol.*, 2006; 494: 944-960.
30. Traub R., Michelson-Law H., Bibbig A. *et al.* Gap junctions, fast oscillations and the initiation of seizures. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2004; 548: 110-122.
31. Fellin T., Haydon P. Do astrocytes contribute to excitation underlying seizures? *Trends Mol. Med.*, 2005; 11: 530-533.
32. Duffy S., MacVicar B. Modulation of neuronal excitability by astrocytes. *Adv. Neurol.*, 1999; 79: 573-581.
33. Vaillend C., Mason S., Cuttle M., Alger B. Mechanisms of neuronal hyperexcitability caused by partial inhibition of Na⁺-K⁺-ATPases in the rat CA1 hippocampal region. *J. Neurophysiol.*, 2002; 88: 2963-2978.
34. Matsumoto R., Ajmone-Marsan C. Cortical cellular phenomena in experimental epilepsy: ictal manifestations. *Exp. Neurol.*, 1964; 80: 305-326.
35. Brown T., Johnston D. The synaptic nature of the paroxysmal depolarization shift in hippocampal neurons. *Ann. Neurol.*, 1984; 16: S65-S71.
36. Chiosa V., Seeck M., Vulliémot S. Temporal lobe epilepsy: from electro-clinical semiology to surgical outcome. *Epileptologie*, 2010, 27:94-100.
37. Goldberg E., Coulter D. Mechanisms of epileptogenesis: a convergence on neural circuit dysfunction. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2013; 14 (5): 337-349.
38. Cobb S., Buhl E., Halasy K., Paulsen O., Somogyi P. *et al.* Synchronization of neuronal activity in hippocampus by individual GABAergic interneurons. *Nature*, 1996; 378: 75-78.
39. Jarero-Basulto J., Gasca-Martínez Y., Rivera-Cervantes M. *et al.* Interactions between epilepsy and plasticity. *Pharmaceuticals*, 2018; 11 (17): 1-18.

40. Koyama R. Dentate circuitry as a model to study epileptogenesis. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 2016; 39 (6): 891-896.
41. Sutula T., Dudek F. Unmasking recurrent excitation generated by mossy fiber sprouting in the epileptic dentate gyrus: an emergent property of a complex system. *Prog. Brain Res.*, 2007; 163: 54-63.
42. Miziak B., Chroscinska-Krawczyk M., Czuczwar S. Neurosteroids and seizure activity. *Front. Endocrinol.*, September 2020; 11:1-15.
43. Jarero-Basulto J., Gasca-Martinez Y., Rivera-Cervantes M. *et al.* Interactions between epilepsy and plasticity. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2018; 11 (1): 17.
44. Ciolac D., St. Groppa., Chiosa V. *et al.* Increased vulnerability of brain networks in focal epilepsy is driven by local topology reorganization. In: *Abstracts of the 14th European Epilepsy Congress. Epilepsia*. 9-13 iulie, 2022; 63 (Supl. 2), p. 208.
45. Ciolac D, Chiosa V, Groppa S. Epilepsy as a dynamic disorder of neural networks. In: *Summaries of RoNeuro Brain Days, VIth European Teaching Course on Neurorehabilitation*. Cluj Napoca, Romania; 2016: 28. ISSN:2501-7039.
46. Aguiar C. Oxidative stress and epilepsy: literature review. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2012; 12 p.
47. Jones D. Disruption of mitochondrial redox circuitry in oxidative stress. *Chemico-Biological Interactions*, 2006; 163 (1-2): 38-53.
48. Kong Q, Lin C. Oxidative damage to RNA: mechanisms, consequences, and diseases. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2010; 67 (11): 1817-1829.
49. Catereniuc D. *et al.* Applicability of next generation genetic testing in epilepsy through whole exome sequencing. *Moldovan Medical Journal*, 2020; 63 (5): 54-61.
50. Malinska D., Kulawiak B., Kudin A. *et al.* Complex III-dependent superoxide production of brain mitochondria contributes to seizure-related ROS formation. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2010; 1797 (6-7): 1163-1170.
51. Liang L., Patel M. Seizure-induced changes in mitochondrial redox status. *Free Radical Biology and Medicine*, 2006; 40 (2): 316-322.
52. Di Maio R. Neuronal mechanisms of epileptogenesis. *Front. Cell. Neurosci.*, 2014; 8: 29.
53. Bozzi Y., Borrelli E. The role of dopamine signaling in epileptogenesis. *Front. Cell. Neurosci.*, 2013; 7: 157.
54. Vezzani A., Granata T. Brain inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence. *Epilepsia*, 2005; 46 (11): 1724-1743.
55. Xu D., Miller S. Koh S. Immune mechanisms in epileptogenesis. *Front. Cell. Neurosci.*, 2013; 7 (195): 1-8.
56. Vezzani A. Inflammation and epilepsy. *Epilepsy Currents*, 2005; 5: 1-6.
57. Peltola J., Laaksonen J., Haapala A., Hurme M., Rainesalo S., Keranen T. Indicators of inflammation after recent tonic-clonic epileptic seizures correlate with plasma interleukin-6 levels. *Seizure*, 2002; 11 (1): 44-46.
58. Reddy D. Role of hormones and neurosteroids in epileptogenesis. *Front Cell Neurosci.*, 2013; 7: 115.
59. Harden C. *et al.* Seizure frequency is associated with age at menopause in women with epilepsy. *Neurology*, 2003; 61: 451-455.

60. Morrell M. *et al.* Health issues for women with epilepsy: a descriptive survey to assess knowledge and awareness among healthcare providers. *J. Womens Health Gend. Based Med.*, 2000; 9: 959-965.
61. Duncan J., Sander J. The Chalfont Seizure Severity Scale. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 1991; 54: 873-876.
62. Aghaei-Lasboo A., Fisher R. Methods for measuring seizure frequency and severity. *Neurol Clin.*, 2016; 34 (2): 383-94.
63. Jacoby B., Steen G., Potts N., Chadwick D. The clinical course of epilepsy and its psychosocial correlates: findings from a U.K. Community study. *Epilepsia*, 1996; 37 (2): 148-61.
64. Murilo M., Guarnieri R. *all.* Ictal fear is associated with anxiety symptoms and interictal dysphoric disorder in drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. Volume 115, February 2021, 107548.
65. Kwon O., Parkb S. Depression and Anxiety in People with Epilepsy. *J Clin Neurol* 2014; 10 (3): 175-188.
66. Neligan A., Sander J. The prognosis of epilepsy. Ch. 36. In (book): *Epilepsy*, p. 28-32. Ediție online: <https://epilepsysociety.org.uk/sites/default/files/2020-08/Chapter36Neligan2015.pdf>. (Accesat: 15.08.2020).
67. Popov A. Tulburările psihice la bolnavii de epilepsie în perioada de remisiune. *Studia Universitatis Moldaviae. Seria Științe Reale și ale Naturii*. 2016, nr. 6 (96), 76-82.
68. Sillanpaa M., Schmidt D., Saarinen M., Shinnar S. Remission in epilepsy: how long is enough? *Epilepsia*, 2017; 58 (5): 901-906.
69. Fisher R., Blum D. *et al.* Seizure diaries for clinical research and practice: limitations and future prospects. *Epilepsy Behav.*, 2012; 24: 34-10.
70. Chan C., Zou G., Wiebe S., Speechley K. Global assessment of the severity of epilepsy (GASE) Scale in children: validity, reliability, responsiveness. *Epilepsia*, 2015; 56 (12): 1950-1956.
71. O'Donoghue M., Duncan J., Sander J. The National Hospital Seizure Severity Scale: a further development of the Chalfont Seizure Severity Scale. *Epilepsia*, 1996; 37 (6): 563-71.
72. Daeyoung K., Jae-Wook C. *et al.* Seizure duration determined by subdural electrode recordings in adult patients with intractable focal epilepsy. *Journal of Epilepsy Research*, 2011; 1 (2): 57-64.
73. Li H., Ren Y., Meng Q., Liu Y. *et al.* Stimulation induced aura during subdural recording: an useful predictor of postoperative outcome in refractory epilepsy. *Seizure*, 2022; 101: 149-155.
74. Majkowski J., Majkowska-Zwolińska B., Owczarek K. Effect of age of onset and duration of epilepsy on seizure frequency: a multicenter study in Poland. *Epileptologia*, 2004; 12: 205-219.
75. Fedin A., Generalov V., Amcheslavskaja E., Mishniakova L., Sadykov T. Clinical presentations of the secondary bilateral synchronization syndrome in adults with epilepsy. *Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S.S. Korsakova*, 2008; suppl. 2: 13-18.
76. Afra P., Jouny C., Bergey G. Duration of complex partial seizures: an intracranial EEG study. *Epilepsia*, 2007; 19: 677-684.
77. Haut S., Lipton R., LeValley A., Hall C., Shinnar S. Identifying seizure clusters in patients with epilepsy. *Neurology*, 2005; 65: 1313-1315.
78. Groppa S., Chiosa A. *et al.* Clasificarea și diagnosticul diferențial al crizelor epileptice: studiu clinico-neurofiziologic. *Buletinul Academiei de științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2011; 1 (29): 65- 67.

79. Niedermeyer E. and F. da Silva. *Electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields*. Fifth edition 2005: Lippincott Williams & Wilkins. ISBN:0781751268.
80. Tufenkjian K., Lüders H. Seizure semiology: its value and limitations in localizing the epileptogenic zone. *Journal of Clinical Neurology*, 2012; 8 (4): p. 243-250. ISSN:1738-6586.
81. Pridmore S., Batt G., Fujiyama H. ECT seizure duration: database information. *German Journal of Psychiatry*, 2011; 14: 35-39.
82. Jenssen S., Gracely E., Sperling M. How long do most seizures last? A systematic comparison of seizures recorded in the epilepsy monitoring unit. *Epilepsia*, 2006; 47 (9): 1499-1503.
83. Bharath R. Seizure frequency can alter brain connectivity: evidence from resting-state fMRI. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2015; 36 (10): 1890-1898.
84. Fisher R., Bartfeld E., Cramer J. Use of an online epilepsy diary to characterize seizures. *Epilepsy & Behavior*, 2015; 47: 65-71.
85. Fisher R. Tracking epilepsy with an electronic diary. *Acta Paediatr*, 2010; 99: 516-518.
86. Jacoby A. Quality of Life: age-related considerations. In: Engel J., Pedley T., (eds). *Epilepsy – the Comprehensive CD-ROM*. Lippincott Williams and Wilkins, 1998.
87. Ciobanu O., Cobîleanşii O., Bugneac I. Adaptarea pacienţilor cu epilepsie. *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe medicale*, 2022; nr. 2 (73-S).
88. Cramer J., Gordon J., Schachter S., Devinsky O. Women with epilepsy: hormonal issues from menarche through menopause. *Journal: Epilepsy & Behavior*, 2007; 11 (2): 160-178.
89. Herzog A. Neuroactive properties of reproductive steroids. *Headache*, 2007; 47 (Suppl. 2): S68-S78.
90. Kokate T., Svensson B., Rogawski M. Anticonvulsant activity of neurosteroids: correlation with gamma-aminobutyric acid-evoked chloride current potentiation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1994; 270 (3): 1223-1229.
91. Reddy D., Castaneda D., O'Malley B., Rogawski M. Anticonvulsant activity of progesterone and neurosteroids in progesterone receptor knockout mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2004; 310 (1): 230-239.
92. Velísková J., De Jesus G., Kaur R., Velísek L. Females, their estrogens, and seizures. *Epilepsia*, 2010; 51 (Suppl 3): S141-S144.
93. Smith S., Gong Q., Hsu F. *et al.* GABA(A) receptor alpha4 subunit suppression prevents withdrawal properties of an endogenous steroid. *Nature*, 1998; 392 (6679): 926-930.
94. Kalinin V., Zheleznova E. Chronology and evolution of temporal lobe epilepsy and endocrine reproductive dysfunction in women: relationships to side of focus and catameniality. *Epilepsy Behav.*, 2007; 11 (2): 185-191.
95. Berkovic S., Andermann F., Olivier A., Ethier R., Melanson D., Robitaille Y. Hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy demonstrated by magnetic resonance imaging. *Ann. Neurol.*, 1991; 29 (2): 175-82.
96. Herzog A., Klein P., Ransil B. Three patterns of catamenial epilepsy. *Epilepsia*, 1997; 38 (10): 1082-1088.
97. Guerrero R., Aso T., Brenner P. *et al.* Studies on the pattern of circulating steroids in the normal menstrual cycle. I. Simultaneous assays of progesterone, pregnenolone, dehydroepiandrosterone, testosterone, dihydrotestosterone, androstenedione, oestradiol and oestrone. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 1976; 81 (1): 133-149.

98. Herzog A., Fowler K., Sperling M. *et al.* (Progesterone Trial Study Group). Variation of seizure frequency with ovulatory status of menstrual cycles. *Epilepsia*, 2011; 52 (10): 1843-1848.
99. Osborne D., Frye C. Estrogen increases latencies to seizures and levels of 5-alpha-pregnan-3-alpha-ol-20-one in hippocampus of wild-type, but not 5-alpha-reductase knockout mice. *Epilepsy Behav.*, 2009; 16 (3): 411-414.
- 100.Reddy D., Rogawski M. Neurosteroid replacement therapy for catamenial epilepsy. *Neurotherapeutics*, 2009; 6 (2): 392-401.
- 101.Mattson R., Cramer J., Caldwell B., Siconolfi B. Treatment of seizures with medroxy-progesterone acetate: preliminary report. *Neurology*, 1984; 34 (9): 1255-1258.
- 102.Reddy D., Kim H., Rogawski M. Neurosteroid withdrawal model of perimenstrual catamenial epilepsy. *Epilepsia*, 2001; 42 (3): 328-336.
- 103.Herzog A., Frye C. Seizure exacerbation associated with inhibition of progesterone metabolism. *Ann. Neurol.*, 2003; 53 (3): 390-391.
- 104.Terasawa E., Timiras P. Electrical activity during the estrous cycle of the rat: cyclic changes in limbic structures. *Endocrinology*, 1968; 83 (2): 207-216.
- 105.Marcus E., Watson C., Goldman P. Effects of steroids on cerebral electrical activity. Epileptogenic effects of conjugated estrogens and related compounds in the cat and rabbit. *Arch Neurol.*, 1966; 15 (5): 521-532.
- 106.Woolley C., McEwen B. Estradiol regulates hippocampal dendritic spine density via an N-methyl-D-aspartate receptor-dependent mechanism. *J. Neurosci.*, 1994; 14 (12): 7680-7687.
- 107.Savic I., Engel J. Structural and functional correlates of epileptogenesis: does gender matter? *Neurobiol. Dis.*, 2014;70: 69-73.
- 108.Wiebe S. Managing women with epilepsy. *British Medical Journal*, 2000; 320: 7226.
- 109.Reddy D. Role of neurosteroids in catamenial epilepsy. *Epilepsy Res.*, 2004; 62 (2-3): 99-118.
- 110.Herzog A. Catamenial epilepsy: definition, prevalence, pathophysiology and treatment. *Seizure*, 2008; 17 (2): 151-159.
- 111.Vasileva M., Oglinda-Catarau G., Groppa S. Catamenial Status Epilepticus. A rare condition or underdiagnosed event. In: *Abstract Book of the 9th International Medical Congress for Students and Young Doctor*. 8th edition, Chişinău, Moldova, 12-14 mai, 2022, p 158.
- 112.Cobîleşanşii O., E.Condratiuc et all. Supportive principles in the pharmacological management of the patients with epilepsy. *Moldovan Medical Journal*. Nr. 4(61)/2018.
- 113.Duncan S., Read C., Brodie M. How common is catamenial epilepsy? *Epilepsia*, 1993; 34 (5): 827-831.
- 114.Bazán A., Montenegro M., Cendes F. *et al.* Menstrual cycle worsening of epileptic seizures in women with symptomatic focal epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr*, 2005; 63 (3B): 751-756.
- 115.Herzog A., Harden C., Liporace J. *et al.* Frequency of catamenial seizure exacerbation in women with localization-related epilepsy. *Ann. Neurol.*, 2004; 56 (3): 431-434.
- 116.El-Khayat H., Soliman N., Tomoum H. *et al.* Reproductive hormonal changes and catamenial pattern in adolescent females with epilepsy. *Epilepsia*, 2008; 49 (9): 1619-1626.
- 117.Redei E., Freeman E. Daily plasma estradiol and progesterone levels over the menstrual cycle and their relation to premenstrual symptoms. *Psychoneuroendocrinology*, 1995; 20 (3): 259-67.
- 118.Quigg M., Fowler K., Herzog A. (NIH Progesterone Trial Study Group). Circalunar and ultralunar periodicities in women with partial seizures. *Epilepsia*, 2008; 49 (6): 1081-1085.

119. Herzog A., Friedman M. Menstrual cycle interval and ovulation in women with localization-related epilepsy. *Neurology*, 2001; 57 (11): 2133-2135.
120. Cummings L., Giudice L., Morrell M. Ovulatory function in epilepsy. *Epilepsia*, 1995; 36 (4): 355-359.
121. Quigg M, Smithson S., Fowler K. *et al.* (NIH Progesterone Trial Study Group). Laterality and location influence catamenial seizure expression in women with partial epilepsy. *Neurology*, 2009; 73 (3): 223-227.
122. McEwen B., Woolley C. Estradiol and progesterone regulate neuronal structure and synaptic connectivity in adult as well as developing brain. *Exp. Gerontol.*, 1994; 29 (3-4): 431-436.
123. Logothetis J., Harner R., Morrell F., Torres F. The role of estrogens in catamenial exacerbation of epilepsy. *Neurology*, 1959; 9 (5): 352-360.
124. Carroll J., Rosario E., Pike C. Progesterone blocks estrogen neuroprotection from kainate in middle-aged female rats. *Neurosci. Lett.*, 2008; 445 (3): 229-232.
125. Kapur J., Joshi S. Progesterone modulates neuronal excitability bidirectionally. *Neurosci Lett.*, 2021; 744: 135619.
126. Landgren S., Backstrom T., Kalistratov G. The effect of progesterone on the spontaneous interictal spike evoked by the application of penicillin to the cat's cerebral cortex. *J. Neurol. Sci.*, 1978; 36 (1): 119-133.
127. Herzog A. Progesterone therapy in women with complex partial and secondary generalized seizures. *Neurology*, 1995; 45 (9): 1660-1662.
128. Herzog A. Progesterone therapy in women with epilepsy: a 3-year follow-up. *Neurology*, 1999; 52 (9): 1917-1918.
129. Bonuccelli U., Melis G., Paoletti A. *et al.* Unbalanced progesterone and estradiol secretion in catamenial epilepsy. *Epilepsy Res.*, 1989; 3 (2): 100-106.
130. Maguire M., Nevitt S. Treatments for seizures in catamenial (menstrual-related) epilepsy. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2021; 9 (9): CD013225.
131. Reddy D., Rogawski M. Enhanced anticonvulsant activity of neuroactive steroids in a rat model of catamenial epilepsy. *Epilepsia*, 2001; 42 (3): 337-344.
132. Erel T., Guralp O. Epilepsy and menopause. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 2011; 284 (3): 749-755.
133. Nakumura N., Rosell D., Akama K., McEwan B. Estrogen and ovariectomy regulate mRNA and protein of glutamic acid decarboxylases and cation-chloride cotransporters in the adult rat hippocampus. *Neuroendocrinology*, 2004; 80 (5): 308-323.
134. Lim L., Foldvary N., Mascha E., Lee J. Acetazolamide in women with catamenial epilepsy. *Epilepsia*, 2001; 42 (6): 746-749.
135. Foldvary-Schaefer N., Falcone T. Catamenial epilepsy: pathophysiology, diagnosis, and management. *Neurology*, 2003; 61 (6 Suppl 2): S2-S15.
136. Dutton C., Foldvary-Schaefer N. Contraception in women with epilepsy: pharmacokinetic interactions, contraceptive options and management. *Int. Rev. Neurobiol.*, 2008; 83: 113-134.
137. Rosenow F., Lüders H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain*, 2001; 124: 1683-700.
138. Foldvary-Schaefer N., Unnwongse K. Localizing and lateralizing features of auras and seizures. *Epilepsy Behav.*, 2011; 20: 160-166.
139. Liou J-Y, Smith E., Bateman L. *et al.* A model for focal seizure onset, propagation, evolution, and progression. *Elife*, 2020; 9: e50927.

140. Groppa S., V. Chiosa *et al.* Importanța EEG de densitate înaltă în detectarea modificărilor epileptiforme interictale și localizarea focarelor epileptogene. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2015; vol. 47, no. 2.
141. Aftene D., Dragan D., Chiosa V. *et al.* Electroencephalographic challenges in patients with epilepsy. In: *Abstracts of the 8th Congress of the European Academy of Neurology*. 29 (supl. 1), June, 2022, p 890.
142. Elwan S., Alexopoulos A., Silveira D. *et al.* Lateralizing and localizing value of seizure semiology: comparison with scalp EEG, MRI, and PET in patients successfully treated with resective epilepsy surgery. *Seizure*, 2018; 61: 203-208.
143. Bonini F., McGonigal A., Trébuchon A. *et al.* Frontal lobe seizures: from clinical semiology to localization. *Epilepsia*, 2014; 55: 264-277.
144. McGonigal A., Chauvel P. Prefrontal seizures manifesting as motor stereotypies. *Mov. Disord.*, 2014; 29: 1181-1185.
145. Ikeda A., Sato T., Ohara S. *et al.* Supplementary motor area (SMA) seizure rather than SMA epilepsy in optimal surgical candidates: a document of subdural mapping. *J. Neurol. Sci.*, 2002; 202: 43-52.
146. Ikeda A., Hirasawa K., Kinoshita M. *et al.* Negative motor seizure arising from the negative motor area: is it ictal apraxia? *Epilepsia*, 2009; 50: 2072-2084.
147. Chibane I., Boucher O., Dubeau F. *et al.* Orbitofrontal epilepsy: case series and review of literature. *Epilepsy Behav.*, 2017; 76: 32-8.
148. Chowdhury F., Silva R., Whatley B., Walker M. Localisation in focal epilepsy: a practical guide. *Pract. Neurol.*, 2021; 21: 481-491.
149. Bernasconi A., Bernasconi N. The role of MRI in the treatment of drug-resistant focal epilepsy. *Eur Neurol.*, 2022; 85 (5): 333-341.
150. Groppa S., Misina L. Epilepsia farmacorezistentă: concept, bazele neurobiologice. *Archives of the Balkan Medical Union*, 2015; 50: 2(supl.1), p.193-196. ISSN 0041-6940. IF: 0.100.
151. Riva A. New Trends and Most Promising Therapeutic Strategies for Epilepsy Treatment. *Front Neurol*, 2021; 12: 753753.
152. Sidhu M., Duncan J., Sander J. Neuroimaging in epilepsy. *Curr Opin Neurol.*, 2018; 31 (4): 371-378.
153. Brown R., Cheng Y.-C., Haacke E., Thompson M., Venkatesan R. Magnetic Resonance Imaging, Physical Principles and Sequence Design, 2nd edition. Wiley Blackwell, 2014; 1008 p. ISBN: 978-0-471-72085-0.
154. Loyek C., Woermann F., Nattkemper T. Detection of focal cortical dysplasia lesions in MRI using textural features. *Springer Berlin Heidelberg*, 2008, p. 432. ISBN 978-3-540-78639-9.
155. Morita-Sherman M., Li M., Joseph B. *et al.* Incorporation of quantitative MRI in a model to predict temporal lobe epilepsy surgery outcome. *Brain Commun.*, 2021; 3 (3): fcab164.
156. Kuzniecky R., de la Sayette V., Ethier R. *et al.* Magnetic resonance imaging in temporal lobe epilepsy: pathological correlations. *Ann Neurol.*, 1987; 22 (3): 341-7.
157. Cascino G., Jack C., Parisi J., Sharbrough F. *et al.* Magnetic resonance imaging-based volume studies in temporal lobe epilepsy: pathological correlations. *Ann. Neurol.*, 1991; 30 (1): 31-6.
158. Cendes F., Andermann F., Gloor P. *et al.* MRI volumetric measurement of amygdala and hippocampus in temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 1993; 43 (4): 719.

159. Watson C., Andermann F., Gloor P., Jones-Gotman M., Peters T., Evans A. Anatomic basis of amygdaloid and hippocampal volume measurement by magnetic resonance imaging. *Neurology*, 1992; 42 (9): 1743.
160. Watson C., Jack C., Cendes F. Volumetric magnetic resonance imaging: clinical applications and contributions to the understanding of temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol.*, 1997; 54 (12): 1521-31.
161. Bernasconi N., Bernasconi A., Caramanos Z. *et al.* Mesial temporal damage in temporal lobe epilepsy: a volumetric MRI study of the hippocampus, amygdala and parahippocampal region. *Brain*, 2003; 126 (2): 462-9.
162. Kulaga-Yoskovitz J., Bernhardt B., Hong S. *et al.* Multi-contrast submillimetric 3 Tesla hippocampal subfield segmentation protocol and dataset. *Sci. Data*, 2015; 2: 150059.
163. Shishegar R., Gandomkar Z., Soltaman-Zadeh H., Moghadasi S. Hippocampal shape analysis in the Laplace Beltrami feature space for temporal lobe epilepsy diagnosis and lateralization. *9th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging*, 2012; pp. 150-153.
164. Kim H., Mansi T., Bernasconi N., Bernasconi A. Robust surface-based multi-template automated algorithm to segment healthy and pathological hippocampi. *Med Image Comput Comput Assist Interv*, 2011; 14: 445-53.
165. Pedley T., Mendiratta A., Walczak T. Seizures and epilepsy. *Current practice of clinical electroencephalography*, 2003; 3: 506-587.
166. Benbadis S. The differential diagnosis of epilepsy: a critical review. *Epilepsy Behav.*, 2009; 15 (1): 15-21.
167. Pillai J., Sperling M. Interictal EEG and the diagnosis of epilepsy. *Epilepsia*, 2006; 47: (Suppl. 1): 14-22.
168. Wang Z., Mengoni P. Seizure classification with selected frequency bands and EEG montages: Natural Language Processing approach. *Brain Informatics* (2022) 9: 11. <https://doi.org/10.1186/s40708-022-00159-3>.
169. Koutroumanidis M., Arzimanoglou A. *et al.* The role of EEG in the diagnosis and classification of the epilepsy syndromes: a tool for clinical practice by the ILAE Neurophysiology Task Force (Part 1). *Epileptic Disord.*, 2017; 19 (3): 233-98.
170. Smith S. EEG in the diagnosis, classification and management of patient with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005; 76 (Suppl II): ii2–ii7. doi: 10.1136/jnnp.2005.069245.
171. Bernasconi A., Cendes F., Theodore W. *et al.* Recommendations for the use of structural magnetic resonance imaging in the care of patients with epilepsy: a consensus report from the ILAE Neuroimaging Task Force. *Epilepsia*, 2019; 60 (6): 1054-1068.
172. Wellmer J., Quesada C., Rothe L. Proposal for a magnetic resonance imaging protocol for the detection of epileptogenic lesions at early outpatient stages. *Epilepsia*, 2013; 54: 1977-1987.
173. Cramer J., French J. Quantitative assessment of seizure severity for clinical trials: a review of approaches to seizure components. *Epilepsia*, 2008; 42 (1): 119-129.
174. Faul F., Erdfelder E., Lang A., Buchner A. GPower 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behaviour Research Methods*, 2007; 39: 175-191.
175. Iapăscuță V. Dealing with missing continuous biomedical data: a data recovery method for machine learning purposes. In: Abstracts` book of 12th Conference on Electronics, Communications, and Computing, October 20-21, 2022, Chisinau, Republic of Moldova.

176. Iapăscuță V., Belîi A. Preclinical stage of building a machine learning system for sepsis prediction: a comparative study of four algorithms. In: 5th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering, November 3-5, 2021, Springer IFMBE Proceedings Series, 2022, pp. 448-455. ISBN 978-3-030-92327-3.
177. Vittinghof E., Glidden D., Shibovschi S., McCulloch C. Regression methods in biostatistics: linear, logistic, survival, and repeated measures models. Second Edition, 2022. Springer, 2011.
178. James G., Witten D., Hastie T., Tibshirani R. An introduction to statistical learning: with applications in R. First edition, 2013. (Corr. 7th printing, 2017 edition). Springer, 2013.
179. Johnston R., Jones K., Manley D. Confounding and collinearity in regression analysis: a cautionary table and an alternative procedure, illustrated by studies of British voting behaviour. *Qual Quant*, 2018; 52 (4): 1957-1976.
180. Jaccard J. Interaction effects in logistic regression. SAGE Publications Inc., 2001, ISBN (online): 978-1412-984-515.
181. Hauser W., Annegers J., Kurland L. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia*, 1993; 34 (3): 453-68.
182. Camfield P., Camfield C. Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. *Epileptic Disord.*, 2015; 17 (2): 117-23.
183. Senanayake N., Román G. Epidemiology of epilepsy in developing countries. *Bull. World Health Organ.*, 1993; 71 (2): 247-58.
184. Keränen T., Sillanpää M., Riekkinen P. Distribution of seizure types in an epileptic population. *Epilepsia*, 1988; 29 (1): 1-7.
185. Ferlisi M., Shorvon S. Seizure precipitants (triggering factors) in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.*, 2014; 33: 101-105.
186. Chowdhury R., Hasan M., Rahman K. *et al.* Precipitating factor of seizure in epilepsy: experience in a tertiary care hospital. *Mymensingh. Med. J.*, 2014; 23 (1): 56-61.
187. Berg A., Bercovic S., Brodie M. *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): 676-685.
188. Pottkämper J., Hofmeijer J., Waarde J., Van Putten M. The postictal state – what do we know? *Epilepsia*, 2020; 61 (6): 1045-1061.
189. Moran N., Poole K., Bell G. *et al.* Epilepsy in the United Kingdom: seizure frequency and severity, anti-epileptic drug utilization and impact on life in 1652 people with epilepsy. *Seizure*, 2004; 13: 425-433.
190. Akman C., Montenegro M., Jacob S. *et al.* Seizure frequency in children with epilepsy: factors influencing accuracy and parental awareness. *Seizure*, 2009; 18: 524-529.
191. Dobesberger J., Kuchukhidze G., Unterberge I. *et al.* Duration of focal complex, secondarily generalized tonic-clonic, and primarily generalized tonic-clonic seizures – a video-EEG analysis. *Epilepsy & Behavior*, 2015; 49: 111-117.
192. Kim D., Cho J., Lee J. *et al.* Seizure duration determined by subdural electrode recordings in adult patients with intractable focal epilepsy. *Journal of Epilepsy Research*, 2011; 1 (2): 57-64.
193. Cook M., Karoly P., Freestone D., Himes D. *et al.* Human focal seizures are characterized by populations of fixed duration and interval. *Epilepsia*, 2016; 57 (3): 359-368.
194. Fisher R., Engel J. Definition of the postictal state: when does it start and end? *Epilepsy Behav.*, 2010; 19: 100-4.

195. Josephson C., Engbers J., Sajobi T. *et al.* An investigation into the psychosocial effects of the postictal state. *Neurology*, 2016; 86 (8): 723-30.
196. Lado F., Moshé S. How do seizures stop? *Epilepsia*, 2008; 49 (10): 1651-64.
197. Subota A., Khan S., Josephson C., Manji S. *et al.* Signs and symptoms of the postictal period in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Behav.*, 2019; 94: 243-51.
198. Fisher R., Scharfman H., deCurtis M. How can we identify ictal and interictal abnormal activity? *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2014; 813: 3-23.
199. Nakken K., Solaas M., Kjeldsen M. *et al.* Which seizure-precipitating factors do patients with epilepsy most frequently report? *Epilepsy & Behavior*, 2005; 6 (1): 85-9.
200. Aird R. The importance of seizure-inducing factors in the control of refractory forms of epilepsy. *Epilepsia*, 1983; 24: 567-83.
201. Jin B., Aung T., Geng Y., Wang S. Epilepsy and its interaction with sleep and circadian. *Front. Neurol.*, 2020; 11: 327.
202. Kataria L., Vaughn B. Sleep and epilepsy. *Sleep Med. Clin.*, 2016; 11: 25-38.
203. Cobîleanșii O., Prospât T. Somnul și epilepsia. *Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”*, 2013; nr. 3 (14).
204. Szucs A., Gábor B., Jakus R., Rásonyi G. Late-life absence status epilepticus: a female disorder? *Epileptic Disorders*, 2008; 10 (2): 156-61.
205. Tatum W., Rubboli G., Kaplan P. *et al.* Clinical utility of EEG in diagnosing and monitoring epilepsy in adults. *Clin. Neurophysiol.*, 2018; 129 (5): 1056-1082.
206. Amzica F., Lopes da Silva F. Cellular substrates of brain rhythms. In: *Niedermeyeris Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields*. 7th Ed. Schomer D., Lopes da Silva F. Oxford University Press, New York, 2018.
207. Kirschstein T., Kohling R. What is the source of the EEG? *Clinical EEG and Neuroscience*, 2009; 40 (3): 146-149.
208. King M., Newton M., Jackson G. *et al.* Epileptology of the first-seizure presentation: a clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients. *Lancet*, 1998; 352 (9133): 1007-1011.
209. Berg A., Testa F., Levy S., Shinnar S. Neuroimaging in children with newly diagnosed epilepsy: a community-based study. *Pediatrics*, 2000; 106 (3): 527-532.
210. Duncan J., Ali R., Barkovich J. *et al.* ILAE Commission on Diagnostic Strategies: Recommendations for functional neuroimaging of persons with epilepsy. *Epilepsia*, 2000; 41: 1350-1356.
211. Wang I., Bernasconi A., Bernhardt B., Blumenfeld H. *et al.* MRI essentials in epileptology: a review from the ILAE Imaging Taskforce. *Epileptic Disord*, 2020; 22 (4): 421-437.
212. Knowlton R. Brain atrophy on MRI does not correlate with pre-diagnostic seizure burden in patients with newly treated focal epilepsy. *American Epilepsy Society*, 2021; abstr. no. 3.239.
213. Bonilha L., Elm J. How common is brain atrophy in patients with medial temporal lobe epilepsy? *Epilepsia*, 2010; 51 (9): 1774-1779.
214. Blumcke I., Spreafico R., Haaker G. *et al.* Histopathological findings in brain tissue obtained during epilepsy surgery. *N. Engl. J. Med.*, 2017; 377: 1648-1656.
215. Winston G., Micallef C., Kendell B. *et al.* The value of repeat neuroimaging for epilepsy at a tertiary referral centre: 16 years of experience. *Epilepsy Research*, 2013; 105 (3): 349-355.

216. Kim J. Multicollinearity and misleading statistical results. *Korean J. Anesthesiology*, 2019; 72 (6): 558-569.
217. Johnston R., Jones K., Manley D. Confounding and collinearity in regression analysis: a cautionary table and an alternative procedure, illustrated by studies of British voting behaviour. *Qual Quant*, 2018; 52 (4): 1957-1976.
218. Akaike H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control*, 1974; 19 (6): 716-723.
219. Jimenez-Paneque R. The questioned *p* value: clinical, practical and statistical significance. *Topics and Controversies in Biostatistics*. MedWave, 2016; 16 (8): e6534.
220. Efron B. Controversies in the foundations of statistics. *The American Mathematical Monthly*, 1974; 85 (4): 231-246.
221. Bandyopadhyay P., Forster M. (eds.) *Philosophy of statistics. Handbook of the philosophy of science*, 2011; vol. 7. Oxford: North-Holland. ISBN 978-0444518620.
222. Cobîleanschi O. *Recuperarea în epilepsie*. Chişinău, 2004; 164 p.
223. Cobîleanschi O. Sugestii pentru definirea medicamentului sau combinaţiei de remedii antiepileptice optime. *Terapia şi management în psihiatrie*. Editura medicală universitară Craiova, 2004; 97 p.
224. Baud M., Proix T, Rao V., Schindler K. Chance and risk in epilepsy. *Curr Opin Neurol.*, 2020; 33 (2): 163-172.
225. Sone D., Beheshti I. Clinical application of machine learning models for brain imaging in epilepsy: a review. *Front Neurosci.*, 2021; 15: 684825.
226. Smolyansky E., Hakeem H., Ge Z., Chen Z, Kwan P. Machine learning models for decision support in epilepsy management: a critical review. *Epilepsy Behav.*, 2021; 123: 108273.
227. Alim-Marvasti A., Vakharia V., Duncan J. Multimodal prognostic features of seizure freedom in epilepsy surgery. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2022; 93 (5): 499-508.
228. Engel J., Pitkaneh A. Biomarkers for epileptogenesis and its treatment. *Neuropharmacology*, 2020; 167 (1): 107735.
229. Pinto M., Leal A, Lopes F. *et al.* On the clinical acceptance of black-box systems for EEG seizure prediction. *Epilepsia Open*, 2022; 7 (2): 247-259.
230. Senders J., Staples P., Karhade A., Zaki M. *et al.* Machine learning and neurosurgical outcome prediction: a systematic review. *World Neurosurg.*, 2018; 109: 476-486.
231. Cao M, Vogrin S., Peterson A., Woods W. *et al.* Dynamical network models from EEG and MEG for epilepsy surgery – a quantitative approach. *Front Neurol.*, 2022; 13: 837893.
232. Rigney G, Lennon M, Holderrieth P. The use of computational models in the management and prognosis of refractory epilepsy: a critical evaluation. *Seizure*, 2021; 91: 132-140.
233. Kuhlmann L, Grayden D, Wendling F, Schiff S. Role of multiple-scale modeling of epilepsy in seizure forecasting. *J. Clin. Neurophysiol.*, 2015; 32 (3): 220-226.
234. Lamberink H., Otte W., Geerts A., Pavlovic M. *et al.* Individualised prediction model of seizure recurrence and long-term outcomes after withdrawal of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Neurol.*, 2017; 16 (7): 523-531.
235. Sutter R., Kaplan P., Rüegg S. Outcome predictors for status epilepticus – what really counts. *Nat. Rev. Neurol.*, 2013; 9 (9): 525-34.

236. Munteanu C. *et al.* Updates on classification and management of status epilepticus. *Moldovan Medical Journal*, 2020; 63 (6): 36-44.
237. Groppa S., Chiosa V, Munteanu C. *et al.* *Statusul epileptic la adult. Protocol clinic național PCN 288*. Chișinău: Ministerul Sănătății al RM, 2017.
238. Nabbout R., Kuchenbuch M. Impact of predictive, preventive and precision medicine strategies in epilepsy. *Nat. Rev. Neurol.*, 2020; 16 (12): 674-688.
239. Jehi L. Algorithms in clinical epilepsy practice: can they really help us predict epilepsy outcomes? *Epilepsia*, 2021; 62 Suppl 2: S71-S77.
240. Gu B, Adeli H. Toward automated prediction of sudden unexpected death in epilepsy. *Rev. Neurosci.*, 2022; 33 (8): 877-887.
241. Xue-Ping W., Hai-Jiao W., Li-Na Z., Xu D., Ling L. Risk factors for drug-resistant epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2019; 98 (30): e16402.
242. Kovács R., Heinemann U. Models in research of pharmacoresistant epilepsy: present and future in development of antiepileptic drugs. *Curr. Med. Chem.*, 2014; 21 (6): 689-703.
243. Yang W., Zhang X., Long J., Wu Q., Han Y. Prediction of the recurrence risk in patients with epilepsy after the withdrawal of antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav.*, 2020; 110: 107156.
244. Cherian R, Kanaga E. Theoretical and methodological analysis of EEG based seizure detection and prediction: an exhaustive review. *J. Neurosci. Methods.*, 2022; 369: 109483.
245. Stevelink R., Al-Toma D., Jansen F., Lamberink H., Asadi-Pooya A. *et al.* Individualised prediction of drug resistance and seizure recurrence after medication withdrawal in people with juvenile myoclonic epilepsy: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *E. Clinical Medicine*, 2022; 53.

ANEXE

Anexa 1. Certificate de inovator





Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5993

Pentru inovația cu titlul

MODELUL DE PREDICȚIE A REMISIEI STABILE A EPILEPSIEI

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

Se recunoaște calitatea de autor(i)

DUCA Victoria



21 februarie 2023

(Semnătură autorizată)



Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5992

Pentru inovația cu titlul

MODELUL DE PREDICȚIE A INSTALĂRII REZISTENȚEI LA TRATAMENTUL CU MEDICAMENTE ANTIEPILEPTICE

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

Se recunoaște calitatea de autor(i)

DUCA Victoria



21 februarie 2023

(Semnătura autorizată)

Anexa 2. Certificate de implementare.

	INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate	Pag. 1 / 1
---	---	------------

APROB
Prorector pentru activitate de cercetare,
USMF „Nicolae Testemițanu” din RM
academician al AȘM,
prof. univ., dr. hab. șt. med.
Stanislav GROPPA
“22” martie 2023

ACTUL nr.21
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico-practic)

1. Denumirea ofertei pentru implementare: "MODELUL PREDICTIV AL AGRAVĂRII EVOLUȚIEI EPILEPSIEI LA FEMEILE DE VÂRSTĂ REPRODUCTIVĂ"

2. Autori: DUCA Victoria, medic, doctoranda,

3. Numărul inovației: Nr. 5990 din 21 februarie 2023

4. Unde și când a fost implementată: IMSP Spitalul de Stat, mun. Chișinău, în perioada anilor 2018 – 2023 aa.

5. Eficacitatea implementării: Modelul de predicție al agravării evoluției epilepsiei în timp este prețios prin prisma recunoașterii formelor cu evoluție gravă a epilepsiei și elaborarea schemelor adecvate de tratament antiepileptic. Modelul respectiv este o metodă eficientă și operativă de pronostic, de constatare a evoluției crizelor epileptice, care are ca scop îmbunătățirea calității vieții pacientei cu epilepsie și prognozarea complicațiilor.

6. Rezultatele: Rezultatele folosirii arată, că această metodă sporește pe de o parte nivelul de acuratețe în evoluarea crizelor epileptice la femei, pe de alta parte evidențiază determinarea factorilor de risc în agravarea evoluției crizelor epileptice.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.

Director IMSP Spitalul de Stat


Evghenii VASILEV

Șef departament, Departamentul Cercetare,
dr. hab. șt. med., conf. univ.


Elena RAEVSCHI



9



INSTITUȚIA PUBLICĂ
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA

Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate

Pag. 1 / 1

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

 Stanislav GROPPA
2023

ACTUL nr.22
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico-practic)

1. Denumirea ofertei pentru implementare: "MODELUL DE PREDICȚIE A SURVENIRII ÎN TIMP STATUSULUI EPILEPTIC"

2. Autori: DUCA Victoria, medic, doctoranda,

3. Numărul inovației: Nr. 5991 din 21 februarie 2023

4. Unde și când a fost implementată: IMSP Spitalul de Stat, mun. Chișinău, în perioada anilor 2018 – 2023 aa.

5. Eficacitatea implementării: Modelul probabilistic de predicție a survenirii în timp a Statutului Epileptic la femeile tinere, suferinde de epilepsie a fost elaborat prin aplicarea metodei de regresie logistică, în urma testării mai multor parametri pentru eligibilitatea construirii modelului, denotă, că o pacientă cu epilepsie, care este în depresie, prezintă o anormalitate structurală pe imaginea RMN, a abandonat abandonarea tratamentului antiepileptic și se află în stare confuzională după o criză epileptică, are de $(0,78/(1-0,78) = 3,5)$ ori mai mari șanse să facă un status epilepticus, decât paciențele care nu întrunesc aceste condiții..

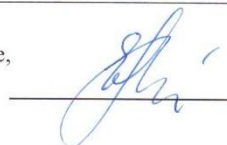
6. Rezultatele: Modelul probabilistic de predicție a survenirii în timp a Statutului Epileptic la femeile tinere, suferinde de epilepsie a fost elaborat prin aplicarea metodei de regresie logistică, în urma testării mai multor parametri pentru eligibilitatea construirii modelului, denotă, că o pacientă cu epilepsie, care este în depresie, prezintă o anormalitate structurală pe imaginea RMN, a abandonat abandonarea tratamentului antiepileptic și se află în stare confuzională după o criză epileptică, are de $(0,78/(1-0,78) = 3,5)$ ori mai mari șanse să facă un status epilepticus, decât paciențele care nu întrunesc aceste condiții..

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.

Director IMSP Spitalul de Stat

 Evghenii VASILEV

Șef departament, Departamentul Cercetare,
dr. hab. șt. med., conf. univ.

 Elena RAEVSCHI



8



APROB

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

Stanislav GROPPA

2023

ACTUL nr.23
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico-practic)

1. Denumirea ofertei pentru implementare: " MODELUL DE PREDICȚIE A INSTALĂRII REZISTENȚEI LA TRATAMENTUL CU MEDICAMENTE ANTIEPILEPTICE"

2. Autori: DUCA Victoria, medic, doctoranda

3. Numărul inovației: Nr. 5992 din 21 februarie 2023

4. Unde și când a fost implementată: IMSP Spitalul de Stat, mun. Chișinău, în perioada anilor 2018 – 2023 aa.

5. Eficacitatea implementării: Modelul de predicție a farmacorezistenței unor forme de epilepsie este o metoda valoroasă de management la pacienții cu epilepsie. Metoda a fost prezentată și aplicată în practica clinică din instituție. Modelul respectiv reduce concluzia, că în cadrul unui model probabilistic de prognozare a instalării în timp a rezistenței la antiepileptice, frecvența crizelor trebuie, neapărat, să facă parte din el.

6. Rezultatele: Modelul respectiv facilitează analiza spectrului de medicamente antiepileptice, inclusiv farmacocinetica și farmacodinamică acestora, interacțiunile cu sistemele hepatice enzimatică, precum și corectitudinea selectării medicamentului în funcție de tipul crizei. Astfel, *Modelul de predicție a instalării rezistenței la tratamentul cu medicamente antiepileptice* oferă posibilitatea de a evita polipragmazia, de cercetare și evitare a factorilor ce contribuie la agravarea crizelor în pofida tratamentului administrat, de a micșora numărul de pacienți cu tratament inefficient.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.

Director IMSP Spitalul de Stat

Evghenii VASILEV

Șef departament, Departamentul Cercetare,
dr. hab. șt. med., conf. univ.

Elena RAEVSCHI



APROB

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

Stanislav GROPPA

2023

ACTUL nr.24
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico-practic)

1. Denumirea ofertei pentru implementare: "MODELUL DE PREDICȚIE A REMISIEI STABILE A EPILEPSIEI"

2. Autori: DUCA Victoria, medic, doctoranda

3. Numărul inovației: Nr. 5993 din 21 februarie 2023

4. Unde și când a fost implementată: IMSP Spitalul de Stat, mun. Chișinău, în perioada anilor 2018 – 2023 aa.

5. Eficacitatea implementării: Modelul elaborat bazat pe parametrii clinici-imagistici-electroencefalografici: lipsa depresiei, prezența sau lipsa leziunilor cerebrale la examenul RMN și EEG, debutul maladiei la o vârstă minimă de 10 ani. În rezultat, pacienții care prezintă aceste simptome, au o probabilitate de 87% de a avea o perspectivă terapeutică favorabilă, caracterizată prin lipsa focarelor epileptiforme la examinările electroencefalografice, posibilitatea de a întrerupe tratamentul cu antiepileptice și a duce, în final, la o viață de o calitate bună, fără tratament medicamentos cronic.

6. Rezultatele: Utilizarea Modelului de predicție a remisiei stabile a epilepsiei pune la dispoziția clinică capacitatea de a contribui la controlul crizelor epileptice și epilepsiei predispuse remisiei, de a cunoaște aceste modalități de monitorizare a epilepsiei. În rezultat, pacienții care prezintă aceste simptome, au o probabilitate de 87% de a avea o perspectivă terapeutică favorabilă, caracterizată prin lipsa focarelor epileptiforme la examinările electroencefalografice, posibilitatea de a întrerupe tratamentul cu antiepileptice și a duce, în final, la o viață de o calitate bună, fără tratament medicamentos cronic.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.

Director IMSP Spitalul de Stat

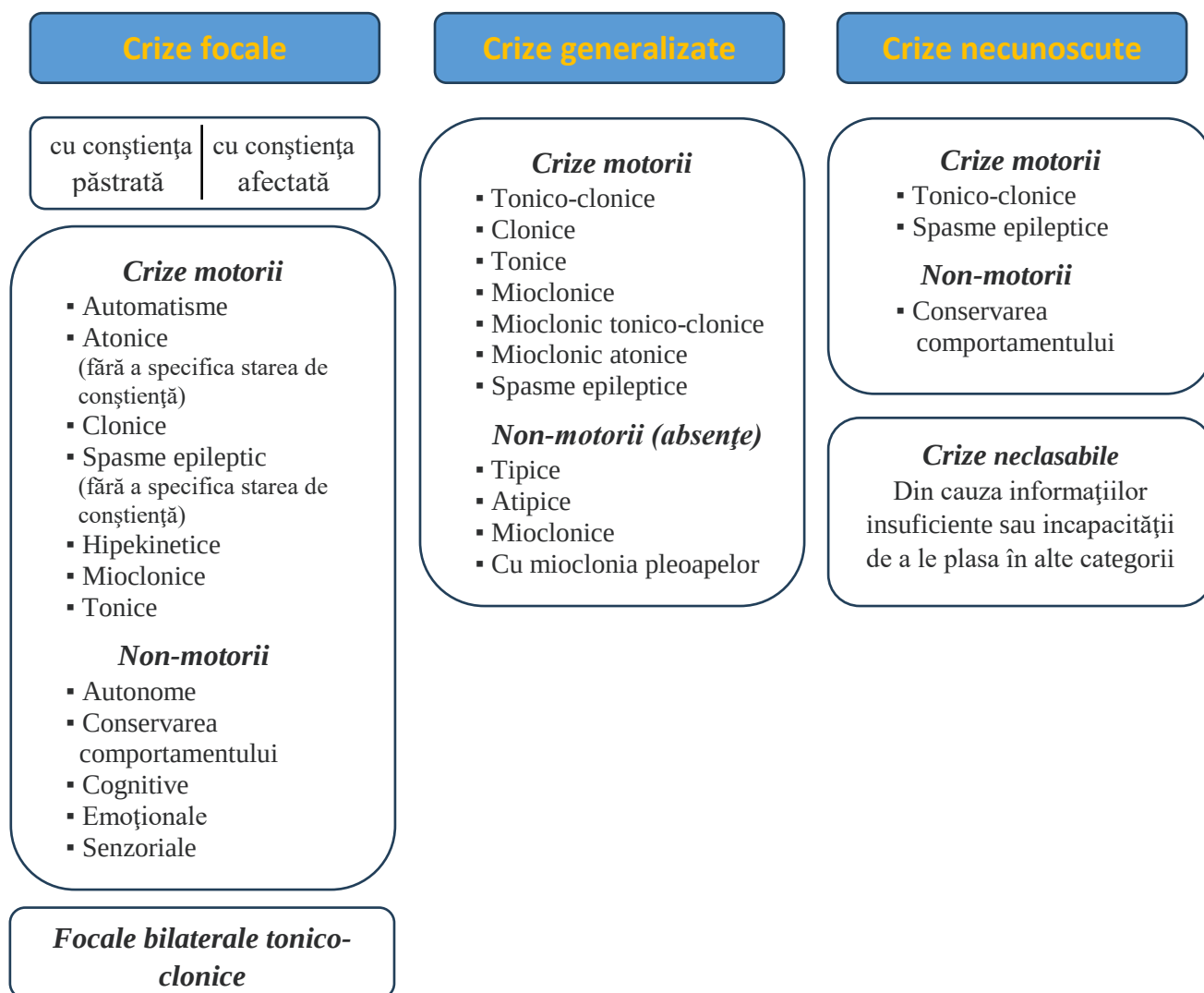
Evghenii VASILEV

Șef departament, Departamentul Cercetare,
dr. hab. șt. med., conf. univ.

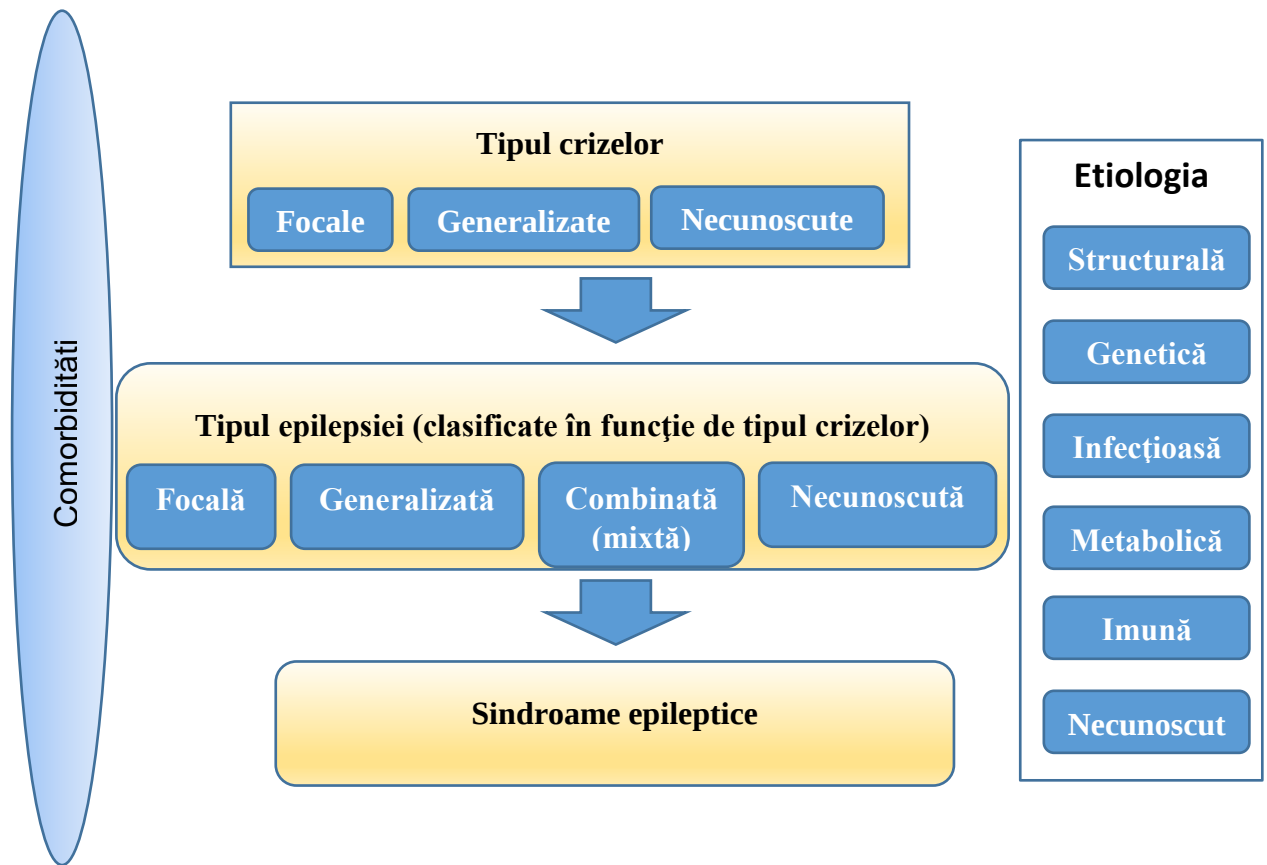
Elena RAEVSCHI

dufoza.

Anexa 3. Clasificarea extinsă a crizelor epileptice conform ILAE, 2017.



Anexa 4. Clasificarea Epilepsiilor și Sindroamelor epileptice (ILAE, 2017)



**Anexa 5. Chestionarul de studiu în cadrul tezei
„Epilepsia la femei de vârstă reproductivă”**

I. INFORMAȚIE GENERALĂ

1. ID	
2. Vârsta de debut (ani)	0 – 11 12 – 18 19 – 49
3. Vârsta la vizită (ani)	
4. Numărul vizitei 1,2,3,4	1
5. Mediu de trai	urban rural
6. Studii	superioare
	medii
	primare
7. Starea socială	muncitor
	intellectual
	șomer
	invaliditate documentată
	altele
8. Starea familială	celibatar
	căsătorit
	divorțat
	văduvă

II. STATUTUL PREZENT

9. Starea generală	relativ satisfăcătoare mediu gravă
10. Conștiența	norma
	delirant (excitat,dezorientat)
	oneroïd (stare de vis realitate – nu participă, doar asistă)
	hipohondriac
	altele
11. Tegument , mucoase	norma patologie
12. Respirator	norma patologie
13. Cardiovascular	norma patologie
14. Hematologic	norma patologie
15. Renal	norma patologie
16. Garstrointestinal	norma patologie
17. Boli de sistem	norma patologie

III. ANAMNEZA

18. Motivele prezentării:	CE prima data depistată
	CE cu agravare
	efecte medicamentoase adverse
	programat
	altele
19. Antecedente heredo-colaterale	epilepsie la rude gr I
	epilepsie la rude gr II
	boli psihiatrice
	boli neurologice cronice
	stroke
	migrena
	meningo-encefalite
	altele
20. Antecedente personale/coexistente	patologia perinatala
	convulsii febrile
	Boli concomitente SNC
	BCV Boli demielinizante
	MAV Movement disorders
	TCC Migrena
	Infecții SNC Altele
	Tumori Nu

	Boli concomitente psihiatrice		Reacție acută la stres	
	Depresie		Somatizare	
	Diasabilitate intelectuală		PNES	
	Anxietate		Altele	
	M/bipolare		Nu	
	Boli cardiovasculare concomitente			
	HTA		Vasculite	
	Aritmii		Altele	
	Sincope		Nu	
	Boli concomitente endocrine			
	Tiroidite	Adenom de hipofiză	Altele	
	Diabet zaharat		Nu	
	Sistemul reproductiv			
	Boli ale uterului			
	Boli ale ovarelor			
	Menarche :	precoce	12-13ani	tardive 15-16ani
	Deregări de ciclu menstrual:		da	nu
	Sindromul ovarelor polichistice		da	nu
	Infertilitate		da	nu
	Status obstetrical	nașteri la termen	premature	altele nu
	Nr. de sarcini			
	Nr. de nașteri			
	Sarcina oprită în evoluție		da	nu
	Avort spontan		da	nu
	Avort la cerere		da	nu
	Nascut	sănătos	cu anomalii	bolnav
	decedat			
21. Bad habits	Altele	consum de alcool	tutun	droguri
22. Medicația anterioară	CBZ			
	VPA			
	FB			
	Benzonal			
	Difenin			
	Finlepsin			
	Taver			
	PHT			
	Tiopental Na			
	LTG			
	LEV			
	TPM			
	LCM			
	CNZ			
	DZP			
23. Medicația curentă	CBZ			
	VPA			
	FB			
	Benzonal			
	Difenin			
	Finlepsin			
	Taver			
	FHT			
	Tiopental Na			
	LTG			
	LEV			
	TPM			
	LCM			
	CNZ			
	DZP			

IV. STATUTUL NEUROLOGIC la vizita

24. Conștiența	Norma	Patologie	
25. Statutul psihic	Depresie	Reacție acută la stress	
	Anxietate	Somatizare	
	B.bipolară	Altele	
	Disabilitate intelectuală	Nu	
26. Vorbirea	Norma	Dizartrie	Altele
	Afazie		Nu
27. Nervii cranieni: nr. 1	Normosmie	Disomie	
	Anosmie	Agnozie	
	Hipoosmie		
28. Nervul II - acuitatea vizuală	Norma	Amauroza	Altele
	Ambliopie	Halucinații vizuale	
29. Nervii III,IV,VI – pupile	Norma	Mioza	
	Asimetrie	Midriaza	
30. Motilitatea GO	Norma	Nistagm	Altele
	Pareza	Strabism	
31. Fante palpebrale	Norma	Endoftalm	
	Exoftalm	Ptoza	
32. Nervul VII	Pareza facială		Nu
33. Nervul VIII - auzul	Norma	Halucinații auditive	
	Hipoacuzie		
34. Nervul IX/ gustul/deglutiție/fonație	Norma	Patologie	
35. SS/SP	Norma	Hiperestezii	Altele
36. Motilitatea	Norma		Altele
	Pareze		
37. Refl-osteo-tendinoase	Prezente	Absente	Altele
38. Reflexe patologice	Da		Nu
39. Tonus muscular	Normotonie	Hipertonii	Altele
	Hipotonii		
40. Semne vestibulare	Prezente	Absente	

V. CARACTERISTICA CRIZEI EPILEPTICE

41. Lot studiu 1.2.3. Prima CE /ani	0 – 11	12 -18	19 – 40
42. Tipul CE de debut	Crize Epileptice Focale : Simple		
	Complexe		
	Crize Epileptice Generalizate: Primar Secundar		
43. Starea de sănătate la debutul CE	Febrile	Lipsa de somn	
	Bolnavă	Altele	
	Expusă bolii	Norma	
44. Factori declanșatori	întreruperea DAE	stres	
	deprivarea somnului	lumina intermitentă	
	febra	altele	
	menarhe	nu	
45. Crize epileptice reflexe	Da	Nu	
46. Corelarea cu somnul	în veghe	la trezire	
	în somn	variat, nu depinde	
47. Corelarea cu ciclul menstrual	C1	C3	
	C2	Nu	
48. Aura crizei	sensitive-sensorială	cefalgică	
	vegetativă	psihică	
	motorie	altele	
	vestibulară	nu	
49. Crize epileptice focale simple	motorii	vegetative	
	somatosensorii	psihice	nu
50. Crize epileptice focale complexe	CEFS urmate de afectarea conștienței		
	cu afectarea conștienței de la debut		
	cu automatisme		

51. Crize epileptice focale cu evoluție în CE secundar generalizate	CEFS cu trecere în generalizate		
	CEFC cu trecere în generalizate		
	CEFS cu trecere în CEFC , apoi în generalizate		
	nu		
52. Crize epileptice generalizate	absențe	tonice	nu
	mioclonice	tonico-clonice	
	clonice	atonice	
53. Durata Crizei	10 sec	2-5 min	> 30 min
	11-30 sec	6-10min	
	60 sec	11-30 min	
54. Semne postictale	somnolență	amnezie	altele
	confuzie	cefalee	nu
	agitație	tulb. de vorbire	
	deficit de mers		
55. Sistarea crizei	spontan	cu diazepam	
56. Frecvența crizei	zilnice	multianuală	
	săptămânale	anuală	
	multisăptămânală	mai puțin de 1 /an	
	lunară	SE	
	multilunară	seizure-free	altele
57. Nr. de crize în ultimul an	1	4	26
	2	6	52
	3	12	365
58. Metamorfozarea crizei	CE focale în generalizate		altele
	CE generalizate în focale		nu
	polimorfe		
59. Outcome	majorarea fCE		
	diminuarea fCE		
	invariabile (neschimbate)		
	fara CE		
60. CE induc limitare în:	stilul de viață	relație sexuală	altele
	activitate	familie	nu

VI. DIAGNOSTIC PREZUMTIV: (la admitere în studiu)

61. Tipul crizei epileptice	criză epileptică focală
	criză primar generalizată
	criză epileptică secundar generalizată
	criză epileptică necunoscută
62. Forma Epilepsiei	epilepsie focală
	epilepsie generalizată
	epilepsie focala și generalizată
	epilepsie necunoscută

VII. EXAMENUL PARACLINIC

63. EEG	focar epileptic D
	focar epileptic S
	focar epileptic bilateral
	activitatea epileptică generalizată primar
	activitate epileptică generalizata secundar
	traseu organizat t
	traseu dezorganizat
	ritm alfa dominant
	teta intricate
	teta
	delta
	complexe spike – undă lentă cu f - 3 Hz/sec

	HV FS	amplifică
	pattern EEG (FIRDA, PLED ș.a)	
	pattern non - epileptic	
64. EEG monitoring		
	focar epileptic D	
	focar epileptic S	
	focar epileptic bilateral	
	activitatea epileptică generalizată primar	
	activitate epileptică generalizată secundar	
	traseu organizat	
	traseu dezorganizat	
	ritm alfa dominant	
	teta intricate	
	teta	
	delta	
	complexe spike – undă lentă cu f-3 Hz/sec	
	HV FS	amplifică
	pattern EEG (FIRDA, PLED ș.a)	
	pattern non - epileptic	

65. CTcerebral structural	leziuni de structură	atrofie	altele
	anomalii		nu
66. RMN cerebral structural	scleroza de hipocamp	atrofie	
	anomalii cerebrale	leziuni de structura	
	tumori	altele	
	mav	nu	

VIII. DIAGNOSTIC FINAL

67. Tipul crizei epileptice	criză epileptică focală	
	criză epileptică generalizată secundar	
	criză epileptică generalizată primar	
	criză epileptică necunoscută	
68. Forma Epilepsiei	epilepsie focală	
	epilepsie generalizată	
	epilepsie focală și generalizată	
	epilepsie necunoscută	
69. Etiologie		
	structurală	
	genetică	
	infecțioase	
	metabolică	
	imună	
	necunoscută	
70. Comorbiditatea	Tulburări anxioase	
	Depresie	
	Tulburare de comportament - bipolare	
	Deficit cognitiv	
	Disabilitate intelectuală	
	Boli somatice	
71. Tratament indicat	Corectat	Nu
72. Tratament	CBZ	
	VPA	
	FB	
	PHT	
	Tiopental Na	
	LTG	
	LEV	
	TPM	
	LCM	
	CNZ	
	DZP	

EVOLUȚIA BOLII

73. Durata bolii	0 ani	1 an	2 ani	3 ani	5 ani	10 ani	>10 ani
74. Diagnostic stabilit	Până la pubertate			În pubertate		După pubertate	
75. Severitatea bolii	usoară: 1 CE/ 6-12 luni				gravă: 1CE/7-30 zile		
	medie : 1 CE/ 1 – 5 luni						

76. Modificarea tipului de diagnostic	da	nu
77. Modificarea tratametului	da	nu
78. Seizure free cu DAE	da	nu
79. Seizure free fara DAE	da	nu
80. Eșec la tratament	da	nu
81. Nedeterminata/neschimbata	da	nu
82. Cu agravare	da	nu
83. Cu diminuaere	da	nu
84. Reapărute	da	nu
85. Farmacorezistente	da	nu
86. Farmacocontrolate	da	nu
87. Comorbiditate	da	nu
88. Invaliditate	da	nu
89. Status Epilepticus	da	nu
90. Traumatism ictal	da	nu
91. Depresie	da	nu
92. Psihoză	da	nu
93. Izolare socială	da	nu
94. Deficit cognitiv	minor	major nu

Anexa 6. Calendar de evidență a frecvenței lunare a crizelor

Calendar de evaluare în epilepsie

		Februarie					
		12	15	18	21	P	
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							
11							
12							
13							
14							
15							
16							
17							
18							
19							
20							
21							
22							
23							
24							
25							
26							
27							
28							
29							
30							
31							
Total							

		Martie													
		0	3	6	9	12	15	18	21	P					
1															
2															
3															
4															
5															
6															
7															
8															
9															
10															
11															
12															
13															
14															
15															
16															
17															
18															
19															
20															
21															
22															
23															
24															
25															
26															
27															
28															
29															
30															
31															
Total															

		Aprilie									
		0	3	6	9	12	15	18	21	P	
1											
2											
3											
4											
5											
6											
7											
8											
9											
10											
11											
12											
13											
14											
15											
16											
17											
18											
19											
20											
21											
22											
23											
24											
25											
26											
27											
28											
29											
30											
31											
Total											

		Mai									
		0	3	6	9	12	15	18	21	P	
1											
2											
3											
4											
5											
6											
7											
8											
9											
10											
11											
12											
13											
14											
15											
16											
17											
18											
19											
20											
21											
22											
23											
24											
25											
26											
27											
28											
29											
30											
31											
Total											

		Iunie									
		0	3	6	9	12	15	18	21	P	
1											
2											
3											
4											
5											
6											
7											
8											
9											
10											
11											
12											
13											
14											
15											
16											
17											
18											
19											
20											
21											
22											
23											
24											
25											
26											
27											
28											
29											
30											
Total											

Anexa 7. Fișa de examinare a pacientei cu epilepsie

MLAE

Cercetarea se efectuează la baza CNPSDMU
Departamentul de Neurologie și Neurochirurgie

449

FISA DE EXAMINARE A PACIENTEI CU EPILEPSIE

Medic-neurolog CNPSDMU,
Colaborator științific

Victoria Duca

Fisa de observare a pacientei cu epilepsie

EPI Screen

1. Nr. de înregistrare a fișei de observație 449

2. Data adresării recente

3. Diagnosticul clinic la momentul adresării epilepsie
crize parțiale simple sensitive
cu evoluție în crize tonico-clonice
generalizate

4. Datele biografice:

4.1 Numele

4.2 Prenumele

4.3 Sexul fem.

4.4 Data și locul nașterii (z/l/a) 18.10.1989 Bolzi

4.5 Domiciliu (proveniență) Bolzi

4.6 Telefon

4.7	Starea socială	Da	Nu
4.7.1	muncitor		+
4.7.2	intelectual		
4.7.3	școlar	<u>da</u>	
4.7.4	student		+ <u>da</u>
4.7.5	șomer		
4.7.6	incapabilă, determinată de epilepsie		
4.7.7	invaliditate documentată		
4.7.8	alte		

4.8	Activitatea de „daily-living”	Da	Nu
4.8.1	Bună	+	
4.8.2	Insuficientă		
4.9	Starea familială		
4.9.1	celibatar		
4.9.2	casătorit	+	+ <u>divorțat</u>
4.9.3	divorțat		+
4.10	Starea financiară		
4.10.1	joasă		
4.10.2	medie	+	
4.10.3	înaltă		

5.0 Heredocolaterale

5.1	Frați	n°	<u>N</u>	5.5	Bunel	n°	<u>N</u>
5.2	Surori	n°		5.6	Bunica	n°	<u>N</u>
5.3	Fii	n°		5.7			
5.4	Fice	n°		5.8			

Anexa 8.

Scala Hamilton de evaluare a depresiei (HAMD-17)

Instrucțiuni: Utilizați acest chestionar pentru a evalua severitatea depresiei la pacienții diagnosticați deja cu depresie. Cu cât este mai înalt scorul, cu atât este mai severă depresia.

La fiecare item, încercuiți numărul de lângă itemul corect (doar un răspuns pe item).

1. Stare de deprimare (tristețe, disperare, neajutorare, inutilitate)

- 0- Absentă
- 1- Aceste stări -la chestionare
- 2- Aceste stări- în mod spontan
- 3- Stările sunt comunicate non-verbal, adică prin expresia feței, ținută, voce și plans
- 4- Pacienții semnalează DOAR VIRTUAL aceste stări, în comunicarea spontană verbală și nonverbal

2. Sentimente de culpabilitate

- 0- Absente
- 1- Auto-blamare, crede că a cauzat un prejudiciu oamenilor
- 2- Idei de culpabilitate sau ruminări asupra erorilor din trecut
- 3- Boala actuală este o pedeapsă. Idei delirante de vinovăție.
- 4- Aude voci acuzatoare sau denunțatoare și/sau are halucinații vizuale amenințătoare

3. Suicid

- 0- Absent
- 1- Are sentimentul că viața nu merită a fi trăită
- 2- Ar dori să fie mort sau crede că ar putea muri
- 3- Idei sau gesturi suicidale
- 4- Tentative de suicid (orice tentativă serioasă se notează cu scorul 4)

4. Insomnie la adormire

- 0- Nu este greu de adormit.
- 1- Se plânge de unele dificultăți ocazionale de a adormi
- 2- Se plânge că în fiecare seară adoarme cu greu

5. Insomnie în timpul nopții

- 0- Nu există dificultăți
- 1- Pacientul se plânge că este agitat și perturbat pe parcursul nopții
- 2- Se trezește pe parcursul nopții – orice sculat din pat se notează

6. Insomnii de trezire

- 0- Nu există dificultăți
- 1- Se trezește foarte devreme dimineața, însă adoarme din nou
- 2- Nu poate adormi din nou, dacă se trezește

7. Muncă și activități

- 0- Nu există dificultăți
- 1- Gânduri și sentimente de incapacitate, oboseală sau slăbiciuni în legătură cu activitățile, munca
- 2 – Lipsa interesului în activități, pasiuni sau muncă – relatată fie direct de către pacient,
- 3 – Reducerea timpului consacrat activităților sau reducerea productivității
- 4 – A încetat să lucreze din cauza bolii actuale

8. Încetinală: psihomotorie (lentoarea gândirii și a limbajului; reducerea capacității de concentrare; scăderea activității motrice)

- 0- Vorbire și ideeație normală
- 1- Ușoară încetinire pe parcursul conversației
- 2- Încetinire evidentă pe parcursul conversației
- 3- Interviu dificil
- 4- Stupoare complete

9. Agitație

- 0- Absentă
- 1- Frământare
- 2- Se joacă cu mâinile, părul
- 3- Umblă încolo și înapoi, nu poate ședea liniștit
- 4- Își sucește mâinile, își roade unghiile, se trage de păr etc

10. Anxietate (psihologică)

- 0- Fără dificultăți
- 1- Tensiune și iritabilitate subiectivă
- 2- Îngrijorare din motive minore
- 3- Atitudine anxioasă vizibilă
- 4- Frică exprimată fără a fi întrebă

11. Anxietate somatică:

Simptome fiziologice

concomitente ale anxietății (așa ca efecte de hiperactivitate autonomă, “fluturi”, indigestie, crampe stomacale, răgâit, diaree, palpitații, hiperventilație, parestezie, transpirație, înroșirea feței, tremor, dureri de cap, frecvența urinară).

- 0- Absentă
- 1- Ușoară
- 2- Moderată
- 3- Severă
- 4- Incapacitate

12. Simptome somatice (gastrointestinale)

- 0- Absente
- 1- Lipsa apetitului.
- 2 - Are dificultăți în a mânca. Reducere marcată a apetitului

13. Simptome somatice generale

- 0- Absente
- 1- Greutate în membre, în spate sau cap. Dureri în spate, de cap sau musculare.
- 2- Orice simptom evident se va nota cu “2”

14. Simptome genitale

- 0- Absente
- 1- Ușoare
- 2- Severe

15. Ipocondria

- 0- Absentă
- 1- Concentrare asupra propriului corp
- 2- Preocupare față de sănătate
- 3- Plângeri frecvente, solicitare de ajutor etc.
- 4- Iluzii ipocondriace

16. Pierdere în greutate

- 0- Absentă
- 1- Pierdere în greutate asociată probabil cu boala prezentă
- 2- Pierdere clară în greutate
- 3- Ne-evaluată

17. Conștientizarea bolii

- 0- Recunoaște faptul de a fi deprimat și bolnav
- 1- Recunoaște boala, însă o atribuie unei alimentații proaste, necesității de a se odihni etc.
- 2- Neagă complet faptul că ar putea fi bolnav

Scor total (totalul răspunsurilor încercuite): _____

**LISTA PUBLICAȚIILOR
ȘI A COMUNICĂRILOR ȘTIINȚIFICE LA TEMA TEZEI**

- **Articole în reviste științifice naționale acreditate:**

- ✓ **articole în reviste de categoria B+**

1. **DUCA, V.** Anxiety and depressive disorders associated with epilepsy in women of reproductive age. In: *Moldovan Medical Journal*, 2021; nr. 2 (64), pp. 16-20. ISSN 2537- 6373. DOI: <https://doi.org/10.52418/moldovan-med-j.64-2.21.03>

- ✓ **Articole în reviste de categoria B**

2. **DUCA, V., GAVRILIUC, M.** Epilepsia la femei de vârstă reproductivă. Aspecte clinice-imagistice-electroencefalografice. Revista literaturii. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2020; 3 (67): pp. 6-13. ISSN 1857-0011.
3. **DUCA, V., GAVRILIUC, M.** Modificarea crizelor epileptice generalizate clonico-tonice și crizelor absență: caracteristici clinice și electroencefalografice. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2017; 5 (57): pp. 68-72. ISSN 1857-0011.
4. **DUCA, V., CHIOSA, V.** Mioclonusul epileptic la femei sub aspect evolutiv de vârstă. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2011; 1 (29): pp. 52-57. ISSN 1857-0011.
5. **DUCA, V., GAVRILIUC, M.** Model predicting the onset of antiepileptic drug resistance in women of reproductive age with epilepsy: analytical study. *Moldovan Journal of Health Sciences*, 2023; 10 (4): 11-18.

- **Articole în lucrările conferințelor științifice:**

- ✓ **naționale**

6. **DUCA, V.** Aspectul corelativ al manifestărilor clinice și electroencefalografice în epilepsia catamenială. În: *Anale Științifice ale USMF „N. Testemițanu”*. Chișinău, 2008, vol. 3, pp. 392-395. ISSN 1857-1719.

- **Rezumate în culegerile de lucrări ale conferințelor științifice naționale și internaționale**

7. **DUCA, V., GAVRILIUC, M.** The structure of epileptic seizures in women of reproductive age. *The WFN's XXIV World Congress of Neurology (WCN 2019)*, Dubai, United Arab Emirates on October 27-31, 2019. In: *Journal of the Neurological Sciences*, vol. 405, Suppl., 46-47, October, 15, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.10.853>

8. **DUCA V., GAVRILIUC M.** Isolated post-stroke epileptic seizures in women. The 7th International Medical Congress for Students and Young Doctors, MedEspera, 3-5 May, 2018. In: *Abstracts Book MedEspera*. Chisinau, 2018, p. 26. ISBN 978-9975-47-174-9.
9. **DUCA, V.** Myoclonic seizures in different types of epilepsy in women of reproductive age. The 9th Congress of The Romanian Society of Neurology. In: *Romanian Journal of Neurology*. Bucharest, Romania, 2011, vol. X. Supplement 1, pp. 67-68. ISSN 1843-8148.
10. **DUCA, V.** The structure of epileptic seizures in women. The 7th Congress of The Romanian Society of Neurology. Sinaia, May 13th-16th, 2009. In: *Romanian Journal of Neurology*, 2009; vol. VIII, Supplement 1, p. 52. ISSN 1843-8148.
11. **DUCA, V.** Epilepsy and comorbidity. In: *Abstracts book from the 8th European Congress on Epileptology*. 21st-25th September, 2008. Berlin, Germany, 2008, p. T 095.
12. **DUCA, V.** The relationship between catamenial and non-catamenial epileptic seizure. In: *Archives of the Balkan Medical Union. The Official Journal of the Balkan Medical Union, since 1935*. 2008. New series, vol. 3, no. 3 (supplement), p. 128. ISSN 0041-6940.

• **Comunicări la forumuri științifice:**

✓ **naționale**

1. **DUCA, V.** Evoluția crizelor epileptice la femei de vârstă reproductivă. Corelații clinice, imagistice, electroencefalografice. *Conferința „Zilele Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*, secția nr. 8. Probleme actuale ale neurologiei și neurochirurgiei. Chișinău, 20 octombrie, 2016.
2. **DUCA, V.** Mecanisme de condiționare ale crizelor epileptice pentru inducerea toleranței creierului și dezvoltarea neuroprotecției. *Conferința „Zilele Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*, secția nr. 8. Probleme actuale ale neurologiei și neurochirurgiei. Chișinău, 19 octombrie, 2017.

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

✓ **internaționale**

3. **DUCA V., GAVRILIUC M.** The structure of epileptic seizures in women of reproductive age. *The WFN's XXIV World Congress of Neurology (WCN 2019)*. Dubai, United Arab Emirates, October 27-31, 2019.
4. **DUCA V., GAVRILIUC M., DUCA D.** Characteristics of new onset epileptic seizures in women with epilepsy. *The 4th Congress of the European Academy of Neurology*. Lisbon, Portugal, 16-19 June, 2018.

5. **DUCA, V., GAVRILIUC M.** Isolated post-stroke epileptic seizures in women. *The 7th International Medical Congress for Students and Young Doctors MedEspera*. Chișinău, 3-5 May, 2018.
6. **DUCA, V., GAVRILIUC M.** The correlation between epileptic seizures and cerebral MRI abnormalities in women with epilepsy. *The 3rd Congress of the European Academy of Neurology*. Amsterdam, Netherlands, June 24-27, 2017.
7. **DUCA, V.** Myoclonic seizures in different types of epilepsy in women of reproductive age. *The 9th Congress of The Romanian Society of Neurology*. Bucharest, Romania, 2011.
8. **DUCA, V.** The structure of epileptic seizures in women. *The 7th Congress of The Romanian Society of Neurology*. Sinaia, Romania, May 13-16, 2009.
9. **DUCA, V.** Epilepsy and comorbidity. *The 8th European Congress on Epileptology*. Berlin, Germany, 21-25 September, 2008.

✓ **naționale**

10. **DUCA, V., GAVRILIUC M.** Aspecte cognitiv-comportamentale la femeile cu epilepsie. *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova*. Chișinău, 21-23 octombrie, 2020.

Declarația privind asumarea răspunderii

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

Duca Victoria

Semnătura: _____

Data:

Declaration on accountability

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

Duca Victoria

Signature: _____

Date:

Déclaration sur la responsabilité

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

Duca Victoria

Signature: _____

CURRICULUM VITAE

INFORMAȚII PERSONALE

Victoria Duca



+ 373 69 115829

neurov@yahoo.com

Data și locul nașterii:

29.07.1965.

CETĂȚENIA

Republica Moldova, România.

STUDII

IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

15.12.2015 – 15.12.2020.

Studii postuniversitare prin doctorantură, forma de învățământ cu frecvență redusă. Specialitatea 321.05 Neurologie clinică,

IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

15.11.1999 – 15.11. 2001.

Studii postuniversitare prin secundariat clinic la specialitatea neurogenetică. Specializare primară în neurologia la adulți. Neurologie generală. IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova. 1998, ianuarie – mai.

Facultatea de perfecționare a medicilor, specialitatea neurologie. Catedra de neurologie, neurochirurgie și genetică medicală, IP USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova. Baza clinică a Institutului de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului, Catedra de neuropediatric. 1997, septembrie – decembrie.

Specializare primară în neuropediatric.

Institutul de Stat de Medicină din Chișinău, Republica Moldova. 1988 – 1989.

Studii prin internatură în pediatrie și neonatologie, Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului,

Institutul de Stat de Medicină din Chișinău, Republica Moldova. 1982 – 1988.

Calificarea medic, profilul „Medicină”, specialitatea Pediatrie.

Diplomă de studii superioare.

STAGII

Salzburg Well Cornell Seminar in Neurology.

DFP ID 497734, 23/02/2014 – 08/03/2014.

ACTIVITATĂȚI PROFESIONALE

Salzburg Stiftung of the American Austrian Foundation Continuing Medical Education, Salzburg (Austria).

The 4th Baltic Sea Summer School on Epilepsy.
06/06/2010–11/06/2010.

International League Against Epilepsy.
Mentor: Prof. Peter Wolf & Jytte Wolf Foundation for Epilepsy,
Granavollen (Norvegia).

Curs stagiar în electroencefalografia clinică.
Electroencefalografie clinică și neurofiziologie.
Mentor: L. I. Novicova. Mai, 2005.
Chișinău, Republica Moldova.

IMSP Spitalul de Stat, Chișinău, Republica Moldova.
18.06.2014 – prezent.
Medic neurolog. Șef secție neurologie.

IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Chișinău, Republica Moldova.
15.12.2015-15.12.2020.
Studii postuniversitare prin doctoratură, forma de învățământ cu frecvență redusă. Specialitatea 321.05 Neurologie clinică.

Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Urgentă. Secția Boli cerebrovasculare.
2010 – 2014 Șef secție.
2005 – 2010 Neurolog-ordinator.

Catedra de neurologie, neurochirurgie și genetica medicală,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova. Laboratorul științific de genetica medicală.

2001 – 2005 Trezorier al Moldavian League Against Epilepsy.

IMSP Spitalul Clinic Municipal, or. Bălți.
1989 – 1994 Medic neonatolog.

PARTICIPĂRI LA FORURI ȘTIINȚIFICE NAȚIONALE ȘI INTERNAȚIO- NALE

Congresul consacrat Aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.
20-23 octombrie, 2020.

7th International medical congress for students and young doctors MedEspera,
Chișinău, Republica Moldova.
Mai, 2018

4th Congress of the European Academy of Neurology held in Lisbon, Portugal,
16-19 June 2018.

13th European Congress on Epileptology, Vienna, Austria.
26th – 30th August, 2018.

Zilele Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și
Conferința științifică anuală, Chișinău, Republica Moldova.
15-19 octombrie 2018.
16-20 octombrie 2017.

The 3rd Congress of the European Academy of Neurology, held in Amsterdam,
Netherlands.
June 24-27, 2017.

The 6th Congress of Neurology and Neurosurgery in the Republic of Moldova
and 1st EAN day.
02-05 october, 2017.

6th European Teaching Course on Neurorehabilitation.
Curs de formare continuă. Cluj-Napoca, România.
1-3 iunie, 2016.

Al XIII-lea Congres al Societății de Neurologie din România, București.
6–9 mai, 2015.

Teaching course on Movement Disorders.
Chișinău, Republic of Moldova.
28-29 november 2014.

Congresul European în Epilepsie, Rhodes (Grecia).
Liga Internațională de combatere a Epilepsiei.
01/07/2010–07/07/2010.

The 7th Congress of The Romanian Society of Neurology.
Sinaia, România.
May 13th – 16th, 2009.

The 28th International Epilepsy Congress Budapest, Hungary.
June 28th – July 2nd 2009.

Congresul European în Epileptologie, Berlin (Germania).
The Commission on European Affairs of the League Against Epilepsy
21/09/2008–25/09/2008.

First EUREPA Teaching course and Vth National Conference in Epileptology.
Mai, 2003

PREMII,
MENȚIUNI,
DISTINCȚII,
TITLURI
ONORIFICE
ETC.

Certificat de înregistrare a obiectelor ocrotite de dreptul de autor și drepturilor
conexe (AGEPI). 18 iulie 2007 - nr. 1.
Certificat de inovator 2023 – nr. 4.

**APARTENENȚA
LA ASOCIAȚII
ȘTIINȚIFICE
NAȚIONALE,
INTERNAȚIO-
NALE**

2005 - prezent – membru al Societății Europene de Neurologie.
2001 - prezent – membru ILAE (Liga Internațională de Combatere a Epilepsiei), Moldavian League Against Epilepsy.
2000 - prezent – membru al Societății de Neurologie din Republica Moldova.

**COMPETENȚE
PERSONALE**

Limba(i)
maternă(e)

Română.

Alte limbi străine
cunoscute

ÎNȚELEGERE

VORBIRE

SCRIERE

Ascultare

Citire

Participare la
conversație

Discurs
oral

engleză

A2

A2

B1

B1

B1

rusă

C2

C2

C2

C1

C1

Niveluri: A1 și A2: utilizator elementar; B1 și B2: utilizator independent;
C1 și C2: utilizator experimentat.

**COMPETENȚE
ȘI APTITUDINI
PC**

MS Windows

MS Office applications: Word, Excel, Power Point.