

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”**

Cu titlu de manuscris

C.Z.U.: 616.853-039.13-073.97(043.2)

CHIOSA VITALIE

**ROLUL TELEMETRIEI
VIDEO-ELECTROENCEFALOGRAFICE ÎN DIAGNOSTICUL
EPILEPSIEI CU CRIZE EPILEPTICE NOCTURNE**

321.05 – NEUROLOGIE CLINICĂ

Teză de doctor în științe medicale

Conducător științific:

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

Autor:

CHIȘINĂU, 2019

© Chiosa Vitalie, 2019

CUPRINS

ADNOTARE	5
LISTA TABELELOR	8
LISTA FIGURILOR	11
LISTA ABREVIERILOR	14
INTRODUCERE	15
1. VIZIUNEA COMPLEXĂ PRIVIND EPILEPSIA ȘI EPILEPSIA CU CRIZE EPILEPTICE NOCTURNE	22
1.1 Definiție, clasificare, date istorice și date generale epidemiologice	22
1.2 Epilepsia și somnul.....	26
1.3 Epilepsia cu crize epileptice nocturne – aspecte contemporane și evoluția terminologică	34
1.4 Epilepsia, interacțiunile cu somnul și epilepsia cu crize epileptice nocturne – generalități...	45
2. MATERIALE ȘI METODE	47
2.1 Caracteristica generală a studiului.....	47
2.2 Metodologia cercetării.....	49
2.3 Metodele de analiză statistică utilizate	55
3. DETERMINAREA VALORII DIAGNOSTICE A TELEMETRIEI VIDEO-EEG ÎN DIAGNOSTICUL EPILEPSIEI CU CRIZE EPILEPTICE NOCTURNE	56
3.1 Date medico-demografice ale pacienților din grupurile de studiu	56
3.2 Determinarea valorii diagnostice a telemetriei video-EEG în comparație cu video-EEG standard.....	62
3.3 Concluzii la capitolul 3.....	68
4. CARACTERISTICA CLINICO-NEUROFIZIOLOGICĂ A PACIENȚILOR DIN GRUPURILE DE STUDIU	70
4.1 Caracteristica neurofiziologică a pacienților – nivel de certitudine martor	70
4.2 Caracteristica clinică a pacienților cu crize epileptice hiperkinetice.....	82
4.3 Concluzii la capitolul 4.....	100
5. CARACTERISTICA NEUROIMAGISTICĂ A PACIENȚILOR DIN GRUPURILE DE STUDIU	103
5.1 Date neuroimagistice generale	103
5.2 Ariile corticale și volumetria corticală	108
5.3 Concluzii la capitolul 5.....	114

6. ANALIZA COMPARATIVĂ A DATELOR GENERALE, CLINICE, NEURO-FIZIOLOGICE ȘI NEURO-IMAGISTICE	116
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI	127
BIBLIOGRAFIE	130
ANEXE.....	147
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	171
CURRICULUM VITAE	172

ADNOTARE

CHIOSA Vitalie, “Rolul telemetriei video-EEG în diagnosticul epilepsiei cu crize epileptice nocturne”, teza de doctor în științe medicale, Chișinău, 2019.

Lucrarea este expusă pe 173 pagini de text electronic, 129 pagini de text de bază, și include: introducerea, 6 capitole, concluzii și recomandări practice, indicele bibliografic cu 223 surse literare. Teza este ilustrată cu 49 tabele, 52 figuri, 6 anexe. Rezultatele obținute au fost redactate în 37 publicații științifice, 4 certificate de inovator și 1 brevet de invenție.

Cuvinte-cheie: epilepsie, crize epileptice nocturne, telemetrie video-EEG.

Domeniu de studiu: neurologie clinică.

Scopul studiului: Evaluarea telemetriei video-EEG ca metodă de diagnostic a epilepsiei cu crize epileptice nocturne pentru optimizarea conduitei de diagnostic și tratament al pacienților cu această patologie.

Obiectivele studiului: 1. Determinarea valorii diagnostice a telemetriei video-EEG în diagnosticul epilepsiei cu crize epileptice nocturne. 2. Identificarea morfologiei modificărilor EEG, înregistrate prin telemetrie video-EEG și prin video-EEG standard la pacienții cu crize epileptice nocturne, în comparație cu pacienții cu crize epileptice diurne și mixte. 3. Evaluarea cantitativă și calitativă a modificărilor EEG la pacienții cu crize epileptice nocturne, diurne și mixte. 4. Aprecierea particularităților polimorfismului clinic în cadrul epilepsiei cu crize epileptice nocturne. 5. Elucidarea modificărilor neuroimaging, inclusiv a grosimii și ariilor corticale la pacienții cu crize epileptice nocturne, diurne și mixte.

Noutatea și originalitatea științifică: A fost evaluată telemetria video-EEG într-un studiu analitic clinic observațional, la pacienții cu crize epileptice. O inițiativă de premieră a fost evaluarea telemetriei video-EEG în comparație cu metoda video-EEG standard (de rutină), la pacienții cu crize epileptice nocturne, diurne și mixte.

Problema științifică importantă soluționată în teză: În studiu au fost evaluate și analizate particularitățile clinico-neurofiziologice ale epilepsiei crize epileptice nocturne, și demonstrată valoarea diagnostică a telemetriei video-EEG.

Semnificația teoretică și valoarea aplicativă a lucrării: Rezultatele studiului au argumentat utilitatea și valoarea diagnostică a telemetriei video-EEG în diagnosticul epilepsiei cu crize epileptice nocturne, diurne și mixte în comparație cu video-EEG standard.

Implementarea rezultatelor: Rezultatele cercetării au fost implementate și valorificate în procesul de studiu la catedra neurologie 2 și în Laboratorul de Neurobiologie și Genetică Medicală ale USMF „N. Testemițanu”, cât și în secția de epileptologie și Centrul Național de Epileptologie a Institutului de Medicină Urgentă.

АННОТАЦИЯ

КИОСА Виталий, «Роль видео-ЭЭГ телеметрии в диагностике эпилепсий с ночными эпилептическими приступами», диссертация на соискание научной степени доктора медицинских наук, Кишинэу, 2019.

Работа представлена на 173 электронного текста, 129 страницах основного текста, состоит из введения, 6 глав, выводов и практических рекомендаций, библиографии, включающей 223 источника, 6 приложений, иллюстрирована 49 таблицами и 52 рисунками. Полученные результаты были опубликованы в 37 научных работах, 4 новаторских сертификатах и 1 патенте на изобретение.

Ключевые слова: эпилепсия, ночные эпилептические приступы, видео-ЭЭГ телеметрия.

Область исследования: клиническая неврология.

Цель исследования: Оценка видео-ЭЭГ телеметрии как метод диагностики эпилепсии с ночными эпилептическими приступами, для оптимизации диагностики и лечения пациентов с данной патологией.

Задачи исследования: 1. Оценка диагностической ценности видео-ЭЭГ телеметрии в диагностике эпилепсии с ночными эпилептическими приступами. 2. Определение морфологии изменений ЭЭГ, зарегистрированных во время видео-ЭЭГ телеметрии и стандартной видео-ЭЭГ у пациентов с ночными эпилептическими приступами, по сравнению с пациентами с дневными и смешанными эпилептическими приступами. 3. Количественная и качественная оценка изменений ЭЭГ у пациентов с ночными, дневными и смешанными эпилептическими приступами. 4. Оценка особенностей клинического полиморфизма при эпилепсии с ночными эпилептическими приступами. 5. Определение нейро-радиологических изменений, в том числе толщины коры и площадей коры у пациентов с ночными, дневными и смешанными эпилептическими приступами.

Научная новизна: Видео-ЭЭГ телеметрия была оценена в клинико-аналитическом обсервационном исследовании пациентов с эпилептическими приступами. Новой инициативой была оценка видео-ЭЭГ телеметрии по сравнению со стандартным (рутинным) методом видео-ЭЭГ у пациентов с ночными, дневными и смешанными эпилептическими приступами.

Научная проблема, решенная в рамках исследования: В работе оценивались и анализировались клинические и нейрофизиологические особенности эпилепсии с ночными эпилептическими приступами и определена диагностическая значимость видео-ЭЭГ телеметрии.

Теоретическая и прикладная значимость работы: Результаты исследования подтвердили пользу и диагностическую ценность видео-ЭЭГ телеметрии в диагностике эпилепсии с ночными, дневными и смешанными эпилептическими приступами, в сравнении со стандартной видео-ЭЭГ.

Внедрение в практику: Результаты исследования были внедрены и используются в учебном процессе на кафедре неврологии 2 и в Лаборатории Нейробиологии и Медицинской Генетики Государственного Медицинского Университета «Н.А.Тестемицану», а также в повседневной практике в отделении эпилептологии и в Центре Эпилептологии Института Ургентной Медицины.

SUMMARY

CHIOSA Vitalie, "The role of video-EEG telemetry in the diagnosis of epilepsy with nocturnal epileptic seizures", PhD thesis in Medical Sciences, Chisinau, 2019.

The thesis is exposed on 173 electronic text pages, 129 basic text pages, and includes: introduction, 6 chapters, conclusions and practical recommendations, bibliography with 223 literary sources. The thesis is illustrated with 49 tables, 52 figures, 6 annexes. The obtained results were published in 37 scientific works, 4 innovator certificates and 1 patent of invention.

Key words: epilepsy, nocturnal epileptic seizures, video-EEG telemetry.

Domain of research: clinical neurology.

Aim of study: Evaluation of video-EEG telemetry as a method of diagnosis of epilepsy with nocturnal epileptic seizures in order to optimize diagnostic behavior and treatment of patients with this pathology.

Study objectives: 1. Determination of the video-EEG telemetry diagnostic value in diagnosis of epilepsy with nocturnal epileptic seizures. 2. Identification of the morphology and EEG changes recorded by video-EEG telemetry and standard video-EEG in patients with epilepsy with nocturnal epileptic seizures as compared to patients with diurnal and mixed epileptic seizures. 3. Quantitative and qualitative evaluation of EEG changes in patients with nocturnal, diurnal and mixed seizures. 4. Assessing of the peculiarities of clinical polymorphism in epilepsy with nocturnal epileptic seizures. 5. Elucidation of neuroimaging changes, including cortical thickness and cortical areas in patients with nocturnal, diurnal and mixed seizures.

The scientific novelty and originality: Video-EEG telemetry has been evaluated in a clinical analytical observational study in patients with epileptic seizures. A first-time initiative was the evaluation of video-EEG telemetry as compared to the standard (routine) video-EEG method in patients with nocturnal, diurnal and mixed epileptic seizures.

The important scientific problem solved in the thesis: The clinical and neurophysiological peculiarities of epilepsy with nocturnal epileptic seizures and the diagnostic value of video-EEG telemetry.

The theoretical and practical importance: The results of the study argued the utility and diagnostic value of video-EEG telemetry in the diagnosis of epilepsy with nocturnal seizures compared to standard video-EEG and epilepsies with diurnal and mixed epileptic seizures.

Practical implementation: The results of the study were implemented and valued in the neurology 2 department, in the Neurobiology and Medical Genetics Laboratory of USMF "N. Testemitanu", in the epileptology department and the National Center for Epileptology of the Institute of Emergency Medicine.

LISTA TABELELOR

Tabelul 1.1	Asocierea somnului cu propagarea crizelor epileptice (Kataria, 2016)	p. 31
Tabelul 2.1	Caracteristica generală a pacienților din lotul de studiu (n = 315)	p. 49
Tabelul 3.1	Caracteristica generală a pacienților din grupurile cercetate (n=315)	p. 57
Tabelul 3.2	Repartizarea pacienților în grupurile de studiu în funcție de gen	p. 150
Tabelul 3.3	Repartizarea pacienților în grupurile de studiu în funcție de mediul de reședință	p. 150
Tabelul 3.4	Caracteristica generală a pacienților din grupurile de studiu în funcție de starea familială (pacienți cu vârsta ≥ 18 ani)	p. 150
Tabelul 3.5	Caracteristica generală a pacienților din grupurile de studiu în funcție de studiile efectuate sau obținute la momentul adresării	p. 150
Tabelul 3.6	Caracteristica generală a pacienților din grupurile de studiu în funcție de capacitatea de muncă și ocupație	p. 151
Tabelul 3.7	Caracteristica generală a pacienților din grupurile de studiu în funcție de tipul activității (fizică sau intelectuală)	p. 151
Tabelul 3.8	Valoarea diagnostică a telemetriei video-EEG la pacienții din grupurile cu crize epileptice nocturne, diurne și mixte, în funcție de rezultatele real pozitive și real negative ale metodei	p. 151
Tabelul 3.9	Tipul de modificări patologice ale traseului EEG interictal în funcție de rezultatele investigațiilor prin telemetrie video-EEG (real pozitive sau real negative), pacienți din grupul cu crize epileptice nocturne	p. 152
Tabelul 3.10	Tipul de modificări patologice ale traseului EEG interictal în funcție de rezultatele investigațiilor prin telemetrie video-EEG (real pozitive sau real negative), pacienți din lotul general	p. 152
Tabelul 3.11	Modificări ale traseului EEG în funcție de localizare și rezultatele investigațiilor prin telemetrie video-EEG (real pozitive sau real negative), pacienți din grupul cu crize epileptice nocturne	p. 152
Tabelul 3.12	Modificări ale traseului EEG în funcție de localizare și rezultatele investigațiilor prin telemetrie video-EEG (real pozitive sau real negative), pacienți din lotul general	p. 153
Tabelul 4.1	Date anamnestic-demografice ale pacienților la care s-au înregistrat crize epileptice hiperkinetice	p. 92
Tabelul 4.2	Date descriptive generale ale pacienților la care au fost înregistrate crize epileptice hiperkinetice	p. 92
Tabelul 4.3	Date descriptive clinice (obiective și subiective) ictale	p. 93
Tabelul 4.4	Date descriptive electrofiziologice interictale/ictale și date neuro-imagistice	p. 94
Tabelul 4.5	Modificările EEG calitative la pacienții din grupurile de studiu cu crize epileptice nocturne, diurne și mixte, inclusiv care administrau tratament AE la momentul efectuării telemetriei video-EEG	p. 153
Tabelul 4.6	Modificările EEG calitative la pacienții din grupurile de studiu cu crize epileptice nocturne, diurne și mixte, care nu administrau tratament AE la momentul efectuării telemetriei video-EEG	p. 153

Tabelul 4.7	Modificările EEG cantitative la pacienții din grupurile de studiu care administrau tratament AE la momentul efectuării telemetriei video-EEG	p. 154
Tabelul 4.8	Modificările EEG cantitative la pacienții din grupurile de studiu care nu administrau tratament AE la momentul efectuării telemetriei video-EEG	p. 154
Tabelul 4.9	Localizarea modificărilor EEG, la pacienții din grupurile de studiu, la care a fost efectuat telemetria video-EEG și care administrau tratament AE	p. 154
Tabelul 4.10	Localizarea modificărilor EEG, la pacienții din grupurile de studiu, la care a fost efectuat telemetria video-EEG și care nu administrau tratament AE	p. 155
Tabelul 4.11	Modificările patologice calitative ale traseului EEG interictal în funcție de durata bolii	p. 155
Tabelul 4.12	Modificările patologice ale traseului EEG interictal în funcție de localizare și durata bolii	p. 155
Tabelul 4.13	Caracteristica generală a modificărilor patologice calitative ale traseului EEG interictal în funcție de vârsta de admitere la telemetria video-EEG	p. 156
Tabelul 4.14	Modificările patologice calitative ale traseului EEG interictal în funcție de sexul pacientului	p. 156
Tabelul 4.15	Analiza comparativă a pacienților în grupurile de studiu în funcție de diagnosticul de trimitere la telemetria video-EEG	p. 156
Tabelul 4.16	Repartizarea pacienților în grupurile de studiu în funcție de dextralitate	p. 156
Tabelul 4.17	Repartizarea pacienților în grupurile de studiu în funcție de circumstanțele dezvoltării crizei epileptice (provocată sau neprovocată)	p. 157
Tabelul 4.18	Caracteristica generală a pacienților din grupurile de studiu în funcție de tipul crizelor epileptice suportate	p. 157
Tabelul 4.19	Caracteristica generală a pacienților din grupurile de studiu în funcție de tipul crizelor epileptice suportate (telemetria video-EEG efectuată până la administrarea tratamentului AE)	p. 157
Tabelul 4.20	Caracteristica generală a pacienților din grupurile de studiu în funcție de frecvența crizelor până la efectuarea telemetriei video-EEG, inclusiv pacienții care administrau tratament AE	p. 157
Tabelul 4.21	Caracteristica generală a pacienților din grupurile de studiu în funcție de frecvența crizelor epileptice până la efectuarea telemetriei video-EEG, și care la momentul efectuării investigației nu administrau tratament AE	p. 158
Tabelul 4.22	Analiza comparativă a vârstei de debut a crizelor epileptice la pacienții din grupurile de studiu	p. 158

Tabelul 4.23	Caracteristica generală a pacienților din grupurile de studiu în funcție de vârsta la care s-au adresat după ajutor medical și au fost admiși la telemetria video-EEG	p. 158
Tabelul 4.24	Caracteristica generală a pacienților din grupurile de studiu în funcție de posibili factori etiologici și de risc	p. 158
Tabelul 4.25	Caracteristica generală a pacienților din grupurile de studiu în funcție de înregistrarea crizelor epileptice	p. 159
Tabelul 5.1	Modificările structurale evidențiate prin examenul neuroimagic (RMN 3 și 1,5T) la pacienții din grupurile de studiu	p. 104
Tabelul 5.2	Ariile și volumele corticale în clustere arii de suprafață (mm ²) și coordonatele Talairach (Tal) la pacienții din grupul cu CEN vs. CED (valori p -log(10))	p. 109
Tabelul 5.3	Ariile și volumele corticale în clustere arii de suprafață (mm ²) și coordonatele Talairach (Tal) la pacienții din grupul cu CEN vs. SS (valori p -log(10))	p. 110
Tabelul 5.4	Ariile și volumele corticale în clustere arii de suprafață (mm ²) și coordonatele Talairach (Tal) la pacienții din grupul cu CED vs. SS (valori p -log(10))	p. 112
Tabelul 5.5	Datele volumetrice ale substanței cenușii subcorticale la pacienții din grupurile cu CEN, CED și SS	p. 113
Tabelul 5.6	Modificări neuroimagistice (RMN 3 și 1,5T) la pacienții din grupurile de studiu, cu crize epileptice nocturne, diurne și mixte (absența și prezența modificărilor structurale)	p. 159
Tabelul 5.7	Rata modificărilor structurale determinate cu ajutorul RMN cerebrale 3 și 1,5T în funcție de vârsta de debut	p. 159
Tabelul 5.8	Rata modificărilor structurale determinate cu ajutorul RMN cerebrale 3 și 1,5T în funcție de frecvența crizelor epileptice suportate	p. 159
Tabelul 5.9	Rata modificărilor structurale determinate cu ajutorul RMN cerebrale 3 și 1,5T în funcție de rezultatele real pozitive sau real negative ale telemetriei video-EEG	p. 160
Tabelul 5.10	Rata modificărilor structurale determinate cu ajutorul RMN cerebrale 3 și 1,5T în funcție de tipul crizei epileptice	p. 160

LISTA FIGURILOR

Figura 1.1	Clasificarea ILAE 2017 ale crizelor epileptice, versiunea de bază	p. 23
Figura 1.2	Proporția crizelor epileptice în funcție de starea de veghe și fazele somnului	p. 29
Figura 2.1	Designul studiului	p. 51
Figura 2.2	Schema analizei datelor imagistice	p. 54
Figura 3.1	Structura generală a lotului de studiu (n=315)	p. 56
Figura 3.2	Caracteristica pacienților din grupurile de studiu în funcție de starea familială, pacienți cu vârstă ≥ 18 ani	p. 58
Figura 3.3	Caracteristica pacienților în funcție de studiile efectuate	p. 59
Figura 3.4	Caracteristica generală a pacienților din grupurile de studiu în funcție de capacitatea de muncă și ocupație	p. 60
Figura 3.5	Caracteristica generală a pacienților din grupurile de studiu în funcție de tipul activității (fizică sau intelectuală)	p. 61
Figura 3.6	Valoarea diagnostică a telemetriei video-EEG în funcție de grupurile de studiu	p. 63
Figura 3.7	Valoarea diagnostică a telemetriei video-EEG în funcție de tipul crizei epileptice suportate (nivel de certitudine de martor)	p. 64
Figura 3.8	Tipul de modificări patologice ale traseului EEG interictal în funcție de rezultatele investigațiilor prin telemetrie video-EEG (real pozitive sau real negative), pacienți din grupul cu crize epileptice nocturne	p. 65
Figura 3.9	Tipul de modificări patologice ale traseului EEG interictal în funcție de rezultatele investigațiilor prin telemetrie video-EEG (real pozitive sau real negative), pacienți din lotul general	p. 66
Figura 3.10	Modificările traseului EEG în funcție de localizare și rezultatele telemetriei video-EEG (real pozitive sau real negative), în lotul de pacienți cu crize epileptice nocturne	p. 67
Figura 3.11	Modificări ale traseului EEG în funcție de localizare și rezultatele telemetriei video-EEG (real pozitive sau real negative), în lotul general de pacienți	p. 68
Figura 4.1	Modificările EEG calitative la pacienții din grupurile de studiu, inclusiv care administrau tratament AE la momentul efectuării telemetriei video-EEG	p. 70
Figura 4.2	Modificările EEG calitative la pacienții din grupurile de studiu, care nu administrau tratament AE la momentul efectuării telemetriei video-EEG	p. 72
Figura 4.3	Modificările EEG cantitative la pacienții din grupurile de studiu care administrau tratament AE la momentul efectuării telemetriei video-EEG	p. 74
Figura 4.4	Modificările EEG cantitative la pacienții din grupurile de studiu care nu administrau tratament AE la momentul efectuării telemetriei video-EEG	p. 75
Figura 4.5	Localizarea modificărilor EEG, la pacienții din grupurile de studiu, la care a fost efectuat telemetria video-EEG și care administrau tratament AE	p. 76

Figura 4.6	Localizarea modificărilor EEG, la pacienții din grupurile de studiu, la care a fost efectuată telemetria video-EEG și care nu administrau tratament AE	p. 77
Figura 4.7	Modificările patologice calitative ale traseului EEG interictal în funcție de durata bolii	p. 78
Figura 4.8	Modificările patologice ale traseului EEG interictal în funcție de localizare și durata bolii	p. 79
Figura 4.9	Modificările patologice calitative ale traseului EEG interictal în funcție de vârsta de admitere la telemetria video-EEG	p. 80
Figura 4.10	Modificările patologice calitative ale traseului EEG interictal în funcție de sexul pacientului	p. 81
Figura 4.11	Analiza comparativă a pacienților în grupurile de studiu în funcție de diagnosticul de trimitere la telemetria video-EEG	p. 82
Figura 4.12	Distribuția pacienților în grupurile de studiu în funcție de dextralitate	p. 83
Figura 4.13	Repartizarea pacienților în grupurile de studiu în funcție de circumstanțele crizei epileptice (provocată/neprovocată)	p. 84
Figura 4.14	Repartizarea pacienților în grupurile de studiu în funcție de tipul crizelor epileptice suportate și administrarea tratamentului AE	p. 85
Figura 4.15	Rezultatele analizei frecvenței crizelor epileptice în grupurile de studiu, în funcție de administrarea tratamentului AE	p. 86
Figura 4.16	Analiza comparativă a pacienților în funcție de vârsta de debut	p. 87
Figura 4.17	Analiza comparativă a pacienților în funcție de vârsta la adresare	p. 89
Figura 4.18	Analiza comparativă a grupurilor de studiu în funcție de factorii etiologici și de risc presupuși	p. 90
Figura 4.19	Rata pacienților la care au fost înregistrate crize epileptice, repartizați pe grupuri	p. 91
Figura 4.20	Evoluția manifestărilor clinice a CEH de tip I (pacient nr. 1)	p. 95
Figura 4.21	Rezultatele RMN cerebrale (pacient nr. 1)	p. 95
Figura 4.22	Evoluția manifestărilor clinice a CEH tip I (pacient nr. 2)	p. 96
Figura 4.23	Rezultatele RMN cerebrale (pacient nr. 2)	p. 97
Figura 4.24	Evoluția manifestărilor clinice a CEH tip II (pacient nr. 9)	p. 97
Figura 4.25	Rezultatele RMN cerebrale (pacient nr. 9)	p. 98
Figura 4.26	Rezultatele poligrafiei cardio-respiratorii	p. 99
Figura 4.27	Diagrama distribuției saturației cu oxigen (SpO ₂) în timpul poligrafiei cardio-respiratorii	p. 99
Figura 4.28	Diagrama variației SpO ₂ pe parcursul nopții	p. 100
Figura 5.1	Modificările neuroimagistice (RMN 3 și 1,5T) la pacienții cu crize epileptice nocturne, diurne și mixte (absența și prezența modificărilor structurale)	p. 104
Figura 5.2	Rata modificărilor structurale, determinate cu ajutorul RMN cerebrale 3 și 1,5T, în funcție de vârsta la debutul bolii	p. 105
Figura 5.3	Rata modificărilor structurale, determinate cu ajutorul RMN cerebrale 3 și 1,5T, în funcție de frecvența crizelor epileptice suportate	p. 106

Figura 5.4	Rata modificărilor structurale, determinate cu ajutorul RMN cerebrale 3 și 1,5T, în funcție de rezultatele real pozitive sau real negative ale telemetriei video-EEG	p. 107
Figura 5.5	Rata modificărilor structurale determinate cu ajutorul RMN cerebrale 3 și 1,5T, în funcție de tipul crizei epileptice	p. 107
Figura 5.6	Harta regiunilor corticale pentru comparare. Diferențe semnificative în aria corticală (A) și volumul cortical (B) la pacienții cu CEN și CED. Etichetele grupate din emisferele dreaptă (ED) și stângă (ES) au fost semnificative după corecția pentru comparațiile multiple, folosind permutarea Monte Carlo la un prag statistic $p < 0,05$ ($Z = 1,3$). Bara colorată reprezintă semnificația statistică a diferențelor menționate	p. 110
Figura 5.7	Harta regiunilor corticale pentru comparare. Diferențe în aria corticală (A) și volumul cortical (B) la pacienții cu CEN și SS. Clusterelor etichetate din emisferele dreaptă (ED) și stângă (ES) au fost semnificative după corecția pentru comparațiile multiple, folosind permutarea Monte Carlo la un prag statistic $p < 0,05$ ($Z = 1,3$). Bara colorată reprezintă semnificația statistică a diferențelor menționate	p. 111
Figura 5.8	Harta regiunilor corticale pentru comparare. Diferențele în aria corticală (A) și volumul cortical (B) la pacienții cu CED și SS. Clusterelor etichetate din emisferele dreaptă (ED) și stângă (ES) au fost semnificative după corecția pentru comparațiile multiple, folosind permutarea Monte Carlo la un prag statistic $p < 0,05$ ($Z = 1,3$). Bara colorată reprezintă semnificația statistică a diferențelor menționate	p. 113
Figura 5.9	Diferențele în volumele subcorticale în grupurile de pacienți cu CEN, CED și SS * $p < 0,05$	p. 114

LISTA ABREVIERILOR

AGT	analiza grafică teoretică
AE	antiepileptic, antiepileptice
AȘM	Academia de Științe a Moldovei
AVC	accident vascular cerebral
BPCO	bronhopneumopatie cronică obstructivă
CED	crize epileptice diurne
CEH	crize epileptice hiperkinetice/hipermotorii
CEM	crize epileptice mixte
CEN	crize epileptice nocturne
CSWS	Continuous Spike Wave of Sleep (spike-undă lentă continuu în somn)
DS	deviații standard
ECG	electrocardiografie, electrocardiogramă
EEG	electroencefalografie, electroencefalogramă
EMG	electromiografie, elecromiogramă
EOG	electrooculografie, electrooculogramă
ESES	Electric Status Epilepticus of Sleep (status epileptic electric în somn)
GABA	acid γ -aminobutiric
ILAE	Liga Internațională de Combatere a Epilepsiei
HIV	Human Immunodeficiency Virus (Virusul Imunodeficienței Umane)
M	mijloace
MAE	medicamente antiepileptice/medicație antiepileptică
MGL	model liniar general
NMDA	N-methyl-D-aspartate
nonREM	faza somnului lent (nonrapid eyes movements)
PCA	pattern ciclic alternant
RDI	regiuni de interes
REM	faza somnului rapid (rapid eyes movements)
RMN	rezonanță magnetică nucleară
SpO ₂	saturația cu oxigen
SS	subiecți sănătoși
SUDEP	moarte subită neașteptată în epilepsie (Sudden Unexpected Death in Epilepsy)
T	Tesla
TE	timp de ecou
TR	timp de repetare
SCN	nucleu suprahiamic

INTRODUCERE

“...deci, ne confruntăm cu cele două provocări: de a reduce stigmatizarea și de a forma capacitatea de a diagnostica corect și de a trata pacienții cu epilepsie la nivel mondial. Aceasta poate fi realizat...”

Dr. G. Harlem Brundtland

Actualitatea temei. În ultima perioadă au fost obținute succese semnificative în tratamentul epilepsiei, dar totuși această nosologie rămâne a fi cu o incidență și prevalență semnificativă [1], și un impact neuro-biologic, cognitiv, psihologic și social [2]. Stigmatizarea pacientului care suferă de epilepsie poate fi discutată din punct de vedere internalizat, interpersonal sau instituțional [3] și este importantă deoarece influențează considerabil calitatea vieții pacientului [4]. Diagnosticul corect și inițierea unui tratament adecvat sunt bazele și premisele succesului în ridicarea calității vieții pacienților prin obținerea unei libertăți de crize și reducerea ratei farmacorezistenței la acești pacienți.

Studiile internaționale subliniază că atât incidența cât și prevalența crizelor epileptice variază în funcție de țară și nu întotdeauna sunt direct sau invers proporționale cu nivelul economic sau de trai al țării respective. În conformitate cu studiul de meta-analiză al lui Fiest, incidența cumulativă anuală a epilepsiei a constituit 67,77 cazuri la 100000 populație (de la 46,54 cazuri în Islanda până la 189,96 cazuri în Ecuador) [1], prevalența fiind estimată în diferite studii, de la 7,6 cazuri la 1000 populație până la valori extreme de 75,3 cazuri la 1000 populație în Panama [1]. În SUA, a fost raportată o rată a prevalenței de la 10,8 la 11,5 cazuri la 1000 populație [5]. Efectuând calcule simple și luând în considerare că populația mondială constituie peste 7,8 miliarde de oameni, nu mai puțin de 75 milioane suferă de epilepsie, din care după datele diferitor studii, rata cazurilor farmacorezistente constituie de la 15 la 30% [6, 7]. Astfel, de la 11 la 22 milioane de persoane la nivel mondial continuă să suporte crize epileptice. Incidența crizelor epileptice și a epilepsiei depinde de vârstă și prezintă valori maxime în perioada de vârstă de până la un an cu descreștere ulterioară și o subsecventă după vârsta de 65 ani [8]. În conformitate cu datele din Protocolul Clinic Național “Epilepsia la adult”, prevalența epilepsiei în Republica Moldova a constituit 16 cazuri la 1000 locuitori în anul 2015 [9].

Cu toate că la baza stabilirii diagnosticului de epilepsie sunt anamnesticul și examinarea clinică minuțioasă, video-electroencefalografia (video-EEG) rămâne un instrument important de investigație. Video-EEG oferă dovezi de confirmare a crizelor epileptice și este util în stabilirea tipului de criză epileptică. Mai mult de atât, datele video-EEG sunt importante pentru determinarea focalizării activității epileptiforme și pot contribui în anumite circumstanțe la prognostic [10]. Crizele epileptice nocturne prezintă dificultăți de diagnostic și în special diagnostic diferențial cu alte evenimente paroxistice nocturne. Au fost efectuate diferite studii, ce au evaluat interacțiunile epilepsie-somn [11-13], și anume, somnul influențează gradul de exprimare a modificărilor interictale și respectiv și a frecvenței apariției crizelor epileptice la pacienții cu epilepsie. Deprivarea de somn facilitează modificările epileptiforme și apariția crizelor epileptice, ceea ce se folosește pe larg cu scop de diagnostic, efectuarea video-EEG după reducerea duratei somnului anterior investigației. În așa fel, crizele epileptice pot fi precipitate de somnul lent, și poate chiar modifica morfologia lor. Pe de altă parte, somnul, la pacienții care suferă de epilepsie, la fel este afectat: latența somnului crescută, somnul este fragmentat, cu treziri frecvente, crește indicele stadiilor I-II al somnului lent. Tratamentul antiepileptic (AE) își are rolul său în modificarea structurii somnului [13], diferite remedii AE influențând pozitiv sau negativ calitatea somnului.

De menționat că, în cercetările efectuate în domeniu s-au apreciat aspectele de diagnostic ale epilepsiei cu crize epileptice nocturne și mai puțin a fost elucidată telemetria video-EEG și monitorizarea video-EEG de lungă durată (telemetria video-EEG), lucrările efectuate reflectând doar utilitatea metodei în diagnosticul epilepsiei la general, de exemplu în lucrarea lui Browden [14] și Logar [15]. În urma analizei datelor afișate, nu au fost de regăsit cercetări holistice a utilizării telemetriei video-EEG pentru diagnosticul epilepsiei cu crize epileptice nocturne sau a analizei comparative a utilizării acestei metode pentru diagnosticul epilepsiei cu crize epileptice diurne și crize epileptice mixte. Reieșind din cele expuse mai sus, **scopul cercetării** a fost evaluarea telemetriei video-EEG ca metodă de diagnostic a epilepsiei cu crize epileptice nocturne pentru optimizarea conduitei de diagnostic și tratament ale pacienților cu această patologie.

Obiectivele cercetării. 1. Determinarea valorii diagnostice a telemetriei video-EEG în diagnosticul epilepsiei cu crize epileptice nocturne. 2. Identificarea morfologiei modificărilor EEG, înregistrate prin telemetrie video-EEG și prin video-EEG standard la pacienții cu crize epileptice nocturne, în comparație cu pacienții cu crize epileptice diurne și mixte. 3. Evaluarea cantitativă și calitativă a modificărilor EEG la pacienții cu crize epileptice nocturne, diurne și mixte. 4. Aprecierea particularităților polimorfismului clinic în cadrul epilepsiei cu crize epileptice

nocturne. 5. Elucidarea modificărilor neuroimagistice, inclusiv a grosimii și ariilor corticale la pacienții cu crize epileptice nocturne, diurne și mixte.

Ipoteza de cercetare. Telemetria EEG este utilă și posedă o valoare diagnostică înaltă în diagnosticul epilepsiei, în special al epilepsiei cu crize epileptice nocturne. Stabilirea precoce a diagnosticului permite de a reduce rata epilepsiei farmacorezistente la acești pacienți.

Sinteza metodologiei de cercetare și justificarea metodelor de cercetare alese. Ca metodologie de cercetare de bază a fost selectată telemetria video-EEG, recomandată de Federația Internațională de Neurofiziologie pentru diagnosticul epilepsiei [16]. Luând în considerare că, în epilepsia cu crize epileptice nocturne, crizele survin în exclusivitate în timpul somnului, și în marea lor majoritate în timpul somnului nocturn, am efectuat telemetria EEG în timpul somnului nocturn, iar ca terminologie și sinonime am utilizat noțiunile de “video-EEG monitoring nocturn”, “video-EEG de lungă durată”, în continuare “telemetrie video-EEG”. Fiecare investigație efectuată a inclus video-EEG standard (sau video-EEG de rutină), cu durata de 20-30 min și efectuarea probelor funcționale (deschiderea/închiderea ochilor, proba cu stimulare luminoasă intermitentă, proba cu hiperventilare), urmată de monitorizarea video-EEG de lungă durată a pacientului, pe parcursul nopții, cu înregistrarea eventuală a evenimentelor paroxistice și a traseului EEG, atât în stare de veghe, cât și în timpul somnului. Telemetria video-EEG a fost efectuată la trei grupuri de pacienți cu epilepsie: cu crize epileptice nocturne, diurne și mixte (atât în timpul zilei, cât și în timpul nopții). Astfel, efectuarea atât a video-EEG standard, cât și a telemetriei video-EEG la același pacient, a permis obținerea datelor omogene și veridice. Analiza ulterioară, clinico-neurofiziologică și neuroimagistică, a permis realizarea obiectivelor studiului, în special determinarea valorii diagnostice a telemetriei video-EEG în diagnosticul epilepsiei cu crize epileptice nocturne, în comparație cu epilepsia cu crize epileptice diurne și mixte. Un alt aspect a fost evidențierea particularităților clinice și neurofiziologice ale acestor forme de epilepsie, cât și determinarea modificărilor neuroimagistice, în particular grosimea și ariile corticale implicate în epileptogeneză la pacienții cu crize epileptice nocturne, diurne și mixte.

Problema științifică importantă soluționată în teză. În studiu au fost evaluate și analizate particularitățile clinico-neurofiziologice ale epilepsiei cu crize epileptice nocturne, și demonstrată valoarea diagnostică a telemetriei video-EEG.

Semnificația teoretică a lucrării. Prin evidențierea particularităților clinico-neurofiziologice ale epilepsiei cu crize epileptice nocturne și înregistrarea manifestărilor clinice ale acestor stări paroxistice, studiul a contribuit la formarea viziunii contemporane în abordarea complexă de diagnostic, algoritmul de evaluare și tratament al pacienților cu acest tip de epilepsie. În baza studiului a fost emisă ideea că, în identificarea crizelor epileptice nocturne în cadrul

epilepsiei legate de somn, rolul principal este ocupat de telemetria video-EEG, deoarece metoda permite de a vizualiza și obiectiviza manifestările clinice ictale, de a aprecia tipul evenimentului paroxistic, ceea ce are o importanță deosebită în practica medicală, permițând corectivele necesare în conduita medicală față de acești pacienți.

Valoarea aplicativă a lucrării. Rezultatele studiului au argumentat utilitatea și informativitatea telemetriei video-EEG în evaluarea pacienților cu diagnosticul presupus de epilepsie cu crize epileptice nocturne. Cunoașterea semiologiei crizelor epileptice, în particular ale celor nocturne, cât și a particularităților neurofiziologice, obiectivizate prin efectuarea telemetriei video-EEG facilitează stabilirea diagnosticului cu certitudine și inițierea tratamentului AE.

Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere:

1. identificarea particularităților clinico-neurofiziologice ale epilepsiei cu crize epileptice nocturne;
2. determinarea valorii diagnostice și importanței utilizării telemetriei video-EEG în diagnosticul epilepsiei cu crize epileptice nocturne;
3. importanța majoră și decisivă a telemetriei video-EEG în diagnosticul epilepsiei cu crize epileptice nocturne în comparație cu epilepsiile cu crize epileptice diurne și mixte;
4. crizele epileptice nocturne prezintă un polimorfism clinic variat;
5. crizele epileptice hiperkinetice în cadrul unuia și aceluiași pacient prezintă monomorfism clinic;
6. datele video sunt de importanță superioară în diagnosticul crizelor hiperkinetice în comparație cu datele EEG ictale și interictale.

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele studiului au fost apreciate ca având valoare științifică și implementate în practica cotidiană curativă a departamentului clinic de neurologie, STROKE și epileptologie, în Centrul Național de Epileptologie, precum și în activitatea didactică a catedrei neurologie 2 a IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova.

Aprobarea rezultatelor științifice. Rezultatele cercetării au fost raportate la 12 foruri științifice de nivel național și internațional:

- Cursul al VI-lea European în neuroreabilitare (Cluj, 2016);
- Conferința XXIV SRIE (București, 2016);
- Congresul XXIII Mondial al Neurologilor (Kyoto, Japonia, 2017);
- Simpozionul XV al neurologilor și neurochirurgilor Iași-Chișinău (Iași, 2017);
- Congresul VII Internațional al studenților și tinerilor medici “MedEspera” (Chișinău, 2018);

- Congresul IV de Radiologie și Imagistică Medicală din Moldova cu participare internațională (Chișinău, 2018);
- Cursul IV Est-European în Epileptologie (Cernigov, Ucraina, 2018);
- Congresul XIII-lea European în Epileptologie (Viena, Austria, 2018);
- Ediția a XXIV-a Expoziției Internaționale Specializate MoldMedizin & MoldDent, Conferința științifică în domeniul neurologie și neurochirurgiei (Chișinău, 2018);
- Forumul IX al Epileptologilor CSI „Epilepsia și stările paroxistice” (Rostov-pe-Don, Rusia, 2018);
- Congresul Internațional „Pregătim viitorul promovând excelența”, Universitatea „Apollonia” (Iași, România, 2019);
- Forumul X al Epileptologilor CSI „Epilepsia și stările paroxistice”, (Soci, Rusia, 2019).

Teza a fost discutată, și aprobată la ședința Catedrei neurologie 2, IP USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (proces verbal nr. 2 din 2 aprilie 2019) și Seminarul științific de profil 321 – Medicină generală, specialitățile 321.05 – Neurologie clinică, 321.21 – Neurochirurgie, 312.02 Neuroștiințe (inclusiv psihofiziologie) (proces verbal nr. 2 din 21.05.2019).

Publicații la tema tezei. Materialele studiului au fost reflectate în 37 publicații științifice, inclusiv 3 articole în reviste internaționale cu factor de impact, 6 articole în reviste internaționale recenzate, 4 articole în reviste naționale, 11 teze în lucrările conferințelor internaționale, 2 publicații de monoautor.

Cuvinte-cheie: epilepsie, crize epileptice nocturne, telemetrie video-EEG.

Sumarul compartimentelor tezei. Lucrarea este expusă pe 173 pagini de text electronic, 129 pagini text de bază și se compartimentează în: introducere, 6 capitole, concluzii generale și recomandări. Indicele bibliografic citează 223 de surse literare. Teza este ilustrată cu 49 tabele, 52 figuri, 6 anexe.

În **Capitolul 1** (Revista literaturii) sunt expuse datele actuale din literatura de specialitate în ceea ce privește abordarea diagnostică modernă a epilepsiei cu crize nocturne. Sunt prezentate definițiile contemporane aprobate de Liga Internațională de Combatere a Epilepsiei (ILAE), relatate datele epidemiologice generale ale epilepsiei cu crize epileptice nocturne și ipotezele etiopatogenetice; precum și istoricul cercetării epilepsiei cu crize epileptice nocturne. Au fost analizate publicațiile ce abordează subiectul manifestărilor clinice și impactul bolii asupra diverselor aspecte ale vieții pacienților. Au fost descrise datele din literatură ce țin de influența reciprocă și interacțiunile epilepsie-somn și a fost pus accentul pe viziunile contemporane în evaluarea

pacienților cu epilepsie cu crize epileptice nocturne și metodologia aplicării instrumentelor de evaluare a pacientului cu patologia dată.

În **Capitolul 2** (Materiale și metode de cercetare) este prezentată caracteristica generală a studiului și numărul de pacienți incluși în cercetare. De asemenea, sunt redate caracteristicile clinico-statutare ale pacienților din loturile de studiu. Este expusă metodologia cercetării conform design-ului studiului. Sunt prezentate criteriile de eligibilitate, categorisite datele pacienților și metodele de examinare realizate pe parcursul procesului de cercetare. Sunt descrise metodele clinice și instrumentale aplicate pentru evaluarea pacienților cu crize epileptice nocturne, incluși în studiu. Analiza statistică a materialului acumulat a fost realizată cu ajutorul tehnologiilor informaționale, utilizând programele Microsoft Excel, Epi-Info 3.5 și SPSS.

În **Capitolul 3** sunt prezentate, în figuri și tabele, rezultatele acumulate în cadrul cercetării efectuate, în particular sunt expuse datele medico-demografice ale pacienților din studiu, repartizați în grupurile de pacienți cu crize epileptice nocturne, diurne și mixte. În acest capitol a fost relatată la fel și caracteristica generală a pacienților din grupurile cercetate. Într-un subcapitol aparte sunt descrise datele valorii diagnostice a metodei de investigație prin telemetrie video-EEG în comparație cu video-EEG standard în funcție de grupurile de studiu, tipul crizei epileptice suportate, tipul modificărilor EEG determinate.

În **Capitolul 4** este efectuată o analiză comparativă a caracteristicilor clinice, neurofiziologice a pacienților cu crize epileptice nocturne și a pacienților cu crize epileptice diurne și mixte. Datele clinice sunt descrise în conformitate cu stabilirea diagnosticului la nivel de certitudine video-EEG documentat și nivel de certitudine martor. Datele neurofiziologice sunt expuse în conformitate cu caracteristicile calitative, cantitative și de localizare, la pacienții care administrau și care nu administrau tratament AE. Aceste date au fost determinate pentru pacienții din grupurile de studiu separat în funcție de sexul pacientului, vârsta de admitere la cercetare, durata bolii pacientului. Datele clinice au fost analizate și expuse în funcție de vârsta de debut a maladiei, vârsta de adresare a pacientului, diagnosticul de trimitere la telemetria video-EEG, dextralitate, circumstanțele apariției crizei epileptice, tipul crizei epileptice, frecvența crizelor epileptice și administrarea tratamentului AE, factorii etiologici și de risc presupuși. Au fost la fel prezentate tipurile de crize epileptice înregistrate în timpul telemetriei video-EEG în grupurile de pacienți cu crize epileptice nocturne, diurne și mixte. Detaliat au fost prezentate și descrise manifestările clinice și neurofiziologice (EEG) ictale ale crizelor epileptice hiperkinetice înregistrate la pacienții cu epilepsie nocturnă, în conformitate cu divizarea lor în crize epileptice hiperkinetice tip I și tip II. Datele clinice au fost completate cu descrierea cazurilor clinice ale

pacienților (în număr de 4), la care au fost înregistrate crize epileptice nocturne, inclusiv și un caz clinic pentru diagnostic diferențial.

În **Capitolul 5** este expusă caracteristica neuroimagistică a pacienților cu crize epileptice nocturne în comparație cu pacienții cu crize epileptice diurne și mixte. Au fost relatate modificările structurale determinate la pacienții din grupurile de studiu, cât și rata pacienților cu rezultate imagistice negative. Modificările structurale determinate au fost descrise în funcție de vârsta debutului maladiei, frecvența crizelor epileptice suportate, cât și tipul crizelor epileptice la acești pacienți. O inițiativă contemporană și de pionierat a fost determinarea ariilor corticale și volumelor corticale și subcorticale la cei mai reprezentativi pacienți cu crize epileptice hiperkinetice în comparație cu pacienții cu crize epileptice diurne și subiecții sănătoși, iar diferențele determinate ar putea fi fenomenul final al epileptogenezei la pacienții cu crize epileptice nocturne.

În **Capitolul 6** este prezentată sinteza rezultatelor cercetării, un compartiment de analiză, deliberări și confruntare a rezultatelor investigaționale proprii cu evidențele și opiniile expuse argumentat de literatura de specialitate cu referire la problema abordată.

1. VIZIUNEA COMPLEXĂ PRIVIND EPILEPSIA ȘI EPILEPSIA CU CRIZE EPILEPTICE NOCTURNE

1.1 Definiție, clasificare, date istorice și date generale epidemiologice

Epilepsia este o entitate nosologică deosebit de complexă, definiția căreia a suferit o serie de modificări pe parcursul ultimei perioade. Fiind recent apreciată ca o tulburare cerebrală caracterizată printr-o predispoziție persistentă de a genera crize epileptice și prin consecințe neurobiologice, cognitive, psihologice și sociale ale acestei condiții, ea necesită prezența a cel puțin a unei crize epileptice [2]. Actualmente, în conformitate cu definiția practică a ILAE [17], epilepsia este considerată o boală cerebrală ce întrunește unul din următoarele criterii: cel puțin două crize epileptice neprovocate (sau reflexe) ce se petrec aparte într-un interval de timp > 24 ore; criză epileptică neprovocată (sau reflexă) și o probabilitate de crize ulterioare similară riscului general de recurență (cel puțin 60%) după două crize neprovocate care se petrec în următorii 10 ani; diagnosticul unui sindrom epileptic.

Criza epileptică rămâne a fi considerată ca apariția tranzitorie a semnelor și/sau a simptomelor datorate activității neuronale anormale excesive sau sincrone în creier [2]. La fel și clasificarea crizelor epileptice și a epilepsiei au trecut printr-un șir de modificări. Conform clasificării din anul 1981, crizele epileptice erau concepute ca fiind generalizate și parțiale [18], iar cele parțiale divizate la rândul lor în parțial simple, parțial complexe și parțial simple sau complexe cu evoluție în secundar generalizate.

În anul 2010 a fost aprobată clasificarea crizelor epileptice și a epilepsiei [19], în conformitate cu care crizele generalizate au rămas fără schimbări, dar cele parțiale au devenit focale, descrise conform manifestărilor clinice (motorii, aura, discognitive, etc.). Ultima clasificare a crizelor epileptice și terminologia a fost adoptată de ILAE în anul 2017 (Figura 1) [20]. Motivele principale pentru revizuirea clasificării au fost: unele tipuri de crize epileptice, de exemplu, cele tonice sau spasmele epileptice, pot avea fie un debut focal sau generalizat; debutul incert atribuie crizele ca neclasificabile. Descrierile retrospective ale crizelor epileptice adesea nu specifică nivelul de conștiență și conștiența alterată. De asemenea, unii termeni nu au avut un nivel corespunzător de acceptabilitate și înțelegere, cum ar fi „parțiale”, „parțial simple”, „parțial complexe”, „discognitive”, „psihice”, iar unele tipuri importante de crize epileptice nu au fost incluse. Ca criteriu principal de diferențiere a fost apreciată manifestarea inițială sau tipul de debut al crizelor epileptice – focal versus generalizat. La rândul său, pentru crizele focale, criteriul de diferențiere este starea de conștiență (păstrată sau alterată), ce reprezintă un criteriu important al crizelor focale și suficient pentru diferențierea lor. Astfel, o criză epileptică focală cu conștiența

păstrată corespunde unei crize epileptice parțial simple, iar o criză epileptică focală cu alterarea conștienței – unei crize epileptice parțial complexe, în conformitate cu clasificarea ILAE 1981. Ulterior, o criză epileptică focală, cu conștiența păstrată sau alterată, poate fi caracterizată ca fiind cu semne motorii sau non-motorii la debut. Orice criză focală se poate finisa la orice nivel: la o criză cu „debut focal” sau „debut generalizat”, de exemplu criză epileptică focală senzorie cu conștiența păstrată, sau criză focală tonică cu conștiența păstrată; dar și la nivel de criză epileptică focală cu evoluție în bilateral tonico-clonice (criză epileptică parțială cu generalizare secundară, în conformitate cu clasificarea ILAE 1981).

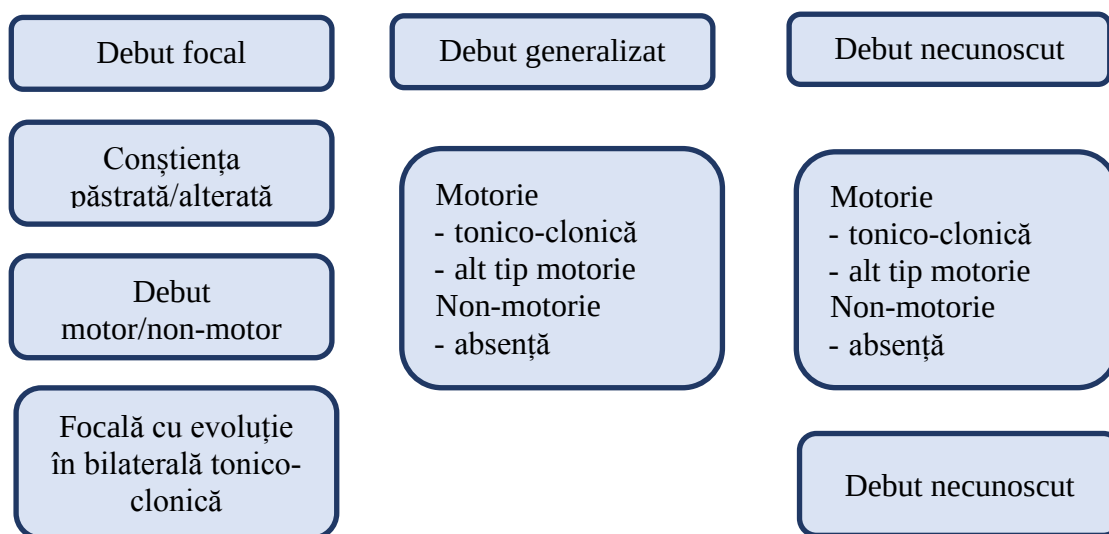


Fig. 1.1. Clasificarea ILAE 2017 ale crizelor epileptice, versiunea de bază [20]

Crizele epileptice generalizate au fost divizate în motorii și non-motorii, iar sub-divizarea ulterioară este similară cu cea a clasificării ILAE 1981, cu alăturarea crizelor epileptice mioclonic-atonice (în sindromul Dooze), mioclonic-tonico-clonice, absențelor epileptice, și crizelor epileptice tip absențe cu mioclonii palpebrale (în sindromul Jeavons).

Crizele epileptice cu debut necunoscut sunt specificate în cazul când debutul nu a fost observat și lipsesc date certe privind semnele și manifestările inițiale ale crizei epileptice, dar pot fi clasificate ulterior în focale sau generalizate, îndată ce se obțin date clinice de debut cu un înalt grad de încredere.

De asemenea, în noua clasificare au fost introduși termeni noi, ca: crize epileptice cu conștiența păstrată sau alterată; crize epileptice focale hiperkinetice, în trecut numite hipermotorii; crize epileptice focale autonome, automatisme, arest comportamental, cognitive, emoționale, senzoriale și focale cu evoluție în bilateral tonico-clonice. Iar crizele epileptice tonice, clonice,

mioclonice, atonice, spasmele epileptice pot fi atât generalizate, cât și focale, iar o serie de termeni și-au pierdut actualitatea în conformitate cu această clasificare, cum ar fi temenii de crize epileptice discognitive, parțial simple, parțial complexe, psihice și secundar generalizate [20].

Clasificarea epilepsiei, cu revizuirea ILAE din 1989 [21], includea epilepsia și sindroamele epileptice divizate în dependență de localizare (locale, focale, parțiale) și generalizate, iar în funcție de etiologie – în idiopatice, simptomatice și criptogene. Ulterior, în clasificarea nouă a epilepsiei, aprobată în anul 2010, aceste tipuri de epilepsii au fost redenumite în genetice, structural/metabolice și de cauză necunoscută. În aceeași versiune au fost enumerate și descrise sindroamele electro-clinice. După multiple deliberări, în anul 2017, a fost discutată, revizuită și aprobată ultima clasificare a epilepsiei [22]. În conformitate cu aceasta, stabilirea diagnosticului de epilepsie se efectuează la următoarele niveluri: tipul crizei (cu debut focal, generalizat sau necunoscut), tipul epilepsiei (focal, generalizat, combinat focal/generalizat și necunoscut) și sindromul epileptic. Ultimul se referă la un grup de caracteristici care includ tipul crizelor epileptice, datele anamnestice comune, modificările traseului EEG și datele neuro-imagistice. Este important de menționat că un sindrom epileptic nu are o corelare strânsă cu un factor etiologic, dar are ca obiectiv ghidarea managementului pacientului [22].

O provocare a fost decizia privind înlăturarea sau păstrarea termenului de ”epilepsie idiopatică generalizată”, ca într-un final, acest termen să fie atribuit unui grup de sindroame epileptice: epilepsia tip absență a copilăriei, epilepsia absență juvenilă, epilepsia mioclonică juvenilă și epilepsia cu crize tonico-clonice generalizate izolate. Epilepsiile focale autolimitate cu debut tipic în copilărie au inclus, în particular, epilepsia autolimitată cu spike-uri centro-temporale, epilepsia autolimitată occipitală cu debut precoce (sindromul Panayiotopoulos) și debut tardiv (sindromul Gastaut), epilepsia cu crize familiale infantile (sindromul Watanabe-Vigevano) [23]. Datorită apariției noilor cunoștințe în domeniu, a fost revizuită și completată clasificarea etiologică a epilepsiei. Corespunzător acestei grupări, au fost nominalizate epilepsiile structurale, genetice, infecțioase, metabolice, imune și de etiologie necunoscută [22].

Conceptul de epilepsia de etiologie structurală este bazat pe faptul că anormalitățile vizibile la neuro-imagistică, care sunt cu un risc crescut de a fi asociate cu crize epileptice și sunt în corelare cu particularitățile electrofiziologice. Modificările structurale pot fi dobândite (AVC, traumatism) sau genetice (polimicrogirie, scleroză tuberoasă). Epilepsia de etiologie genetică este presupusă ca rezultat al unei mutații genetice în care crizele epileptice sunt manifestarea de bază. Implicarea genetică poate fi presupusă în baza datelor anamnestice familiale, în baza datelor clinice caracteristice unui sindrom epileptic demonstrat ca fiind de origine genetică și în baza determinării unei mutații genetice la acest pacient, însă etiologia genetică nu exclude și contribuția factorilor

de mediu. De origine infecțioasă este considerată epilepsia în cazul când infecția este cauza directă a crizelor epileptice. Ca exemplu sunt meningita sau encefalita provocate de neurocisticercoză, malarie, tuberculoză, HIV, toxoplasmoza cerebrală, infecțiile cu herpes virus, citomegalovirus ș.a. Aceste infecții corelează cu modificări cerebrale și necesită tratament specific [24]. Epilepsia de etiologie infecțioasă poate să debuteze și peste o perioadă de timp după rezolvarea unei neuroinfecții. Epilepsia de etiologie metabolică este diagnosticată în cazul aprecierii unei interferențe directe între un defect metabolic și crizele epileptice. Ca exemplu sunt modificările biochimice și metabolice bine delimitate, cum sunt porfirie, uremia, amino-acidopatiile, care în unele cazuri ar putea avea o origine genetică. Etiologia imună a epilepsiei este stabilită în cazul determinării unei inflamații autoimun mediate a sistemului nervos central. Datorită creșterii posibilităților de diagnostic, stabilirea acestei entități este în creștere, în special în encefalita cu anticorpi anti-receptor glutamat (tip NMDA) și necesită, pe lângă medicația antiepileptică (MAE), și o abordare imunoterapeutică [25]. Epilepsia de etiologie necunoscută este stabilită în cazul când nu a fost determinată o cauză directă a bolii. Rata aprecierii acestui tip de epilepsie este în descreștere, odată cu dezvoltarea vertiginoasă a metodelor de diagnostic, dar rămâne încă o provocare pentru țările în curs de dezvoltare [22].

Momentele cheie ale clasificării crizelor epileptice pot fi sumarizate la divizarea acestora în crize epileptice cu debut focal, debut generalizat și debut necunoscut, cu sub-gruparea lor în motorii și non-motorii; cu conștiența păstrată sau conștiența alterată, pentru crizele focale [20]. În clasificarea epilepsiei, momentele cheie sunt: axele de stabilire a diagnosticului sunt tipul de crize epileptice (cu debut focal, generalizat sau necunoscut) și sindromul epileptic. Este necesar de a fi luat în considerare factorul etiologic presupus de la primul eveniment prezentat de pacient și pe parcursul evaluării sale, iar factorii etiologici pot fi multipli; termenul „benigne” este înlocuit cu termenii „auto-limitate” și „farmacologic controlate”, în funcție de situație; termenii de „encefalopatie epileptică și de dezvoltare” pot fi aplicate în întregime sau în particular, când este cazul [22].

La baza dezvoltării clasificării epilepsiei stă lucrarea lui Monsieur Saillant, pentru prima dată documentată în secolul XVIII și publicată în una din edițiile Istoriei Societății Regale de Medicină, descrisă de Brigo și Trinka [26]. În medicina modernă este tentativa de sistematizare a crizelor epileptice, ce i-a conferit clasificării un aspect multiaxial. Conform primei axe, în funcție de starea conștienței în timpul crizei epileptice, erau divizate în complete și incomplete. Manifestările clinice propriu zise (motorii, cognitive sau psihice) prezentau axa a doua. Conform axei a treia pacienții erau divizați în funcție de vârstă, temperament și localitate. Evidențierea crizelor epileptice veritabile și a așa numitelor simulate, constituia a patra axă. Axa a cincea

împărțea crizele epileptice după durată în scurte, medii și prelungite. În conformitate cu axa a șasea, crizele epileptice erau unice (epilepsii acute) și intermitente (epilepsii cronice). În funcție de timpul survenirii crizelor epileptice, ultimele erau divizate în nocturne și diurne, iar a opta axă includea termenul de idiopatice, când patologia primară era localizată în creier, și simpatetice, ca urmare a unei patologii extra-cerebrale. Conform ultimei axe, epilepsiile erau clasificate în congenitale și dobândite. Astfel, această tentativă de clasificare a evoluat semnificativ timp de două secole, însă criteriile principale și principiile generale au rămas aceleași, demonstrându-și importanța în abordarea diagnostică și terapeutică a crizelor epileptice.

Datele epidemiologice ale crizelor epileptice și epilepsiei sunt contradictorii și variază în funcție de studiile efectuate și datele geografice. Conform datelor Ligii Internaționale pentru Combaterea a Epilepsiei, circa 65 milioane de oameni suferă de epilepsie [27], dintre care peste 6 milioane sunt europeni. Studiile europene au evidențiat o rată anuală a incidenței cuprinsă între 43 – 47 cazuri la 100.000 locuitori în toate categoriile de vârstă [28]. Prevalența epilepsiei este estimată, în țările dezvoltate, a fi de 5,8 cazuri la 1000 persoane [27], în Europa valorile atingeau cifra de 7,6 cazuri la 1000 persoane în anul 1999 [28], iar în unele țări din lume, de exemplu Ecuador prevalența este de 22,2 cazuri la 1000 locuitori [29]. Datele recent publicate ale unui studiu larg de meta-analiză din 2016, relevă o incidență cumulativă anuală a epilepsiei de 67,77 cazuri la 100.000 populație (de la 46,54 cazuri în Islanda până la 189,96 cazuri în Ecuador) [1]. Prevalența fiind estimată, în diferite studii, de la 7,6 cazuri la 1000 populație până la valori extreme de 75,3 cazuri la 1000 populație în Panama [1]. În SUA a fost raportată o rată a prevalenței de la 10,8 la 11,5 cazuri la 1000 populație [5]. Conform datelor Biroului Național de Statistică, în anul 2017 în Republica Moldova au fost înregistrați 40 mii pacienți cu epilepsie diagnosticată [30].

1.2 Epilepsia și somnul

Existența unei relații între epilepsie și somn a fost observată încă din cele mai vechi timpuri. Cu toate că sunt numeroase date clinice extinse și cercetări experimentale, mecanismul exact al acestei relații rămâne neclar, iar factorii responsabili pentru acest lucru nu sunt pe deplin elucidați.

Noțiunile timpurii despre somn sugerau că ultimul este o stare de activitate cerebrală redusă ca urmare a diminuării intrărilor senzoriale. Experimentele inițiale cu secționarea trunchiului cerebral la pisici au susținut ideea că somnul a fost cauzat de deaferentarea creierului de stimulii externi [31]. Stimularea electrică a grupurilor de neuroni și a circuitelor neuronale din trunchiul cerebral a arătat că ultimele au fost, cel puțin parțial, responsabile pentru tranziția între starea de

veghe și starea de somn [32]. Actualmente, somnul este definit ca o stare globală, al cărei mecanism de control se manifestă la fiecare nivel de organizare biologică, de la gene și mecanisme intracelulare la rețele celulare, care controlează mișcările, funcțiile autonome, comportamentul și cogniția [33]. A fost demonstrat, că succesivitatea stărilor de somn și veghe se datorează unei interacțiuni complexe între mai multe regiuni ale creierului, în special în diencefal. Sistemele monoaminergice ale creierului, grupurile neuronale colinergice din trunchiul cerebral și hipotalamusul sunt esențiale pentru menținerea stării de veghe. Somnul este reglementat de populațiile GABA-ergice atât în zona preoptică cât și în trunchiul cerebral. Un rol important este atribuit melaninei din hipotalamusul lateral și zona parafacială a trunchiului cerebral ca un factor important în inducerea somnului, iar puntea lui Varolio a fost considerată istoric ca fiind esențială pentru producerea somnului paradoxal (Rapid Eyes Movements – REM) [34]. Descoperirea atât a neuronilor care induc somnul în nucleul preoptic ventro-lateral, cât și a neuronilor care induc trezirea, cum ar fi neuronii hipotalamici, numiți și hipocretinici sau orexinici, ne-au permis să susținem că aceste două populații de neuroni sunt reciproc antagoniști și formează o comutare, un circuit responsabil de ritmul circadian și tranziția veghe somn și vice-versa [35]. Starea de veghe, la fel, este menținută prin activitatea tonică în sistemul reticular, de activarea din partea superioară a trunchiului cerebral superior și proiecțiile talamo-corticale, împreună cu proiecțiile corticale de la nivelul hipotalamusului posterior și prozencefalului bazal. Cu reducerea intrărilor din sistemul reticular de activare și hipotalamusul lateral, există o creștere semnificativă a activității GABA-ergice în creier și trunchiul cerebral. La nivelul talamusului și cortexului, acest lucru duce la apariția activității oscilatorii legate de somn și inducerea somnului [36].

Odată cu apariția EEG, înțelegerea fiziologiei somnului și patofiziologiei crizelor epileptice a progresat vertiginos. Somnul a fost divizat în componente distincte, cum ar fi faza somnului paradoxal (rapid) cu unde rapide sau cu mișcări oculare rapide (faza REM – Rapid Eyes Movements) și faza somnului lent sau cu unde lente (faza nonREM – nonRapid Eyes Movements), cu stadiile 1-4 de profunzime, fiecare cu propriile lor modele unice de activitate neuronală și schimbări fiziologice. Somnul lent este asociat cu activitatea sincronizată pe zone mari ale creierului, incluzând oscilații EEG bine definite, cum ar fi fusurile de somn, complexe K, undele teta și delta. Somnul paradoxal este asociat cu un EEG relativ desincronizat, asemănător cu starea de veghe, dar hipovoltat și mișcări oculare rapide [36]. Importantă este înțelegerea originii ritmurilor cerebrale în funcție de ciclul circadian. Traseul EEG în timpul stării de veghe și a somnului REM este considerat un pattern desincronizat și constă din frecvențe relativ rapide (ritm alfa 8-13 Hz și beta 14-40 Hz). În timpul somnului lent, există un grad mai înalt de sincronizare a activității neuronale, rezultând în patterne EEG relativ sincrone precum fusurile de somn,

complexele K, ritmurile teta și delta, numite și oscilații corticale lente [37]. În afară de stadiile somnului lent, există și un nivel mai mic de organizare constând din perioade alternative de excitare relativă și de liniște, numite pattern ciclic alternant (PCA), care corespund perioadelor de somnolență și treziri alternative, fiind extrem de instabile și sunt legate frecvent cu debutul crizelor epileptice. Fusurile de somn constau din ritmuri cerebrale cu frecvența 10-14 Hz și durată de la 2 la 3 secunde și care survin la fiecare 3-10 secunde, preponderent în timpul somnului lent, în special în stadiul 2. Responsabili de fusurile de somn sunt nucleul reticular al talamusului, precum și conectarea lui la talamusul dorsal, sugerând un rol de pacemaker. Complexele K sunt considerate a fi rezultatul unor treziri (excitații) fluctuante și pot fi provocate de stimuli externi senzoriali și oscilații intrinseci de somn. În plus, ritmurile lente declanșează fusurile de somn când se proiectează către celulele nucleului reticular al talamusului, astfel încât ultimele sunt mai frecvente în timpul fazei depolarizante ale oscilațiilor lente [37]. Undele lente teta și delta au un component cortical și unul talamic. Componentul cortical a fost demonstrat prin talamectomie, iar componentul talamic este rezultatul interacțiunii dintre neuronii talamici și corticali. Componentul talamic poate fi sincronizat de proiecțiile corticale, care excită celulele nucleului reticular talamic, cu inhibiție ulterioară a cortexului cerebral și producerea oscilațiilor lente, cu frecvența mai mică de 1 Hz, tipic de la 0,5 până la 0,9 Hz. Această activitate este considerată a fi generată în cortexul cerebral și se întâlnește după talamectomie, dar este absentă în talamus la animalele decorticate și poate fi reprodusă în vitro, în felii corticale izolate. Oscilația lentă constă din fază excitatorie și inhibitoare. În timpul fazei excitatorii, neuronii corticali se depolarizează rapid pentru a ajunge la un platou ce durează de la 0,5 până la 1 secundă, unde aceștia pot genera potențiale de acțiune. În timpul fazei de inhibare, neuronii se hiperpolarizează treptat și prezintă sincronizare pe scară largă, între diferite zone corticale, prin intermediul conexiunilor cortico-corticale [37].

Cu această înțelegere îmbunătățită a somnului, a devenit clar că fiecare stadiu al somnului este diferit din punct de vedere neurofiziologic, în comparație cu starea de veghe și cu alte stadii de somn și că fiecare din ele are o influență diferită asupra originii, propagării și inhibiției crizelor epileptice [38]. Analogic, diferite tipuri de crize epileptice influențează stările de veghe și somn în mod diferit. Existența unei relații între somn și epilepsie a fost recunoscută încă din antichitate, inclusiv observațiile că unii pacienți au avut crize epileptice numai în somn și că privarea de somn ar putea declanșa crize epileptice. La sfârșitul secolului al XIX-lea au fost publicate mai multe lucrări privind timpul survenirii crizelor epileptice (în special a celor generalizate tonico-clonice) în funcție de ritmul circadian [36].

În acest context, a devenit evident că relația dintre somn și epilepsie nu este una simplă sau omogenă, dar destul de complexă. Influența somnului asupra epilepsiei a fost mai târziu

descoperită ca fiind dependentă de faza somnului, deoarece descărcările epileptiforme interictale au fost observate în mod predominant în faza somnului lent și inhibată în timpul somnului paradoxal.

De la caracterizarea formală a stadiilor de somn, s-au raportat că crize epileptice pot apărea preferențial în anumite faze de somn. Prin conexiunile colinergice ascendente din trunchiul cerebral, somnul paradoxal sau rapid este fiziologic caracterizat prin activitate rapidă de amplitudine joasă înregistrată la EEG, mișcări rapide oculare și atonia musculară. O revistă minuțioasă a literaturii publicată recent [39] raportează datele diferitor studii, în conformitate cu care se observă o scădere drastică a frecvenței crizelor epileptice în timpul somnului paradoxal (până la 1% din totalitatea lor) și au confirmat că această fază a somnului a fost cea mai protectoare în ce privește apariția crizelor focale, crizelor generalizate și a descărcărilor interictale. Somnul paradoxal a avut un efect suplimentar de protecție în comparație cu starea de veghe cu o medie de 7,83 ori mai mică a crizelor focale, de 3,25 ori mai mică pentru cele generalizate și de 1,11 ori mai redusă pentru descărcările epileptiforme focale interictale [39] (Figura 1.2). Pe de altă parte,

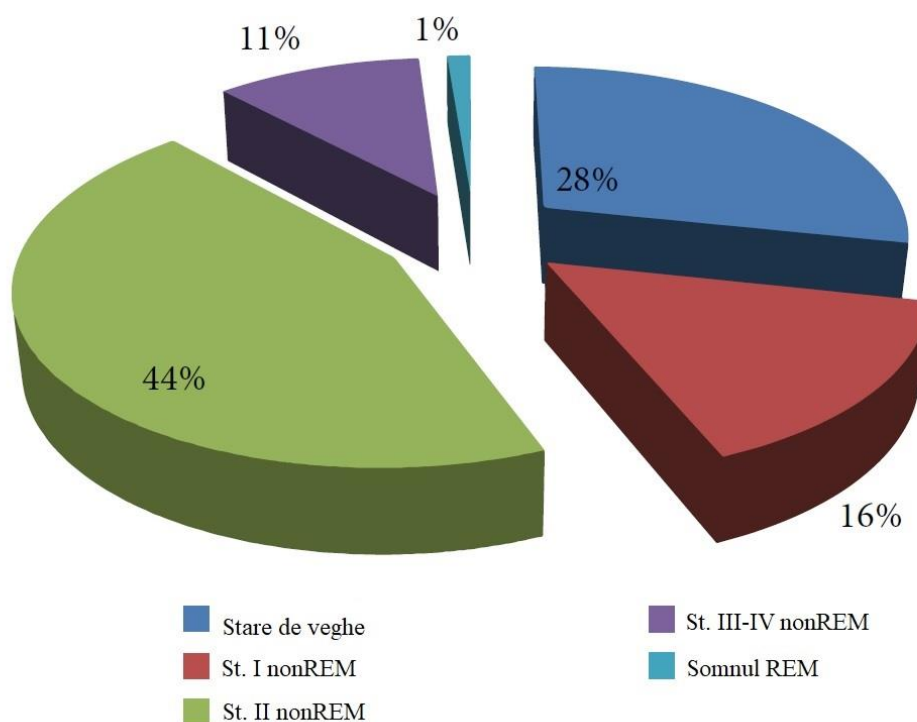


Fig. 1.2. Proporția crizelor epileptice în funcție de starea de veghe și fazele somnului (după Marcus Ng și Milena Pavlova, 2013) [39]

somnul paradoxal a demonstrat utilitatea în localizarea focarelor epileptogene cu potențial impact pozitiv în libertatea post-chirurgicală de crize epileptice. Totodată se presupune că influența

somnului paradoxal asupra crizelor epileptice se datorează unui EEG desincronizat care reflectă diferențe importante de conectivitate unice pentru această etapă de somn.

Influența a somnului a fost, de asemenea, considerată a fi o caracteristică a unor sindroame epileptice cum ar fi epilepsia autolimitată cu spike-uri centro-temporale sau epilepsia autosomal-dominantă de lob frontal cu crize epileptice nocturne, în prezent denumită ca epilepsie nocturnă cu crize epileptice hiperkinetice sau hipermotorii [40]. În plus, tulburările de somn, de asemenea, au crescut probabilitatea crizelor epileptice recurente și, de exemplu, deprivarea somnului poate facilita apariția crizelor epileptice, însă nu este clar dacă acest lucru se datorează debutului somnului sau activării prin reducerea duratei somnului [41]. La pacienții cu epilepsie este necesar să fie diagnosticate tulburările de somn, cum ar fi apneea obstructivă din somn, sindromul picioarelor neliniștite, insomnia, hipersomnia și narcolepsia. Somnul afectează totuși debutul crizelor epileptice, iar diferite faze și stadii de somn favorizează diferențiat apariția lor. Conform lui Passouant [42], în timpul trezirii cel mai frecvent apar crize epileptice generalizate. Somnul paradoxal induce apariția crizelor epileptice focale de origine frontală și temporală, iar somnul lent favorizează precipitarea tuturor tipurilor de crize epileptice, inclusiv a celor generalizate tonice din encefalopatiile infantile. A fost observat că crizele epileptice de origine frontală au avut tendința să apară mai des în timpul somnului, iar cele de origine temporală – în timpul stării de veghe. Pentru epilepsia mioclonică juvenilă este caracteristică manifestarea crizelor epileptice imediat după trezire și în special după deprivarea de somn [43]. Majoritatea crizelor epileptice apar în timpul somnului și la pacienții cu epilepsie autolimitată cu spike-uri centro-temporale, cu toate că conștiența pacienților este păstrată în cazul dacă crizele nu evoluează în bilaterale tonico-clonice [44]. În sindromul Landau-Kleffner, asociat cu afazie dobândită, crizele epileptice la fel sunt mult mai frecvente noaptea și este caracteristică accentuarea vădită a modificărilor epileptiforme în timpul somnului lent [44]. În exclusivitate, în timpul somnului se manifestă clinic epilepsia cu crize epileptice nocturne hiperkinetice [45], care rămân o provocare în plan de diagnostic, deoarece crizele epileptice frecvent sunt neobservate și, respectiv, nedovedite, iar conștientizarea mișcărilor violente ar putea sugera evenimente non-epileptice, cu toate că în crizele hiperkinetice conștiența frecvent este alterată parțial. Astfel, somnul poate crea stări, ce conduc și facilitează survenirea crizelor epileptice.

Somnul la fel influențează nu numai inițierea, dar și propagarea crizelor epileptice. Un sumar al asocierii somnului cu propagarea crizelor epileptice a fost prezentat de Kataria [40], exprimând atât efectul asupra crizelor epileptice, cât și asupra descărcărilor epileptiforme interictale (Tabelul 1.1).

Stadiul somnului joacă, de asemenea, un rol crucial în propagarea crizelor epileptice. Majoritatea crizelor epileptice apar în timpul somnului lent, ca rezultat al capacității crescute de

Tabelul 1.1. Asocierea somnului cu propagarea crizelor epileptice (Kataria, 2016)

Starea somnului	Efectul asupra descărcărilor epileptiforme	Efectul asupra crizelor epileptice
Somnul lent	Caracteristică și cu localizări multiple	Propagare crescută cu sincronizarea EEG
Somnul paradoxal	Mai puțin caracteristică și mai localizată	Inițiere și propagare redusă cu EEG desincronizat
Trezirea	Sunt posibile înainte de trezire sau îndată după	Poate provoca sau fi parte a crizei epileptice

recrutare a neuronilor, în comparație cu somnul paradoxal și starea de veghe, explicată printr-un număr mai mare de neuroni aflați în stare de repaos și disponibili de a se sincroniza, spre deosebire de somnul paradoxal, în timpul căruia este caracteristică desincronizarea. Comparând crizele epileptice cu debut în stadiile somnului lent, cele mai multe apar în stadiul 2 [46] și se explică prin facilitatea descărcărilor interictale de către neuronii talamo-corticali [47], iar cele ce debutează în stadiile 3 și 4 sunt cu durată mai lungă. Somnul paradoxal inhibă excitabilitatea cerebrală [48], ca urmare anihilează inițierea și răspândirea crizelor epileptice.

Recent a fost evaluată interacțiunea dintre somnul lent, epilepsie și neuro-plasticitate. Halasz și echipa sa (2019) susțin că neuro-plasticitatea legată de somn este afectată în trei grupuri majore de epilepsii [49]. În epilepsia cu crize epileptice tip absență este implicat în special sistemul talamo-cortical, fusele de somn se transformă în activitate epileptiformă primar generalizată. În epilepsia mezo-temporală este afectată memoria declarativă, de care este responsabil sistemul hipocampal, și se declanșează unde ascuțite și spike-unde lente focale. Epilepsiile idiopatice ale copilăriei pot progresa în status epileptic electric în somn (ESES). În aceste tipuri de epilepsii, somnul lent are un rol esențial în dezvoltarea și evoluția bolii, iar descărcările epileptiforme interictale sunt agenți cauzali importanți în acest proces [49].

Dar nu numai somnul influențează apariția crizelor epileptice, dar și crizele epileptice au efecte asemănătoare și orice criză epileptică are proprietatea de a perturba structura și calitatea somnului [44]. Efectele cele mai frecvente descrise în literatură sunt hipersomnolența postictală cu creșterea duratei stării de veghe și scăderea eficienței somnului, creșterea numărului de tranziții dintr-o stadiu de somn în alta, fragmentarea somnului, reducerea somnului paradoxal și creșterea numărului de treziri [40]. Hipersomnolența este raportată de peste 15% dintre pacienții care suferă de epilepsie și poate fi cauzată de însăși epilepsie, sau de efectul medicației asupra ritmului circadian. În unele cazuri, un rol important îl joacă apneea în somn în calitate de stare comorbidă

[50]. Nu este exclusă și prezența unei hipersomnii primare cum ar fi narcolepsia sau hipersomnia idiopatică. Scăderea eficienței somnului cu creșterea numărului de tranziții din o stadiu de somn în alta și a trezirilor frecvente au fost raportate la pacienții cu epilepsie idiopatică generalizată în comparație cu subiecții sănătoși. Numeroase studii au demonstrat că MAE în epilepsiile nocturne cu crize epileptice hiperkinetice îmbunătățesc somnul, reduc numărul trezirilor nocturne, cresc rata somnului paradoxal și, în final, cresc și eficiența somnului [51].

Efectele crizelor epileptice în epilepsia de lob temporal, care au survenit în timpul zilei, a indus o reducere semnificativă a ratei somnului paradoxal în următoarea noapte, fără alte modificări semnificative în starea somnului sau eficiența lui. Atunci când apariția crizelor epileptice a avut loc noaptea, această reducere a somnului paradoxal a fost mai pronunțată, respectiv scăzând eficiența somnului [44]. Aceste efecte au fost și mai pronunțate atunci când crizele epileptice surveneau la începutul nopții. Prin urmare, crizele pot avea un efect profund asupra somnului, care durează mult mai mult decât perioada aparentă post-ictală. Acest lucru explică în mod obișnuit prezența dificultăților de concentrare și chiar a unei incapacități totale de lucru în următoarea zi după evenimentul clinic nocturn.

Crizele epileptice nocturne pot avea efecte profunde asupra memoriei și învățării. Întreruperea somnului poate afecta multe aspecte ale funcționării cognitive. Sunt dovezi că reducerea cronică a duratei de somn doar cu 2 ore pe noapte poate afecta funcțiile neuro-comportamentale [52] și somnul este necesar pentru învățarea atât a sarcinilor motorii, cât și a celor verbale [53], iar privarea de somn duce nu numai la reducerea atenției, ci și la deficiențe în învățarea sarcinilor verbale în ziua următoare. În cele din urmă, somnul este necesar pentru procesarea superioară a informației învățate (memoria relațională) [54]. Prin urmare, crizele epileptice influențează semnificativ somnul, cauzând tulburări de somn, care la rândul lor cauzează afecțiuni de atenție și consolidare a memoriei, iar majoritatea disfuncțiilor cognitive cu care se confruntă pacienții cu epilepsie sunt probabil datorate acestui fenomen.

Interacțiunile între descărcările epileptiforme și somn sunt complexe și incomplet elucidate în literatură, însă a fost demonstrat că înregistrarea video-EEG în timpul somnului de noapte îmbunătățește rata înregistrării descărcărilor epileptiforme interictale, comparativ cu înregistrările de rutină diurne, iar privarea de somn s-a dovedit a fi activatorie pentru modificările epileptiforme, independent de durata somnului sau profunzimea lui [55]. A fost observat că, modificările epileptiforme sunt foarte frecvent întâlnite în somnul lent, preponderent stadiul 2, mai puțin frecvent în somnul lent profund stadiile 3 și 4, și semnificativ mai rar sunt întâlnite în somnul paradoxal. Totuși, aceste interacțiuni prezintă o anumită variabilitate în funcție de tipul de crize epileptice și tipul de epilepsie. Pentru pacienții cu crize epileptice tonico-clonice generalizate

primare, descărcările epileptiforme interictale sunt frecvente în timpul somnului lent, în special în stadiile 1 și 2, și reduse în timpul sonului paradoxal [36]. Mai mult decât atât, descărcările epileptiforme generalizate spike-undă lentă cu frecvența de la 3 până la 4 Hz au fost înregistrate în asociere cu complexe K în timpul somnului lent, stadiile 1 și 2. Pentru pacienții cu crize epileptice mioclonice cu debut generalizat, descărcările epileptiforme interictale au fost mai frecvente la debutul somnului și la trezirea din somn. Pentru epilepsia tip absență, somnul activează de asemenea complexe spike-undă lentă tipice cu frecvența de 3 Hz. La fel, descărcările epileptiforme interictale sunt mai frecvent întâlnite în timpul somnului lent și în alte forme de epilepsie, de exemplu în sindromul Lennox-Gastaut și în sindromul spike-undă lentă continuă în somn (CSWS) [56].

În crizele epileptice cu debut focal, la fel, a fost demonstrată o activare a modificărilor epileptiforme în timpul somnului, sugerând importanța efectuării video-EEG monitoring-lui în somn cu scop de diagnostic. În același mod ca și în epilepsiile cu crize epileptice cu debut generalizat, în cele focale somnul lent activează apariția lor, pe când somnul lent le suprimă [13]. În timpul înregistrării în somn a fost observată prezența controlaterală a modificărilor epileptiforme aproximativ de două ori mai frecvent decât în stare de veghe. Prin urmare modificările epileptiforme înregistrate în timpul somnului sunt mai puțin susceptibile de a reflecta adevăratul focar epileptogen în cazul epilepsiei multifocale și valoarea modificărilor epileptiforme înregistrate în timpul somnului paradoxal și la trezire poate fi mai mare, decât cele înregistrate în timpul somnului lent [57]. În afară de descărcările epileptiforme interictale, oscilațiile de înaltă frecvență (> 80 Hz) s-au dovedit a fi un semn distinctiv al țesutului epileptogen [58], divizate în oscilații de înaltă frecvență (80 până la 200-250 Hz) și oscilații rapide (mai mari de 200-250 Hz) și posibil sunt generate de circuitele neuronale locale din neocortex sau hipocamp. Actualmente, însă, nu este clar dacă aceste oscilații reflectă activitatea epileptiformă în cadrul zonei epileptogene sau activitatea sincronizată în țesutul din apropiere, care poate permite răspândirea activității epileptiforme din focarul epileptogen [59].

În ultimii ani, o atenție aparte a fost acordată influenței medicamentelor antiepileptice asupra somnului. Studiile mai vechi au demonstrat stabilizarea somnului în timpul tratamentului antiepileptic, care poate fi datorată controlului crizelor epileptice (crizele epileptice deteriorează structura somnului) și în acest fel, normalizării arhitecturii somnului, cât și efectelor directe ale remediilor antiepileptice asupra structurii somnului [60]. Datele despre acțiunile particulare asupra fazelor și stadiilor somnului ale acestor medicamente sunt controversate, cu toate acestea, este descrisă reducerea latenței adormirii de către benzodiazepine, fenobarbital și fenitoină. Benzodiazepinele, însă, la fel reduc cantitativ somnul paradoxal și somnul lent profund [61], în

același mod ca și fenobarbitalul. Valproatul și etosuximidul cresc rata somnului lent superficial [38], dar și rata somnului paradoxal. Fenitoina reduce latența somnului și crește rata stadiilor III și IV ale somnului lent, dar nu afectează somnul paradoxal [62], pe când carbamazepina reduce ultimul, la fel ca și latența somnului, dar crește rata somnului lent profund [63]. Din efectele paradoxale ale MAE necesită a fi menționat cel al lamotriginei și felbamatului, care sunt raportate ca provocând insomnie [64], cu toate că în alte studii lamotrigina a fost raportată ca neutră privind influența asupra somnului. de asemenea, caracterizate ca fiind fără influență asupra somnului, sau cel puțin cu influență minimă sunt topiramatul, vigabatrina și zonisamida [40], analogic și lacosamida. Cu referire la levetiracetam datele sunt contradictorii, de la provocarea somnolenței până la efecte minime sau lipsa lor [65].

1.3 Epilepsia cu crize epileptice nocturne – aspecte contemporane și evoluția terminologică

Epilepsia cu crize epileptice nocturne este o entitate nosologică care a fost pe parcursul anilor și continuă să fie obiectul discuțiilor aprinse, întâmpinând multiple modificări terminologice și conceptuale și doar recent a fost definită, în cadrul Conferinței de Consens din Bologna din 2014, ca epilepsie hipermotorie legată de somn (Sleep Related Hypermotor Epilepsy) sau epilepsie cu crize epileptice nocturne [45]. La această conferință a fost unanim recunoscut faptul că este nevoie de o nouă definiție, deoarece termenul de epilepsie frontală nocturnă a fost considerat necorespunzător. Argumentele propuse erau: crizele epileptice apar în timpul somnului, atât diurn, cât și nocturn. Mai mult decât atât, având în vedere că crizele epileptice hiperkinetice cu automatisme și posturi hiperkinetice și/sau distonice s-au dovedit a proveni și din zone extrafrontale, cum ar fi regiunile temporale, insulare și parietale [66-70], termenul frontal a fost considerat neargumentat. În cele din urmă, termenul hipermotorie a fost folosit pentru că a fost considerat cel mai bun compromis, ce ar reprezenta atât crizele epileptice hiperkinetice, cât și automatismele motorii sau posturile tonice/distonice. Cu toate acestea, ar putea fi necesară actualizarea denumirii acestui tip de epilepsie în conformitate cu ultima clasificare ILAE a crizelor epileptice [22], în care crizele epileptice hipermotorii au devenit hiperkinetice. În final, experții au convenit că epilepsia hipermotorie legată de somn (epilepsia cu crize epileptice nocturne) ar trebui luată în considerare ca un sindrom unic, independent de etiologie (genetică, lezională sau ambele) și independent de regiunea creierului implicată în proces [71]. La momentul actual recunoașterea acestui sindrom este utilă în practica clinică, deoarece sindromul necesită un diagnostic distinct și o abordare terapeutică promptă și diferențiată, ce impune reducerea ratei de farmacorezistență și îmbunătățirea calității vieții pacientului. Până în prezent, doar forma de epilepsie autosomal

dominată de lob frontal era inclusă în terminologia ILAE. Astfel, descrierea epilepsiei “legate” de somn (SHE) în cadrul acestui articol extinde fenotipul și clarifică caracteristicile pentru identificarea acestui sindrom pe baza datelor disponibile.

După finisarea lucrărilor Conferinței din Bologna, principalele criterii de diagnostic au fost apreciate ca: a). crizele epileptice sunt dependente sau legate de somn și nu de modelul circadian al apariției crizelor epileptice; b). crizele epileptice sunt caracterizate ca hiperkinetice și pot avea o posibilă origine extrafrontală, fără diferențe substanțiale semiologice. Câțiva ani mai târziu, în 2017, o grupă de cercetători din Bologna, în frunte cu Tinuper, a publicat criteriile de diagnostic desfășurate, bazate pe anamnezic și manifestările clinice [72]. Crizele epileptice hiperkinetice sunt criteriul principal de diagnostic și sunt caracterizate prin manifestări clinice motorii stereotipe (hiperkinetice) cu posturi tonice sau distonice asimetrice, cu debut și sfârșit brusc, iar păstrarea contactului cu pacientul nu exclude diagnosticul. Crizele epileptice survin în timpul somnului, și doar ocazional sunt posibile în stare de veghe sau în timpul adormirii. Diagnosticul nu poate fi exclus în lipsa modificărilor EEG ictale sau interictale, originea extrafrontală a crizelor epileptice, dizabilitate intelectuală sau alte deficiențe neuropsihologice. În baza datelor clinice și anamnezicului bolii, au fost definite trei niveluri de certitudine în stabilirea diagnosticului de epilepsie cu crize epileptice nocturne: posibil (de martor); clinic (video-documentat) și confirmat (video-EEG documentat) [45, 72]. Se stabilește un posibil diagnostic de epilepsie cu crize epileptice nocturne în cazul când datele anamnezice prezentate de martor sunt caracteristice crizelor epileptice hiperkinetice, concordante, evenimentele sunt în timpul somnului, corespund și sunt concludente pentru stabilirea diagnosticului. Diagnosticul clinic sau video-documentat necesită înregistrarea audio-video a evenimentelor clinice. Într-o astfel de înregistrare video, este necesar de a fi documentat cel puțin un eveniment, de preferință două evenimente integrale de către martori, inclusiv debutul, vizualizarea clară a evoluției și sfârșitul crizei epileptice. Diagnosticul clinic poate fi neconcludent în cazul în care sunt înregistrate doar evenimente motorii subtile sau treziri/excitații paroxistice. Cel mai înalt nivel de certitudine în stabilirea diagnosticului de epilepsie cu crize epileptice nocturne este diagnosticul confirmat sau documentat video-EEG prin înregistrarea crizei epileptice hiperkinetice în timpul somnului. Este recomandată utilizarea video-EEG cu cel puțin 19 canale EEG (după sistemul internațional 10-20 de plasare a electrozilor), și înregistrarea concomitentă a ECG, electrooculografiei (EOG), electromiografiei (EMG), și în special cu înregistrarea modificărilor epileptiforme ictale sau interictale, cu toate că în crizele epileptice hipermotorii acestea ar putea lipsi sau sunt distorsionate de artefacte electromiografice.

Încă din antichitate epilepsia a fost menționată de Hippocrates, fiind numită „boală sacră” [73]. Dependența crizelor epileptice și interacțiunea lor cu somnul a fost observată din timpurile lui Aristotel, care în secolul IV î.e.n. s-a exprimat că „un vis este ca o criză de epilepsie”, iar Galen, în secolul al II î.e.n., a subliniat importanța somnului pentru pacienții cu epilepsie și a avertizat că somnul de zi este nepotrivit pentru acești pacienți [74]. O abordare științifică a acestui subiect a avut loc la sfârșitul secolului XIX, când neurologul britanic William Gowers a observat că la aproximativ 21% din pacienți cu epilepsie, crizele epileptice survin în exclusivitate în timpul somnului, 42% – preponderent în timpul zilei sau stării de veghe și la 37% de pacienți cu crize epileptice mixte, survenind atât în stare de veghe, cât și în timpul somnului [75]. Langdon-Down în anul 1929 specifică că crizele epileptice nocturne apar în special după două ore de somn și în perioada între orele 03:00 și 05:00 [76], iar o distribuție de 51% de epilepsii nocturne, 34% – diurne și 19% de epilepsii difuze a fost relatată de Hopkins [77]. Neurologul german Dieter Janz susținea că rata pacienților cu crize epileptice nocturne atinge 40%. Studiind mai mult de 2000 de pacienți cu crize epileptice (pe atunci tonico-clonice generalizate), i-a categorisit, asemănător cu Gowers, în epilepsii ale stării de veghe (cu crize epileptice predominant în veghe), epilepsii ale somnului (cu crize epileptice predominant în somn) și epilepsii difuze (cu crize epileptice atât în stare de veghe, cât și în timpul somnului) [78]. Gowers a afirmat că timpul apariției crizelor epileptice variază în funcție de vârstă și etiologie. În urma acestui studiu se considera că epilepsiile stării de veghe includeau formele primar generalizate, cu debut în copilărie, pe când epilepsiile somnului – pe cele idiopatice sau simptomatice, cu debut în adolescență și la adulți. Ce ține de etiologie, Janz a raportat că la 75% de pacienți cu crize epileptice nocturne etiologia nu a fost identificată, dar indiferent de cauză, epilepsiile stării de veghe s-au dovedit să fie cu o evoluție mai benignă, spre deosebire de cele difuze și nocturne sau legate de somn. Aceste date contrastează cu datele actuale referitor la epilepsiile difuze, cauza cărora în aproape 50% este structurală și nu este asociată cu o anumită vârstă de debut, deși o proporție relativ înaltă a fost atribuită cauzelor perinatale [78], ele fiind medicamentos rezistente și cu un pronostic mai rezervat.

Divergențele în datele raportate în studiile menționate sunt explicate prin diferențele populaționale, etiologice, cât și de pacienții instituționalizați (internați) sau cercetați ambulatoriu. Cu toate acestea a fost acceptat unanim, că paternele diurne, nocturne sau mixte sunt păstrate pe parcursul vieții la fiecare pacient, astfel încât epilepsiile mixte nu devin diurne sau nocturne; epilepsiile diurne pot deveni nocturne în 10% cazuri și difuze în 6% cazuri, iar epilepsiile nocturne niciodată nu devin diurne, dar pot deveni difuze în aproximativ 20% cazuri [77, 79, 80]. Ulterior, pe parcursul anilor a fost larg discutat diagnosticul diferențial al evenimentelor paroxistice nocturne, inclusiv a crizelor epileptice nocturne, tulburărilor de somn și a altor stări acute. La mulți

pacienții cu epilepsie de lob frontal și chiar la unii pacienți cu epilepsie de lobul temporal, crizele epileptice apar în timpul somnului. Acestea pot fi confundate cu parasomniile, cum ar fi tulburările de comportament în somnul paradoxal, teroarea în somn, somnambulismul sau tulburările de mișcare legate de somn ca mișcările periodice ale membrelor în somn, bruxismul nocturn, crampele nocturne ale membrelor. Este necesar de luat în considerare entitățile suplimentare cum ar fi crizele epileptice psihogene, atacurile nocturne de panică și miocloniile hipnagogice [81].

Recunoașterea crizelor epileptice hiperkinetice în cadrul epilepsiei cu crize epileptice nocturne a avut o evoluție treptată. În anul 1972, Tassinari a descris așa numitele atacuri motorii nocturne ce survin la pacienții cu epilepsie [82]. Puțin mai târziu, în anul 1977, Pedley a presupus că episoadele rătăcirii nocturne cu comportament bizar ar putea reprezenta mai degrabă o formă atipică de epilepsie decât o manifestare nonepileptică asociată cu somnul lent, cum era suspectată anterior, cu răspuns clar la tratament AE, în pofida unui traseu EEG neconcludent [83]. Distonia paroxistică nocturnă a fost propusă de Lugaresi în anul 1981 pentru a caracteriza episoadele motorii nocturne din timpul somnului lent, care erau considerate inițial ca tulburări de mișcare fără corelare electrofiziologică [84]. Această definiție, în final, a fost baza terminologiei de epilepsie cu crize epileptice nocturne, care pe atunci a fost denumită epilepsie nocturnă de lob frontal. A fost recunoscut că cea mai lejeră formă de crize epileptice asociate cu epilepsia nocturnă de lob frontal este trezirea paroxistică, asociată cu somnolență excesivă în timpul zilei [85]. Un aport substanțial în elucidarea acestei patologii a fost adus de Wada, care a descris manifestările clinice periorale, bimanuale și bipede [86]. Deoarece înregistrările EEG cu electrozi de scalp erau neinformativ, au fost efectuate înregistrări EEG cu electrozi sfenoidali (Tinuper, 1990), care au demonstrat prezența modificărilor epileptiforme în timpul acestor evenimente clinice, cu origine din lobul frontal [87].

În același timp, Meierkord a demonstrat că evenimentele clinice la pacienții fără modificări EEG nu se deosebeau de cele ale pacienților cu modificări EEG [88], ceea ce a permis de a susține că absența modificărilor epileptiforme pe EEG nu exclude crizele epileptice nocturne, fapt demonstrat mai târziu în numeroase studii de specialitate.

În anul 1995, Scheffer a recunoscut că epilepsia nocturnă de lob frontal este moștenită în unele cazuri autosomal dominant, fiind asociată cu mutații în codificarea genei receptorilor nicotici de acetilcolină și poate fi familială [89]. Montagna a observat și descris anumite manifestări clinice caracterizate ca treziri paroxismale la 6 pacienți, care aveau acuze de tulburări bruște tranzitorii de scurtă durată cu activitate motorie anormală în timpul somnului lent [90]. Traseele EEG nu au prezentat modificări epileptiforme, iar carbamazepina s-a dovedit a fi eficientă la 2 pacienți. Astfel a fost presupus că evenimentele paroxistice reprezintă o tulburare a somnului

care poate fi legată de focare epileptice adânci, iar mai târziu au fost atribuite epilepsiei cu crize epileptice nocturne.

Un alt termen a fost utilizat de Plazzi în anul 1995, așa numitele plimbări paroxistice stereotipe asociate cu activități complexe motorii în timpul somnului, demonstrate de modificări epileptiforme ictale la debutul episoadelor asemănătoare cu somnambulismul. În plus, toți pacienții au prezentat episoade motorii minore asemănătoare distoniei paroxistice nocturne de scurtă durată, treziri/excitații paroxistice de scurtă durată, care au fost atribuite aceluiași sindrom epileptic cu manifestări variabile.

Termenul de crize epileptice hipermotorii a fost introdus de ILAE pentru prima dată în anul 1998 și publicat de Luders [91], care alături de crizele epileptice automotorii și gelastice erau parte componentă a crizelor epileptice motorii complexe. În anul 2001, a fost aprobat glosarul terminologiei descriptive pentru semiologia ictală a crizelor epileptice [92], unde crizele epileptice hipermotorii s-au regăsit ca crize epileptice hiperkinetice. Cu toate că, ultimul termen a fost inclus și în clasificarea ILAE a crizelor epileptice din 2017 [20], în publicațiile științifice contemporane sunt întâlniți ambii termeni, atât de criză epileptică hipermotorie, cât și hiperkinetică. Epilepsia cu crize epileptice nocturne și epilepsia legată de somn, la fel sunt utilizate în calitate de sinonime.

În anul 2007, Terzaghi a propus termenul de evenimente motorii minore în cadrul epilepsiei nocturne de lob frontal [93]. Datele obținute sugerează că aceste evenimente, asociate cu modificări epileptiforme, sunt polimorfe, dar nu au o legătură univocă cu aceste modificări EEG. S-a presupus că evenimentele motorii minore nu sunt efectele directe ale descărcării epileptiforme, ci rezultatul unei dezinhibiții caracteristice paternului motor și natura epileptică a acestor evenimente, în epilepsia nocturnă de lob frontal, nu poate fi stabilită în baza fenomenologiei clinice a evenimentului.

Evoluția terminologică în crize epileptice hiperkinetice a trecut și prin prisma duratei evenimentului paroxistic, clasificat de Oldani (1998) în patterne paroxistice cu activitate motorie minimală de 3-10 secunde sau motorie majoră cu durata de 10-30 secunde și activitate motorie prelungită cu durata de 30 secunde și mai mult [94]. Studiile lui Grigg-Damberger (2011) și Nobili (2014) au caracterizat aceste patterne în mișcări stereotipe de scurtă durată (2-4 secunde), treziri/excitații paroxistice (5-10 secunde), atacuri majore (20-30 secunde) și comportamente ictale cu durata mai mare de 30 secunde [95, 96].

Odată cu dezvoltarea stereo-EEG și a posibilităților de apreciere a zonei epileptogene, pacienții care suferă de epilepsie cu crize epileptice nocturne au fost identificați în funcție de zona de debut a crizelor epileptice și a manifestărilor clinice în 4 grupuri [97]. Grupul 1 a fost caracterizat clinic prin manifestări clinice motorii elementare, cu implicarea regiunilor precentrale

și a ariei premotorii. Grupul 2 a fost caracterizat printr-o combinație a manifestărilor clinice motorii elementare și a comportamentului motor gestual neintegrat, implicând atât aria premotorie, cât și regiunile prefrontale. Grupul 3 a fost caracterizat de un comportament motor gestual integrat cu stereotipii distale și a implicat regiunile frontale latero-anterioare și prefrontale medii. La pacienții din grupul 4, evenimentele clinice erau prezentate de crize epileptice cu comportament înfricoșător și a indicat originea paralimbică (cortexul prefrontal ventromedial și structurile temporale anterioare). Această clasificare nu trebuie privită și utilizată ca una rigidă, deoarece cu cât mai anterioară este originea și răspândirea crizelor epileptice, cu atât este mai integrat comportamentul ictal al pacientului. Stereotipiile distale au fost asociate cu localizarea frontală și prefrontală anterioară, în timp ce cele proximale au apărut în regiunile prefrontale mai posterioare [97]. Categorișirea semiologică a crizelor epileptice frontale, corelează cu organizarea anatomică de-a lungul axei rostro-caudale, în conformitate cu ipotezele actuale ale organizării ierarhice a lobului frontal. Acest lucru oferă indicii în ceea ce privește zona presupusă de organizare a rețelilor ce stau la baza semiologiei, fiind astfel utile în evaluarea pre-chirurgicală a pacienților cu epilepsie farmacorezistentă. Cu referire la localizarea zonei epileptogene în acest tip de epilepsie, sunt multiple publicații ce demonstrează originea insulară, temporo-parietală, și chiar occipitală [66-70, 98, 99], cu evoluție în crize epileptice hiperkinetice. Au fost găsite diferențe semiologice ce țin de latența apariției crizei epileptice și durata sa în funcție de debutul frontal sau extrafrontal [100]. Cu ajutorul stereo-EEG, pe parcursul evaluării pre-chirurgicale, zona de debut ictal a fost apreciată în cortexul posterior (girusul cingular posterior), în girusurile temporale și cele parietale. În cazul debutului parietal, criza epileptică a debutat cu senzație de cădere, iar în cazul debutului occipital – cu fotopsii și amețeli, urmată de manifestări clinice caracteristice pentru tipul I sau II de crize epileptice hiperkinetice. Definiția de criză epileptică hiperkinetică/hipermotorie a fost propusă de Luders în anul 1998 [91], și inclusă în glosarul terminologiei descriptive a semiologiei ictale, aprobat de ILAE în anul 2001 [92], fiind definită prin mișcări complexe de amplitudine înaltă cu implicarea segmentelor proximale, violente și necorespunzătoare împrejurărilor. Semnele motorii sunt stereotipe, asimetrice, de tip lovire, boxare, pedalare, balansare, mișcări pelviene, asociate, de obicei, cu simptome suplimentare, cum ar fi frică, grimasă facială, comportament emoțional sau agresiv, limbaj și vocalizare non-lingvistică, poziționarea distonică cu devierea laterală a capului [101, 102]. Crizele epileptice hiperkinetice s-au regăsit și în clasificarea recentă a crizelor epileptice, aprobată de ILAE în 2017 [22] și au două caracteristici distincte, care uneori coexistă în anamnesticul individual al pacientului [45].

Cea mai frecvent întâlnită semiologie este cea cu automatisme bimanuale și bipede, uneori cu mișcări violente, balistice, cu o vocalizare explozivă, cum ar fi țipăt, strigăt, râs, uneori

obscentități. Conștiința este frecvent păstrată, însă pacientul nu este capabil de a controla comportamentul motor. Uneori pacienții pot sări din pat și pot alerga într-un mod repetat, fenomen numit plimbări epileptice nocturne [103].

A doua caracteristică a crizelor epileptice hiperkinetice este postura tonic-distonică, de obicei cu o puternică activare autonomă. În acest caz la fel contactul cu pacientul este păstrat și conștiința nu este afectată. Evenimentele paroxistice, cel mai frecvent, se termină la fel de brusc cum încep, iar pacientul revine imediat la somn. Evenimente motorii minore au fost, de asemenea, înregistrate la majoritatea pacienților în timpul video-EEG. Aceste episoade au fost denumite treziri/excitări paroxistice și se caracterizează printr-o mișcare bruscă a trunchiului și membrelor superioare [90]. Pacienții par să se trezească din somn, dar nu conștientizează epizodul și revin brusc la somn. Este posibilă prezența unui model pseudo-periodic, care coincide cu complexul K (kappa), reamintind recurența tipică a PCA (pattern ciclic alternant) și ar putea fi confundat cu fenomene simple motorii ale somnului, cum ar fi miocloniile hipnagogice sau mișcări periodice ale membrelor. Natura acestor episoade rămâne controversată, iar nomenclatorul diferă în cadrul studiilor epilepsiei cu crize epileptice nocturne în întreaga lume [94, 95, 102].

O divizare a crizelor epileptice hiperkinetice a fost propusă de Rheims în anul 2008 [104], recunoscută de specialiștii din domeniu și menționată de nenumărate ori în publicațiile științifice recente [105]. În conformitate cu această clasificare, sunt descrise crize epileptice hiperkinetice de tip I și tip II. Pentru tipul I, sunt caracteristice manifestări motorii predominant în axa antero-posterioară, pe când în tipul II – în cea orizontală/„rotațională” [106]. Înregistrările stereo-EEG au arătat că tipul I de crize epileptice hipermotorii corelează cu o zonă epileptogenă localizată în cortexul ventro-medial frontal și/sau cortexul orbitofrontal). Crizele epileptice hiperkinetice de tip II își au originea predominant din cortexul premotor medial și o răspândire în regiunile imediat adiacente [104]. A fost observată, de asemenea, o agitație psihomotorie marcată, ca o caracteristică importantă a crizelor epileptice hipermotorii de tip I, în timp ce la pacienții cu tipul II, agitația psihomotorie a fost ușoară [106]. Semiologia hipermotorie se dezvoltă în decurs de 10 secunde de la debutul clinic și are tendința de a fi mai precoce în debutul frontal, comparativ cu debutul extrafrontal [106]. Durata crizelor epileptice constituie în medie 20-30 secunde, mai rar până la 2 min [96]. Contactul cu pacientul pe parcursul evenimentului este păstrat, iar confuzia post-ictală și amnezia retrogradă nu sunt caracteristice.

Etiologia epilepsiei cu crize epileptice nocturne, prezintă în continuare un subiect de discuție în rândul cercetătorilor. Astfel, grupul științific din Bologna, susține că factorii etiologici, care stau la baza acestei entități nosologice, cuprind atât cauze genetice, cât și structurale, fără diferențe semnificative în caracteristicile clinice dintre cazurile sporadice și forma cu moștenire

autosomal dominantă [71]. Prezența factorului structural, a fost evidențiată într-un studiu recent, care a inclus 103 pacienți, evaluați pre-chirurgical și intervenți chirurgical. Rezultatele au arătat că la 75% dintre pacienții intervenți chirurgical, analiza histologică a țesutului înlăturat a demonstrat prezența displaziei focale corticale [107], din care la 5% aceasta a fost asociată cu alte modificări structurale ca scleroza hipocampală sau tumori în stadii incipiente. Un istoric familial de epilepsie se identifică în până la 25% din cazuri, fiind recunoscută moștenirea autosomal-dominantă [108], iar un alt studiu, ce prezintă datele secvențierii exomului uman la acești pacienți [109], relatează identificarea mutațiilor cauzale în 10,4% din cazuri. Frecvența mutației genei KCNT1 a constituit 2,3%, a genelor complexe GATOR1 – 5,9%, pentru CHRNA4 – 3,1% și iar pentru SCN1A – 1,7%. Acest studiu a permis identificarea unei noi gene responsabilă de epilepsie, NPRL2, care codifică o componentă a GATOR1, un regulator negativ al căii mTOR (mammalian target of rapamycin). Corelațiile dintre genotip și fenotip au confirmat asocierea mutației acestor gene cu displazia corticală focală, cu rata mai mare de rezistență la tratament, aură și apariția crizelor epileptice inclusiv și în starea de veghe, cu implicații relevante în strategiile de diagnostic și tratament [109]. Mai mult de atât, a fost confirmat faptul, că mutațiile genei KCNT1 sunt implicate în formele severe cu dizabilități intelectuale și tulburări psihiatrice.

Din punct de vedere epidemiologic, epilepsia cu crize epileptice nocturne este caracterizată printr-o prevalență de 1,8-1,9 cazuri la 100 mii locuitori și corespunde criteriilor unei maladii rare [45, 110, 111], și constituie 15-17% din epilepsiile de lob frontal [101]. Afectează predominant bărbații într-un raport de 7:3, cele mai frecvente fiind formele non-lezionale.

Debutul crizelor epileptice poate fi la orice vârstă, cu o predominanță în timpul copilăriei și a adolescenței, în majoritatea cazurilor până la împlinirea vârstei de 20 ani [45]. Doar la 20% dintre acești pacienți, debutul crizelor hiperkinetice survine până la vârsta de 5 ani.

Frecvența crizelor epileptice poate fi destul de înaltă, cu apariția în fiecare noapte sau aproape în fiecare noapte, de obicei de mai multe ori pe parcursul nopții. Apariția crizelor epileptice în clustere este caracteristică, dar nu obligatorie, pentru stabilirea diagnosticului. Evenimentele paroxistice apar în timpul somnului lent (și, în consecință, cel mai frecvent în timpul nopții), și rareori în timpul somnului paradoxal [45]. Ocazional, manifestările clinice pot apărea și în timpul somnului diurn. Prima apariție ale acestor episoade pot preceda, coincide sau pot urma debutul crizelor legate de somn [102]. La majoritatea pacienților cu crize epileptice nocturne, capacitatea intelectuală nu este afectată, însă au fost raportate tulburări de comportament în forma familială condiționată de mutațiile genei KCNT1 [112], ceea ce în consecință nu este un criteriu de excludere pentru stabilirea diagnosticului.

Privarea de somn în urma evenimentelor paroxismale nocturne exercită un impact negativ asupra funcțiilor cognitive, inclusiv asupra stării de vigilență, percepției, memoriei, funcțiilor senzoriale și executive. În plus, privarea de somn poate afecta funcționarea sistemelor cognitive legate de rețelele emoționale, dar din punct de vedere neuropsihologic, seriile de cazuri sporadice și familiale nu raportează deficite cognitive [113]. Licchetta (2018) a raportat dizabilități intelectuale sau IQ la limită în aproximativ 12% din cazuri iar tulburări psihiatrice – în 24% [114]. Dacă totuși este prezentă, tulburarea cognitivă afectează în special funcțiile de memorie, și funcțiile executive, indiferent de abordarea terapeutică a pacientului. Variabilele severității clinice (frecvența înaltă a crizelor epileptice, statusul epileptic, asocierea crizelor epileptice tonico-clonice, răspunsul slab la tratamentul antiepileptic) sunt corelate negativ cu memoria și funcțiile executive [114]. Deficitul de memorie poate fi explicat prin efectul direct negativ al activității epileptiforme interictale și ictale (originare din regiunile frontale sau extrafrontale) și de procesele de memorare legate de somn, afectate de fragmentarea somnului.

Particularitățile electrofiziologice au fost sumarizate de Tinuper în 2016 [45], care a afirmat că înregistrările interictale și ictale a video-EEG de scalp pot fi neinformative, în special când crizele epileptice își au originea din regiunile profunde, dar totuși telemetria video-EEG este cel mai bun test de diagnostic disponibil pentru evaluarea evenimentului paroxistic. Chiar dacă este negativ, testul nu exclude diagnosticul, fiind posibil ca crizele să nu fie înregistrate și anomalii EEG interictale și ictale pot a fi absente. Crizele epileptice hiperkinetice își au originea atât din ariile frontale, cât și din cele extrafrontale [66-70, 98, 99]. Studiile mai vechi au relatat că de la 51 la 55% dintre pacienții investigați nu au prezentat modificări epileptiforme interictale, iar înregistrările EEG au fost neconcludente în 44% de crize epileptice hiperkinetice [102].

Evoluția epilepsiei cu crize epileptice nocturnă este considerată, în general, favorabilă. Medicația antiepileptică de primă linie este carbamazepina [108, 115], cu o rată de succes de aproximativ 70%, raportată în majoritatea studiilor din domeniu [102, 107]. O cercetare recentă (Licchetta, 2017), a evoluției de lungă durată a acestei entități nosologice a relatat date mai pesimiste, în comparație cu studiile precedente [71]. În acest studiu a fost pentru prima dată introdus termenul de remisie terminală, care a fost definită ca o perioadă de minimum 5 ani consecutivi fără crize epileptice la momentul ultimei evaluări. La evaluarea finală, rata remisiei terminale a constituit 22,3%, iar rata cumulativă a constituit 20,4, 23,5 și 28,4% la 10, 20 și respectiv 30 ani de la includere în studiu [71]. Un pronostic mai favorabil a fost sugerat în cazurile lipsei substratului morfologic și a crizelor epileptice nocturne în exclusivitate, astfel etiologia simptomatică este cel mai important factor, ce influențează pronosticul maladiei. Cu toate că rata farmacorezistenței în epilepsia cu crize epileptice nocturne este destul de înaltă, potențialul de

traumatizare pare să fie mai redus în comparație cu crizele epileptice în stare de veghe [108]. Probabil că acest moment este legat de condițiile relativ sigure ale pacientului aflat în pat. Totuși, crizele hiperkinetice pot fi destul de violente și nu este exclusă căderea pacientului din pat, de aceea sunt necesare măsuri ca dormitul pe o saltea la podea sau plasarea de perne lateral pe pat. În acest context, nu este acceptabil de a avea un comportament care ar evita viața lor socială și comportamentală [108].

Un moment important al pronosticului este moartea subită neașteptată în epilepsie (Sudden Unexpected Death in Epilepsy – SUDEP) cu referire la epilepsia cu crize epileptice nocturne [108]. Majoritatea cazurilor de SUDEP apar în pat și în timpul somnului, această relație a fost găsită în aproximativ 60% din cazurile de decese [116]. Particularitățile legate de somn ca lipsa supravegherii, poziția clinostatică, crizele generalizate tonico-clonice și implicarea sistemului vegetativ autonom, crește riscul SUDEP în timpul somnului. Cu toate că apariția crizelor epileptice nocturne este un factor de risc important pentru SUDEP, a fost demonstrat că incidența SUDEP în epilepsia cu crize epileptice nocturne nu este mai mare decât în populația generală ce suferă de epilepsie (0,36 cazuri la 1000 persoane-ani) [117]. Dar, totuși, pacienții cu crize epileptice nocturne cu debut insular posedă un risc mai mare de SUDEP [118, 119], deoarece modificările epileptiforme de origine insulară provoacă modificări importante autonome, în special cardiace [116, 120].

Pe parcursul ultimelor decenii multe caracteristici principale au fost clarificate, însă unele aspecte critice rămân controversate [72]. Coexistența și suprapunerea semiologică a epilepsiei cu crize epileptice nocturne și a tulburărilor de somn face diagnosticul diferențial o provocare chiar și pentru specialiștii din domeniu medicinei somnului și epileptologiei. Modelele comportamentale întâlnite în parasomnii și în epilepsia cu crize epileptice nocturne pot fi similare. Tulburările de comportament în somnul paradoxal și crizele epileptice hiperkinetice, la fel, se pot asemăna. Manifestările motorii ictale includ caracteristici clare cum ar fi posturile distonice și mișcările stereotipe, dar sunt asociate cu comportamente parasomnice [121].

Un alt aspect controversat este răspunsul la terapia antiepileptică, care nu este un instrument adecvat de diagnosticare, dar ar putea reprezenta un element important pentru stabilirea diagnosticului final atunci când video-EEG nu este disponibil sau este neinformativ. Dar din păcate, chiar și răspunsul la medicamente antiepileptice nu este discriminant pentru diagnostic [72]. Deși carbamazepina este eficientă la majoritatea pacienților, terapia nu a avut nici un impact asupra frecvenței crizelor epileptice la aproximativ o treime din pacienți [107].

Originea extratemporală a epilepsiei cu crize epileptice nocturne, care pretinde să fie frontală, rămâne un subiect controversat. Studiile din ultimul deceniu au demonstrat că această

entitate nosologică poate avea origine insulară, temporală, parietală și chiar occipitală [66-70, 98, 99], iar lobul frontal se referă la propagarea finală a descărcărilor epileptiforme provenite din altă regiune, relevantă pentru evaluarea pre-chirurgicală. e pentru scopuri chirurgicale. Din aceste motive, termenul de epilepsie nocturnă de lob frontal a fost substituit prin epilepsie hipermotorie legată de somn. Mai sunt mai sunt supuse discuțiilor și viziunile în privința sindroamelor epileptice, recunoscute ca fiind legate de somn sau care sunt influențate de somn. Astfel, Carreno și colegii săi din Barcelona (2016) susțin că somnul are o influență semnificativă asupra descărcărilor epileptiforme și asupra crizelor epileptice și că există o varietate de epilepsii care sunt în mod clar legate de somn [122]. Ca exemplu, autorii propun epilepsia nocturnă de lob frontal, epilepsia benignă cu spike-ri centro-temporale (epilepsia auto-limitată cu spike-ri centro-temporale – ILAE 2017 [22]), sindromul Panayiotopoulos, epilepsia mioclonică juvenilă, sindromul West, sindromul Lennox-Gastaut, și CSWS sau ESES [122]. Acest subiect rămâne a fi controversat și necesită de a fi discutat în continuare, luând în considerare că Foldvari și Schaeffer, în anul 2013, au definit ca sindroame legate de somn doar o parte din entitățile nosologice susnumite (ca epilepsia nocturnă de lob frontal, epilepsia benignă cu spike-ri centro-temporale, sindromul Panayiotopoulos, sindromul Lennox-Gastaut, sindromul Landau-Kleffner și CSWS sau ESES) [123].

Un subiect controversat este și utilizarea telemetriei video-EEG (video-EEG de lungă durată) în diagnosticul evenimentelor paroxistice nocturne [72, 124]. Metoda este considerată de elecție, însă, în afară de faptul că este costisitoare și presupune admiterea în clinică a pacientului, înregistrarea EEG cu electrozi de scalp nu întotdeauna identifică modificări epileptiforme interictale sau chiar ictale [45], iar modificări epileptiforme interictale pot apărea, de asemenea, în unele parasomnii [125]. Aceste momente reduc valoarea diagnostică a înregistrărilor video-EEG cu scop de diagnostic, ceea ce face ca semiologia ictală și anamnesticul să rămână importante în stabilirea diagnosticului și diagnosticul diferențial al epilepsiei cu crize epileptice nocturne.

Din motivul dificultăților de înregistrare a evenimentului paroxistic nocturn în condiții de clinică, în cazul când aceste epizode sunt rare, înregistrările video la domiciliu sunt utile, în special pentru evenimentele majore (crizele epileptice hiperkinetice), dar posibilitățile diagnostice sunt mai reduse în cazul evenimentelor minore, cum ar fi trezirile/excitațiile paroxistice [126], pentru care este obligatorie și înregistrarea paralelă a EEG în cadrul telemetriei video-EEG, ce oferă cel mai înalt nivel de certitudine în stabilirea diagnosticului [45]. Cu scopul realizării analizei robuste a evenimentelor paroxistice nocturne, Derry și echipa sa de cercetători, au prezentat date care permit diferențierea crizelor epileptice hiperkinetice și a parasomniilor, oferind un șir de argumente bazate pe monitoring-ul video-EEG de lungă durată [127]. Cu toate acestea, rolul

telemetriei video-EEG în diagnosticul epilepsiei cu crize epileptice nocturne, comparativ cu diagnosticul epilepsiei cu crize epileptice diurne și mixte, rămâne a fi o provocare.

1.4 Epilepsia, interacțiunile cu somnul și epilepsia cu crize epileptice nocturne – generalități

Epilepsia este o entitate nosologică complexă și dinamică, definiția căreia a suferit o serie de modificări pe parcursul ultimilor ani. Conform ultimei clasificări, crizele epileptice sunt divizate în crize cu debut focal, generalizat și necunoscut, cu sub-divizarea ulterioară în motorii și non-motorii; și cu conștiența păstrată sau conștiența alterată pentru crizele focale, iar epilepsiile, în funcție de etiologie, au fost clasificate în structurale, genetice, infecțioase, metabolice, imune și de etiologie necunoscută. Epilepsia are un impact medico-social impunător, afectând până la 1% din populația globală, majoritatea fiind persoane apte de muncă. Morbiditatea nu depinde de nivelul economic al țării în care locuiesc pacienții cu epilepsie.

Somnul este definit ca o stare globală, a cărei mecanism de control se manifestă la fiecare nivel de organizare biologică, de la gene și mecanisme intracelulare la rețele celulare, care controlează mișcările, funcțiile autonome, comportamentul și cogniția. Relația între epilepsie și somn este una complexă și demonstrată științific. Epilepsia și crizele epileptice pot fragmenta somnul și poate schimba arhitectura somnului, iar somnul poate favoriza anumite forme de epilepsie. Somnul lent favorizează apariția descărcărilor epileptiforme, în timp ce somnul rapid inhibă activitatea epileptiformă. Somnul la fel influențează nu numai inițierea, dar și propagarea crizelor epileptice, procese, ce depind de stadiile somnului. Privarea de somn s-a dovedit a fi activatorie pentru modificările epileptiforme, independent de durata somnului sau profunzimea lui. Dar fazele și stadiile somnului influențează diferit apariția crizelor epileptice. În acest context au fost definite epilepsii cu crize epileptice în stare de veghe, în timpul somnului și difuze (atât în stare de veghe, cât și în timpul somnului).

Medicația AE poate influența somnul și modifica structura somnului, iar în epilepsiile nocturne cu crize epileptice hiperkinetice îmbunătățesc somnul, reduc numărul trezirilor nocturne, cresc rata somnului paradoxal și în final cresc și eficiența somnului.

PCA (pattern-ul ciclic alternant), apreciat în timpul înregistrării EEG, prezintă un nivel redus de organizare a somnului, fiind extrem de instabile și sunt legate frecvent cu debutul crizelor epileptice. Tulburările de somn, cum ar fi apneea obstructivă de somn, facilitează apariția crizelor epileptice, iar tratamentul lor poate reduce numărul lor și ameliora evoluția epilepsiei.

Epilepsia cu crize epileptice nocturne este o entitate nosologică care a fost pe parcursul anilor și mai este obiectul discuțiilor aprinse și a întâmpinat multiple modificări terminologice și

conceptuale și a fost recent definită doar în anul 2014 la Conferința de Consens din Bologna ca epilepsie hipermotorie legată de somn sau epilepsie cu crize epileptice nocturne. Principalele criterii de diagnostic au fost apreciate ca: a). crizele epileptice sunt dependente sau legate de somn și nu de modelul circadian al apariției crizelor epileptice; b). crizele epileptice sunt caracterizate ca hiperkinetice și pot avea o posibilă origine extrafrontală, fără diferențe substanțiale semiologice.

Recunoașterea crizelor epileptice hiperkinetice în cadrul epilepsiei cu crize epileptice nocturne a avut o evoluție treptată, începând din anul 1972 până în prezent, și a suportat diferite interpretări și definiții. Divizarea în crize epileptice hiperkinetice tip I și II a fost propusă și recunoscută în 2008. Nivelurile de certitudine în stabilirea diagnosticului de epilepsie cu crize epileptice nocturne sunt: posibil (de martor); clinic (video-documentat) și confirmat (video-EEG documentat).

Rolul telemetriei video-EEG în diagnosticul epilepsiei cu crize epileptice nocturne, în comparație cu diagnosticul epilepsiei cu crize epileptice diurne și mixte rămâne a fi o provocare.

2. MATERIALE ȘI METODE

2.1 Caracteristica generală a studiului

În conformitate cu scopul și obiectivele stabilite, a fost realizat un studiu analitic, clinic-observațional asupra unui lot de pacienți, care pe parcursul vieții au prezentat evenimente clinice paroxistice și cărora cu scop de diagnostic și diagnostic diferențial a fost indicată efectuarea video-EEG de lungă durată (video-EEG monitoring nocturn prin telemetrie video-EEG, în continuare telemetrie video-EEG). În studiu au fost incluse persoanele consultate de medicul neurolog sau epileptolog, în perioada iunie 2006 și mai 2017, în cadrul Laboratorului de Neurobiologie și Genetică Medicală și a Catedrei Neurologie nr. 2 (șef laborator și șef catedră – academician al AȘM, profesor universitar, Stanislav Groppa), subdiviziuni ale USMF „N. Testemițanu” (rector – academician al AȘM, profesor universitar Ion Ababii), la baza Institutului de Medicină Urgentă (director – profesor universitar Mihai Ciocanu).

Pentru a determina dimensiunea eșantionului reprezentativ, a fost aplicată formula de calcul pentru studiile observaționale:

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

unde:

n – dimensiunea eșantionului reprezentativ;

P – sensibilitatea (procentajul rezultatelor pozitive) video-EEG standard sau de rutină în diagnosticul epilepsiei, ce constituie în medie 23,0% ($P=0,23$) [128-131];

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

d – eroarea ($d=0,05$);

Introducând datele în formulă am obținut:

$n = 0,23 \times 0,77 (1,96/0,05)^2 = 274,22$ pacienți, și, luând în considerare rata de 10,0% de non-răspuns, eșantionul reprezentativ va constitui 302 de pacienți cu epilepsie.

Cercetarea a fost realizată în câteva etape:

Etapa 1. Studiarea literaturii, elaborarea fișei de cercetare a pacientului și selectarea pacienților pentru includerea în studiu.

Etapa 2. Aplicarea metodelor de cercetare.

Etapa 3. Colectarea, sistematizarea și prelucrarea statistică a datelor obținute.

Etapa 4. Analiza rezultatelor obținute, formularea concluziilor și elaborarea recomandărilor practice.

Pe parcursul desfășurării studiului (2006-2017) au fost examinați în total 2850 de subiecți, cărora au fost efectuate 5071 investigații video-EEG, din care 875 – telemetrie video-EEG. Ulterior, după aplicarea criteriilor de includere și excludere, în studiu au fost incluși doar 315 pacienți eligibili, repartizați în 3 grupuri: cu crize epileptice dependente de somn (nocturne) (115 pacienți); cu crize epileptice diurne (126 pacienți) și cu crize epileptice atât în stare de veghe, cât și în timpul somnului (mixte – 74 pacienți) (vezi Figura 2.1 – designul studiului).

Criteriile de selectare a subiecților din studiu au fost formulate în modul următor:

- criterii de includere:

1. Subiecți cu crize epileptice în somn (nocturne), diurne și mixte.
2. Subiecți de ambele sexe fără limită de vârstă.
3. Acordul informat al pacientului de a participa în cercetare.

- criterii de excludere:

1. Refuzul pacientului.
2. Sindroamele epileptice ale vârstei infantile.
3. Patologia somatică decompensată.

Persoanele incluse în studiu au fost examinate de medicul neurolog/epileptolog, ulterior a fost efectuată telemetria video-EEG, care a debutat cu video-EEG standard. De asemenea, pacienții incluși în studiu au fost investigați prin RMN cerebrală.

Pentru realizarea scopului și obiectivelor cercetării, am analizat datele neurofiziologice, obținute în urma investigațiilor video-EEG standard și telemetriei video-EEG, în grupurile de pacienți cu crize epileptice nocturne, diurne și mixte. Din motive etice, subiecții care au necesitat o evaluare complexă, au fost investigați prin ambele metode, video-EEG standard și telemetrie video-EEG, nu doar prin metoda standard. Acest fapt a contribuit, de asemenea, și la omogenizarea datelor obținute și asigurarea veridicității studiului.

În urma aplicării criteriilor de selectare a pacienților, în studiu au participat 315 persoane, iar 560 au fost excluse datorită prezenței criteriilor de excludere (refuzul pacientului, sindroame epileptice ale vârstei infantile, prezența comorbidităților somatice decompensate) sau determinarea evenimentelor paroxistice nonepileptice, lipsa datelor neuroimagistice.

Astfel, pentru analiza ulterioară, au fost folosite datele obținute de la 315 pacienți, ce au constituit lotul general. Caracteristica generală a lor este reprezentată în Tabelul 2.1.

Tabelul 2.1. Caracteristica generală a pacienților din lotul de studiu (n = 315)

Parametrul evaluat	Nr. abs.
Pacienți cu evenimente paroxistice	315 (100%)
Sex:	
• bărbați	152 (48,3%)
• femei	163 (51,7%)
Mediu de reședință:	
• urban	243 (77,1%)
• rural	72 (22,9%)
Vârsta medie la momentul cercetării, (M±m) ani	23,8±0,9 i-v 1 - 79 ani
Vârsta medie la debutul bolii, (M±EM) ani	19,3±0,96 ani i-v. 1 - 77 ani
Durata bolii, de la debut până la momentul cercetării, (M±EM) ani	4,5 ± 0,35 ani i-v. 0 - 35 ani

Din tabelul dat, putem observa o predominare a pacienților de sex feminin (163 (51,7%) femei vs. 152 (48,3%) bărbați). Majoritatea pacienților (79,7%) au fost locuitori urbani și doar 22,9% locuitori în mediu rural. De asemenea, putem remarca că pacienții, care au intrat în studiu, aveau o vârstă relativ tânără la momentul cercetării, cu o medie de 23,8±0,9 ani. Debutul bolii, a fost notat, în medie, la vârsta de 19 ani ± 17,1 ani, având o durată medie a bolii de 4,5±6,2 ani.

Pentru realizarea scopului și obiectivelor cercetării, lotul general a fost ulterior divizat în trei grupuri, în dependență de tipul crizelor epileptice, iar datele colectate în urma investigațiilor clinice și paraclinice efectuate, au fost analizate și interpretate comparativ între grupuri.

2.2 Metodologia cercetării

Evaluarea pacienților a fost efectuată în conformitate cu designul studiului (Figura 2.1) prin examen clinic general, investigații instrumentale (RMN) și specifice (video-EEG).

Evaluarea instrumentală a inclus efectuarea neuro-imagisticii cerebrale prin RMN 1,5/3 T și a telemetriei video-EEG. Pacienții au fost evaluați clinic înainte și după efectuarea telemetriei video-EEG. Traseele EEG au fost revizuite independent de către, cel puțin, doi medici neurologi și/sau neurofiziologi.

Datele au fost colectate într-un chestionar special elaborat în clinica de autor (Anexa 1) și a inclus aprecierea unui șir de variabile precum: mediul de trai (urban/rural), vârsta la momentul adresării, sexul, starea familială, studiile, capacitatea de muncă, tipul de activitate, diagnosticul de trimitere, vârsta la care a apărut primul eveniment paroxistic, circumstanțele de apariție și timpul evenimentului paroxistic, frecvența apariției lor, datele neuro-imagistice, datele EEG calitative, cantitative și de localizare, factorul etiologic sau factorii de risc presupuși, tratamentul administrat

până la și după investigație, evenimentele clinice înregistrate, modificările EEG înregistrate la efectuarea video-EEG standard și telemetriei video-EEG.

Vârsta la momentul adresării a fost repartizată în conformitate cu standardizarea OMS a vârstelor (2009) [132], aprobată în baza de date a OMS pentru anii 2000-2025 și a fost ajustată în conformitate cu ratele de incidență și prevalență a epilepsiei în funcție de vârstă, descrise de Jallon [133].

Pentru colectarea informației despre nivelul de educație al pacienților am utilizat clasificarea stipulată în legea învățământului (nr. 547 din 21.07.1995), și anume: studii superioare, medii speciale, medii generale, medii neterminate, elev și preșcolar.

Nivelul de angajare a pacienților a fost notat conform următoarelor categorii: angajat, neangajat, pensionar, inapt pentru muncă, student, elev, preșcolar (în cazul când vârsta pacientului sau capacitatea de muncă nu corespunde încadrării în câmpul muncii).

După diagnosticul de trimitere subiecții au fost divizați în subiecți direcționați cu diagnosticul de epilepsie sau cu alt diagnostic.

Vârsta de debut a maladiei este o variabilă importantă și pentru analiza ei, am utilizat categoriile de vârstă în conformitate cu standardizarea OMS a vârstelor (2009) [132], ajustate la ratele de incidență și prevalență a epilepsiei în funcție de vârstă, descrise de Jallon [133].

În funcție de circumstanțele apariției primului acces, evenimentele clinice de debut au fost semnalate ca fiind provocate sau neprovocate [17].

După timpul apariției evenimentelor paroxistice, acestea au fost divizate în: crize epileptice nocturne (CEN) cu apariție între orele 18:00 și 06:00 sau numai în timpul somnului; crize epileptice diurne (CED) cu manifestare între orele 06:00 și 18:00 sau numai în starea de veghe [134, 135] și evenimente clinice ce pot surveni în orice moment pe parcursul a 24 ore, atât în stare de veghe, cât și în timpul somnului, numite crize epileptice mixte. Deoarece au fost descrise două “vârfuri” de apariție a crizelor epileptice nocturne – între orele 21:00 – 23:00 și 03:00 – 05:00 [78], am considerat oportună divizarea crizelor epileptice nocturne, în dependență de timpul apariției, în crize ce apar la adormire, în timpul somnului propriu zis și la trezire [89].

Pentru a descrie frecvența apariției evenimentelor clinice, am selectat clasificarea lor ca, crize ce survin mai frecvent de odată în zi; odată pe zi – odată pe săptămână; odată pe săptămână – odată pe lună; odată pe lună – odată la 6 luni; odată la 6 luni – odată pe an; mar rar decât odată pe an [136].

Datele neuro-imagistice au fost particularizate și clasificate în leziuni chirurgicale, orientative și în nonlezionale, în corespundere cu cercetările recente [137].

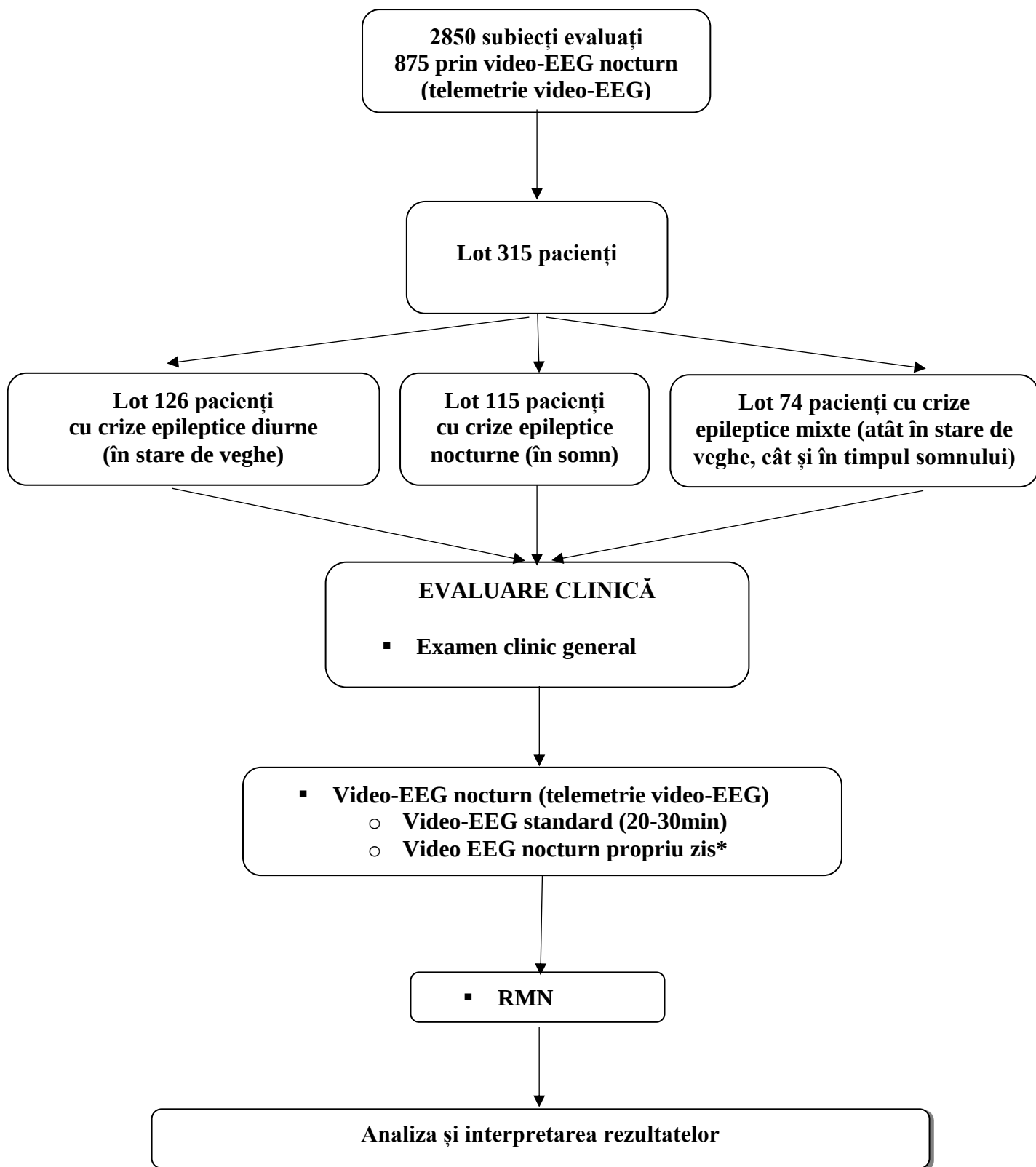


Fig. 2.1. Designul studiului

*video-EEG nocturn a inclus efectuarea video-EEG standard la începutul investigației

În ceea ce privește interpretarea modificărilor EEG, actualmente nu a fost obținut un consens în rândul cercetătorilor la nivel internațional, cu toate acestea, o clasificare argumentată a fost propusă de Mani [138] și include repartizarea după morfologie, localizare și frecvența apariției lor pe înregistrarea EEG. Această clasificare a fost utilizată în interpretarea modificărilor EEG la pacienții din cercetarea curentă.

Notarea factorilor etiologici a fost efectuată în baza clasificării propuse de Shorvon [139]: posibil de etiologie genetică, vasculară, tumorală sau traumatică. Pentru a identifica prezența potențialilor factori de risc la pacienții cercetați, a fost colectată anamneza referitoare la: patologia perinatală, infecțiile intrauterine ale SNC, infecțiile menigo-encefalice în afara perioadei perinatale, hipoxia cerebrală în afara perioadei perinatale și paralizia cerebrală infantilă.

Înregistrările video-EEG de lungă durată (telemetria video-EEG) au fost efectuate prin intermediul echipamentului pentru înregistrare de lungă durată Coherence system (Deltamed SA, Natus Medical Incorporated, Franța) în încăpere semi-întunecată, pe parcursul a minimum 8 ore de înregistrare continuă nocturnă. Pentru fiecare pacient, 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 (Astro-Med Inc Product Group), plasați conform standardelor internaționale (sistemul intonațional 10-20 [140]), 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). Toți pacienții 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 2 medici neurofiziologi și un neurolog-epileptolog. Analiza statistică a fost efectuată la pacienți în conformitate cu nivelurile de certitudine a stabilirii diagnosticului de epilepsie cu crize epileptice nocturne [45], în particular nivelul de martor (posibil) și nivelul video-EEG documentat (confirmat). Au fost analizate, studiate și descrise crizele epileptice hipermotorii ale 9 pacienți cu crize epileptice nocturne înregistrate.

Analiza și descrierea crizelor epileptice a fost efectuată în conformitate cu definiția, criteriile de diagnostic ale epilepsiei cu crize hipermotorii [45], cât și clasificarea crizelor epileptice hipermotorii după Rheims [104]. Valoarea diagnostică a telemetriei video-EEG în diagnosticul epilepsiei cu crize epileptice nocturne a fost determinată reieșind din calculele statistice, pentru care, în calitate de variabile au fost selectate rezultatele real pozitive (absența modificărilor epileptiforme în timpul video-EEG standard și prezența în timpul telemetriei video-

EEG; prezența modificărilor epileptiforme în timpul video-EEG standard și înregistrarea unei crize epileptice în timpul telemetriei video-EEG; prezența modificărilor epileptiforme în timpul video-EEG standard și identificarea sau precizarea focarelor epileptiforme în timpul telemetriei video-EEG). Ca rezultate real negative *a* au fost apreciate prezența modificărilor epileptiforme, atât în timpul video-EEG standard, cât și în timpul telemetriei video-EEG. Ca rezultate real negative *b* au fost selectate absența modificărilor epileptiforme, atât în timpul video-EEG standard, cât și în timpul telemetriei video-EEG.

Rezonanța magnetică nucleară (RMN) a fost efectuată cu ajutorul scannerului 3T SIEMENS Skyra, cu o bobină cu cap de 32 de canale [141]. Imaginile au fost efectuate în planul T1 cu timp de repetare [TR] = 1900 msec, timpul de ecou [TE] = 2,5 msec, grosimea tranșei de 1 mm și unghiul de înclinare de 9°. Imaginile în planul T2, au fost efectuate cu un TR = 6860 msec, TE = 58 msec, grosimea tranșei de 2,5 mm, unghiul de înclinare de 149°. Astfel, au fost obținute secvențe prin recuperarea cu inversiune fluid-atenuată (TR – 5000 msec, TE – 388 msec, grosime tranșă – 0.9 mm, unghi de înclinare – 120°. Imaginile în planul T1 au fost procesate cu ajutorul softului de analiză FreeSurfer, versiunea 5.3.0 ce a permis reconstrucția suprafeței corticale într-un mod complet automatizat, și controlul vizual al calității la diferite etape de procesare [142, 143]. Fluxul de procesare, bazat pe suprafață, a constat în îndepărtarea conturului părții osoase ale craniului, transformarea spațiului Talairach, optimizarea limitelor substanță cenușie-substanță albă, substanță cenușie-lichid cefalorahidian, segmentarea substanței albe subcorticale și a structurilor de substanță cenușie, urmate de modelare [144]. Imaginea cortexului cerebral a fost ulterior împărțită în 34 de regiuni emisferiale conform atlasului Desikan-Killiany [145] și au fost extrase zonele corticale individuale și volumele corticale. În analiza între grupuri au fost incluse 7 structuri subcorticale selectate – talamusul, hipocampusul, amigdala, nucleul caudat, putamenul, globus pallidum și diencefalul ventral.

Cu ajutorul interfeței QDEC, încorporată în softul FreeSurfer, au fost analizate diferențele dintre ariile corticale și volumul cortical între grupuri prin calcularea unui model liniar general (MGL) al efectului grupului asupra zonei/volumului cortical la fiecare regiune din întregul cortex. Ulterior, datele au fost omogenizate cu un kernel Gaussian cu o lățime de maxim 10 mm. Hărțile statistice ale diferențelor semnificative între grupuri au fost corectate pentru comparații multiple, folosind analiza clusterului permutării Monte-Carlo la un prag statistic $p < 0,05$ ($Z = 1,3$).

Volumele corticale și subcorticale, extrase din fiecare regiune de interes (RDI), au fost încorporate într-o matrice comună de conectivitate structurală (corelație) cu mărimea 82×82 pentru fiecare grup. Fiecare element din matricea de conectivitate a reprezentat coeficientul de corelație Pearson între valorile RDI ale tuturor subiecților dintr-un grup. Matricele de conectivitate

generate au fost utilizate pentru analiza rețelei ulterioare, folosind setul de analiză grafică teoretică (AGT) [146]. Nodurile și conexiunile rețelei au fost definite în funcție de RDI corticale și subcorticale parcelate (Figura 2.2). A fost analizată structura rețelelor și au fost definiți și calculați parametrii de rețea [147]. Lungimea caracteristică a căii de rețea denotă un număr minim de vârfuri care trebuie transferate de la un nod la altul; această măsură este invers proporțională cu nivelul integrării rețelei. Eficiența globală este media matricei de distanță inversă a întregii rețele; este parametrul integrării, caracterizând fluxurile informaționale ale rețelei. Asortarea este preferința nodului rețelei de a se conecta la alte noduri similare. Rețelele asortate sunt mai robuste în ceea ce ține de înlăturarea nodurilor și se sincronizează mai ușor. Gradul de distribuție a unei rețele denotă distribuția numărului de conexiuni în întreaga rețea. Asortarea și gradul de distribuție sunt măsuri ale rezilienței rețelei.

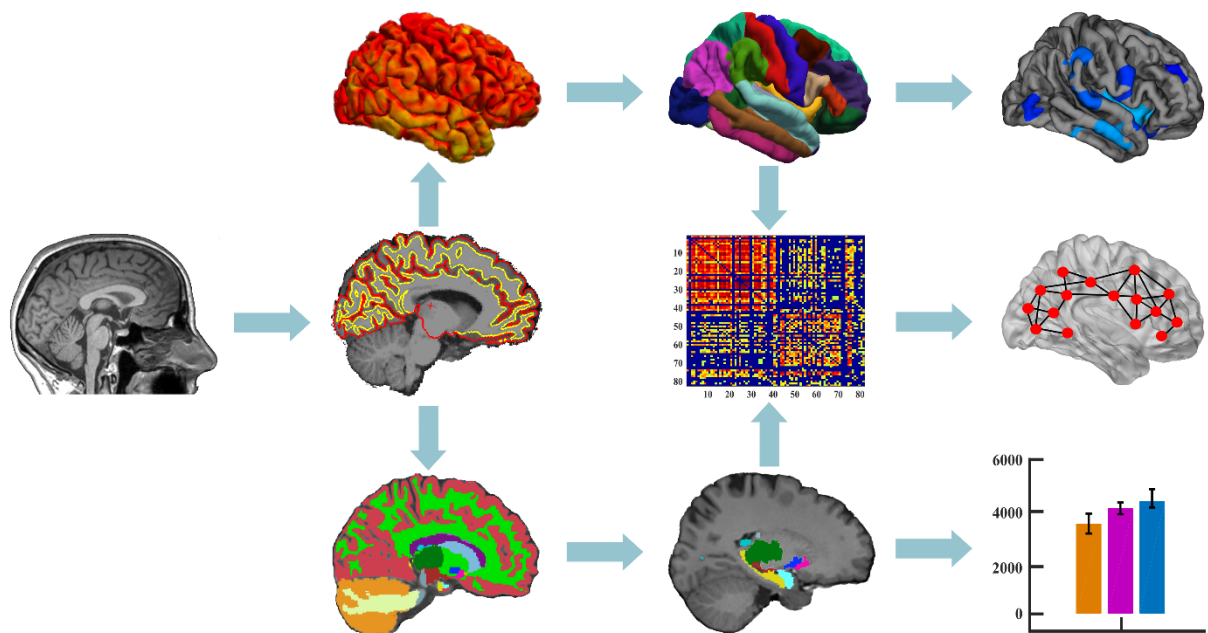


Fig. 2.2. Schema analizei datelor imagistice

Imaginile RMN T1 au fost segmentate cu fluxul de procesare FreeSurfer în RDI corticale și subcorticale. Volumele corticale și subcorticale extrase din fiecare RDI au fost utilizate pentru a construi o matrice comună de conectivitate a grupului și o analiză ulterioară a rețelei. În mod separat, s-au apreciat diferențele volumelor RDI corticale și subcorticale. Datele ce țin de ariile corticale și volumele corticale au fost determinate la pacienții cu crize epileptice nocturne (hiperkinetice), crize epileptice diurne și au fost comparate de asemenea cu a datelor de suprafață și volumetrice cu ale subiecților sănătoși.

2.3 Metodele de analiză statistică utilizate

Procesarea statistică a datelor obținute a fost realizată în cadrul Secției de Asigurare Matematică a IMSP Institutul de Cardiologie, prin tehnici electronice, utilizând programele Microsoft Excel și SPSS Statistics (versiunea 23.0, IBM, Armonk, NY, SUA).

Utilizarea metodelor statistice, precum calculul mediilor aritmetice și erorilor standarde, a evidențiat structura și dinamica fenomenelor cercetate. Compararea statistică, și determinarea testului de semnificație, a permis determinarea diferențelor semnificative între valorile medii și cele procentuale. Diferențele erau considerate semnificative statistic, dacă $p < 0,05$. Analiza variațiilor ANOVA a fost utilizată pentru analiza variabilelor cercetate. Diferențele între grupuri, în domeniul demografic (vârsta, sexul), clinic (durata bolii, tipul crizei epileptice – focal vs generalizat etc) și variabilele de rețea, au fost identificate cu o analiză unică a varianței (ANOVA), t-test sau χ^2 a lui Pearson.

Analiza statistică a datelor neuro-imagistice fost efectuată utilizând softul SPSS Statistics (versiunea 23.0, IBM, Armonk, NY, SUA) și MATLAB R2015b (Mathworks, Natick, Mass). Variabilele continue sunt raportate ca mijloace (M) și deviații standard (DS); iar variabilele categorice sunt raportate ca rapoarte. Compararea volumelor subcorticale între grupuri s-a bazat pe testul ANOVA cu un design factorial $3 \times 2 \times 7$ (volumul subcortical al grupului [3] $\times$ emisferă [2] $\times$ 7), urmate de ANOVA separate pentru fiecare volum subcortical și teste post hoc Bonferroni. Valorile $p < 0,05$ au fost considerate semnificative din punct de vedere statistic.

3. DETERMINAREA VALORII DIAGNOSTICE A TELEMETRIEI VIDEO-EEG ÎN DIAGNOSTICUL EPILEPSIEI CU CRIZE EPILEPTICE NOCTURNE

3.1 Date medico-demografice ale pacienților din grupurile de studiu

În studiul efectuat au participat, în total, 315 pacienți cu diagnosticul clinic de epilepsie, stabilit în conformitate cu definiția ILAE din 2014 [17], care au fost ulterior distribuiți în trei grupuri, în funcție de tipul de manifestare a crizelor epileptice (Figura 3.1).

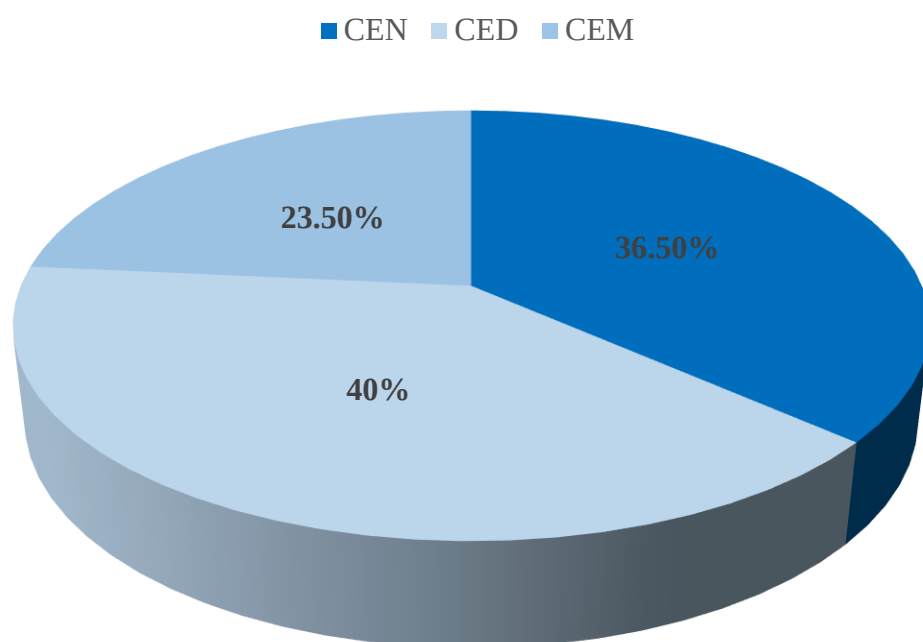


Fig. 3.1. Structura generală a lotului de studiu (n=315)

Astfel, s-a diferențiat un grup de 115 (36,5%) pacienți, cu crize epileptice dependente de somn, sau nocturne (CEN), care au constituit grupul de bază și două grupuri de referință: primul a inclus 126 (40%) pacienți care au suportat crize epileptice diurne (CED), iar al doilea grup – 74 (23,5%) pacienți, care au suportat crize epileptice atât diurne cât și nocturne sau mixte (CEM). După cum este ilustrat în figură, în structura generală a lotului de studiu au prevalat pacienți cu crize epileptice diurne spre deosebire de cei cu crize dependente de somn și mixte.

Pentru a identifica și alte particularități clinico-demografice, am analizat în continuare aceste trei grupuri comparativ (Tabelul 3.1).

Tabelul 3.1. Caracteristica generală a pacienților din grupurile de cercetate (n=315)

Parametrul evaluat	Grupul de pacienți cu CEN	Grupul de pacienți cu CED	Grupul de pacienți cu CEM
Pacienți cu evenimente paroxistice	115 (36,5%)	126 (40,0%)	74 (23,5%)
Sex: bărbați femei	71 (61,7%) 44 (38,3%)	51 (40,5%) 75 (59,5%)	30 (40,5%) 44 (59,5%)
Mediu de reședință urban rural	90 (78,3%) 25 (21,7%)	100 (79,4%) 26 (20,6%)	53 (71,6%) 21 (28,4%)
Vârsta medie la momentul cercetării, (M±EM) ani	18,9±1,3 i-v 1-64	26,5±1,6 i-v 1-79	26,7±1,8 i-v 2-61
Vârsta medie la debutul bolii, (M±EM) ani	14,9±1,33 i-v 1-64	22,9±1,71 i-v 1-77	20,1±1,87 i-v 1-61
Durata bolii, de la debut până la momentul cercetării, (M±EM) ani	4,1±0,55 i-v 0-29	3,7±0,49 i-v 0-27	6,6±0,85 i-v 0-35
p<0,01			

După cum putem observa din tabelul de mai sus, grupul de pacienți cu crize epileptice dependente de somn, sau nocturne (CEN), a fost constituit din 115 pacienți, dintre care 71 (61,7%) erau bărbați și 44 (39,3%) – femei, cu o predominare statistic semnificativă a bărbaților. În grupul de pacienți cu crize epileptice diurne (CED), ce a inclus 126 subiecți, am constatat, dimpotrivă, o prevalare a numărului de femei – 51 bărbați versus 75 femei (40,5% și 59,5%), iar în grupul de pacienți cu crize epileptice mixte (atât în stare de veghe, cât și în timpul somnului), constituit din 74 subiecți, nu a fost o diferență semnificativă între numărul de bărbați și femei – 30 (40,5%) bărbați și 44 (59,5%) femei.

Analiza comparativă a pacienților din grupurile de studiu, în privința mediului de trai a evidențiat că, majoritatea pacienților au fost locuitori urbani: în grupul de pacienți cu crize epileptice nocturne, locul de reședință urban a fost relatat de 78,3%, iar în grupurile cu crize epileptice diurne și mixte de 79,4% și respectiv 71,6% . Diferențe statistic semnificative între grupurile de pacienți, în funcție de mediul de trai, nu au fost constatate ($\chi^2=1,714$; $p>0,05$), cu toate acestea, s-a evidențiat o adresabilitate sporită a pacienților din mediul urban. Acest fapt, posibil caracterizează un nivel mai ridicat al conștientizării stării de sănătate a subiecților și capacitatea de percepere a unei disfuncții, precum și necesitatea de adresare la medicul specialist.

Evaluarea pacienților după criteriul de vârstă, a evidențiat două aspecte importante: pacienții cu crize epileptice nocturne au avut o vârstă medie, la momentul cercetării, de 18,9±1,3

ani, fiind mai tineri, comparativ cu grupul de pacienți cu crize epileptice diurne – $26,5 \pm 1,6$ ani și mixte – $26,7 \pm 1,8$ ani; mai mult de atât, debutul bolii la pacienții cu CEN s-a înregistrat mai devreme ($14,9 \pm 1,33$ ani), decât la pacienții cu CED ($26,5 \pm 1,6$ ani) și CEM ($20,1 \pm 1,87$ ani), diferența fiind statistic semnificativă ($p < 0,01$).

Cu toate acestea, o evoluție mai îndelungată a maladiei s-a înregistrat la pacienții cu CEM ($6,6 \pm 0,85$ ani) și la cei cu CEN ($4,1 \pm 0,55$ ani), iar la cei cu CED durata medie a bolii a fost mai mică ($3,7 \pm 0,49$ ani).

Astfel, crizele epileptice nocturne au predominat semnificativ la pacienții de gen masculin, în comparație cu pacienții de gen feminin (61,7% versus 38,3%), cu o diferență statistică semnificativă ($p < 0,01$). Totodată, putem remarca că, pacienții cu crize epileptice nocturne au avut o vârstă medie, la adresare, semnificativ mai mică ($18,9 \pm 1,3$ ani), comparativ cu grupul de pacienți cu crize epileptice diurne ($26,5 \pm 1,6$ ani) și mixte ($26,7 \pm 1,8$ ani). La fel și debutul bolii a fost mai precoce la pacienții cu crize epileptice nocturne (în medie la $14,9 \pm 1,3$ ani) în comparație cu pacienții cu crize epileptice diurne și mixte ($22,9 \pm 1,7$ ani și respectiv $20,1 \pm 1,8$ ani).

Un alt aspect al vieții pacienților cu epilepsie, care ne-a interesat datorită potențialelor implicări sociale și a impactului asupra calității vieții lor, a fost cercetarea stării familiale. Pentru

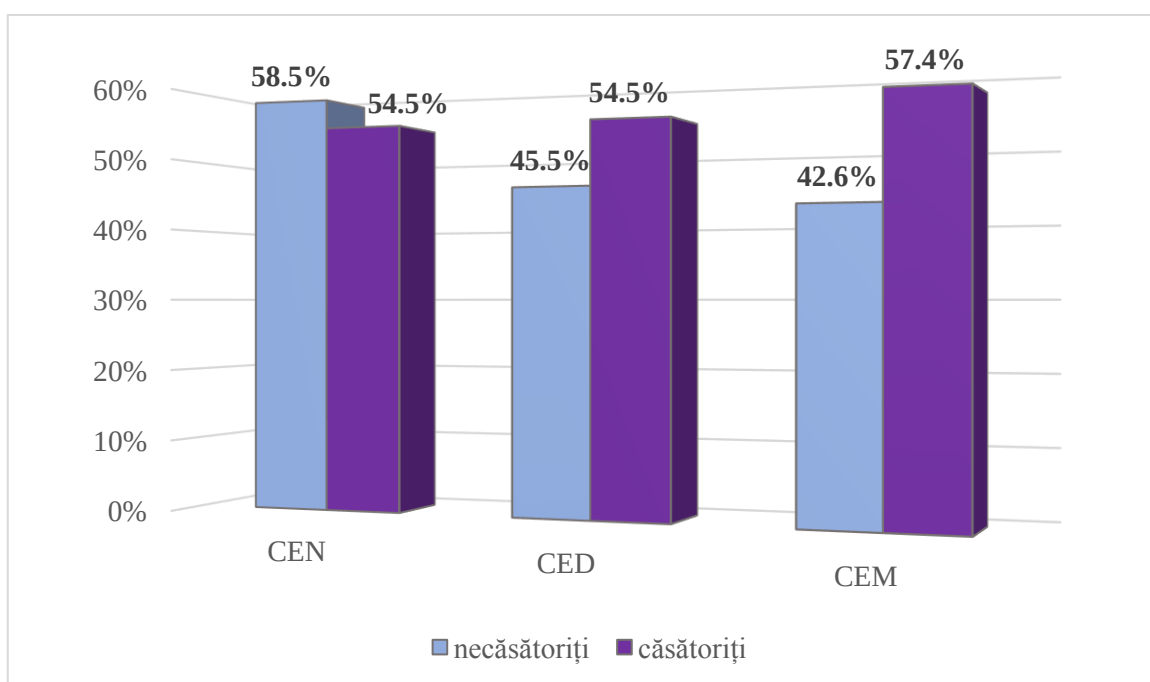


Fig. 3.2. Caracteristica pacienților din grupurile de studiu în funcție de starea familială, pacienți cu vârsta ≥ 18 ani

omogenizarea datelor despre starea familială și obținerea unor informații veridice, am analizat acest criteriu doar pentru pacienții cu vârsta mai mare de 18 ani, inclusiv (Figura 3.2). Astfel, în lotul cercetat, proporția pacienților necăsătoriți a fost cea mai mare în grupul de pacienți cu crize epileptice nocturne și a constituit 58,5%, cu o diferență statistic nesemnificativă ($\chi^2=3,158$; $p>0,05$; Anexa 2), în comparație cu grupurile de pacienți cu crize epileptice diurne (45,5%) și crize epileptice mixte (42,6%). Crizele epileptice nocturne stigmatizează pacientul și sunt un impediment major în crearea familiei pentru acești pacienți, în comparație cu pacienții din grupurile cu crize epileptice diurne și mixte. Nu este exclus că, pacienții cu crize epileptice ce survin atât în timpul zilei, cât și noaptea, se bucură de o înțelegere mai bună din partea partenerului de viață, în comparație cu pacienții din grupul cu crize epileptice nocturne.

O componentă importantă a vieții pacienților este determinată de nivelul educațional și gradul de angajare în câmpul muncii, fapt ce ne-a determinat să cercetăm și aceste aspecte ale vieții lor. Analiza generală a pacienților din grupurile de studiu, în funcție de studiile efectuate la momentul intrării în studiu este redată în Figura 3.3.

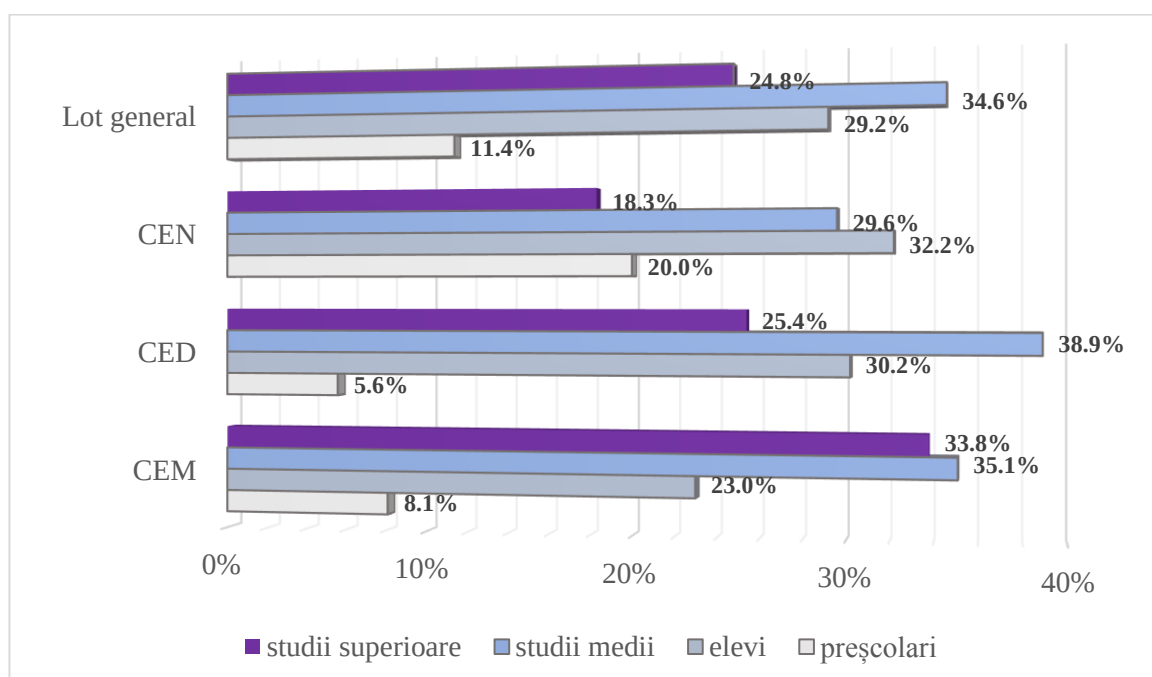


Fig. 3.3. Caracteristica pacienților în funcție de studiile efectuate

Din figură putem remarca că, în structura lotului general, majoritatea pacienților (34,6%) aveau un nivel de studii medii, urmat de o proporție mai mică (29,2%) a pacienților cu studii primare, ei fiind încă elevi și cu studii superioare – 24,8%. O proporție mică de pacienți la momentul studiului erau preșcolari – 11,4%. ($\chi^2=19,214$; $p<0,01$).

Analiza detaliată a nivelului de educație pe grupuri, a evidențiat că grupul de studiu de bază, cu crize epileptice nocturne, se caracterizează prin prezența a 60 (52,2%) de subiecți cu activitate preșcolară și 37 (32,2%) pacienți elevi, 23 (20,0%) preșcolari, 21 (18,3%) pacienți cu studii superioare și 34 (29,6%) pacienți cu studii medii ($\chi^2=19,214$; $p<0,01$; Anexa 2).

Evaluând studiile obținute în grupurile de pacienți cu crize epileptice diurne și mixte, am determinat prezența a 38 elevi (30,2%) și 7 preșcolari (5,6%), în total 45 (35,8%) pacienți în grupul cu crize epileptice diurne și 17 elevi (23%) și 6 preșcolari (8,1%) în total 23 (31,1%) pacienți în grupul cu crize epileptice mixte. Studii medii au avut 49 (38,9%) pacienți, în grupul cu crize epileptice diurne și respectiv 26 (35,1%) în grupul de pacienți cu crize epileptice mixte ($\chi^2=19,214$; $p<0,01$). Am identificat diferențe și în numărul subiecților ce dețineau studii superioare: 32 (25,4%) în grupul cu crize epileptice diurne și 25 (33,8%) în grupul cu crize epileptice mixte ($\chi^2=19,214$; $p<0,01$; Anexa 2).

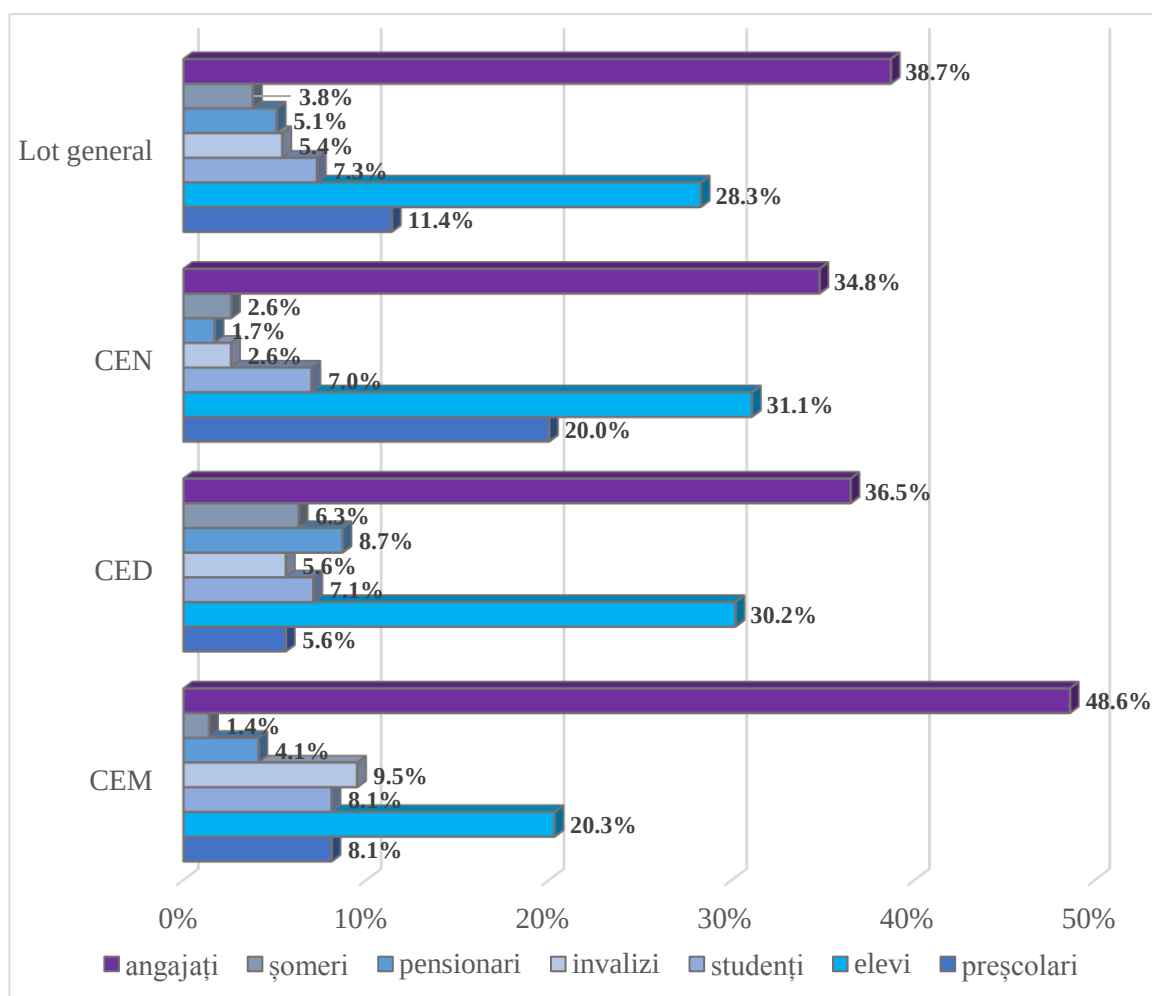


Fig. 3.4. Caracteristica generală a pacienților din grupurile de studiu în funcție de capacitatea de muncă și ocupație

Concluzionând datele cu privire la nivelul de educație a persoanelor incluse în studiu, putem spune că grupul de pacienți cu crize epileptice nocturne este reprezentat predominant de subiecți preșcolari și elevi. De asemenea, am observat o prezență mai mare a subiecților cu studii medii și medii speciale în grupul de pacienți cu crize epileptice diurne. O prevalență vădită au constituit subiecții cu studii superioare în grupul cu crize epileptice mixte, fiind mai mulți decât în grupul cu crize epileptice nocturne. Aceasta ar putea fi explicat prin particularitățile de vârstă și prevalența subiecților de vârstă preșcolară și a elevilor în ultimul grup de pacienți.

Din punct de vedere al angajării în câmpul de muncă și ocupația pacienților în grupurile de studiu a fost analizată situația a 167 (53%) adulți (angajați și neangajați în câmpul muncii) și a 148 (47%) de studenți, elevi și preșcolari (Figura 3.4; Anexa 2).

Analiza comparativă a pacienților adulți din grupurile de studiu evidențiază că 6,3% din pacienții cu crize epileptice diurne nu erau angajați în câmpul muncii versus 1,4% de pacienți din grupul cu crize epileptice mixte și 2,6% pacienți din grupul cu crize epileptice nocturne.

Dizabilitate de diferit grad a fost raportată predominant în grupul de pacienți cu crize epileptice mixte (9,5%), spre deosebire de grupurile de pacienți cu crize epileptice diurne (5,6%) și nocturne (2,6%), ($\chi^2=30,36$; $p<0,01$; Anexa 2).

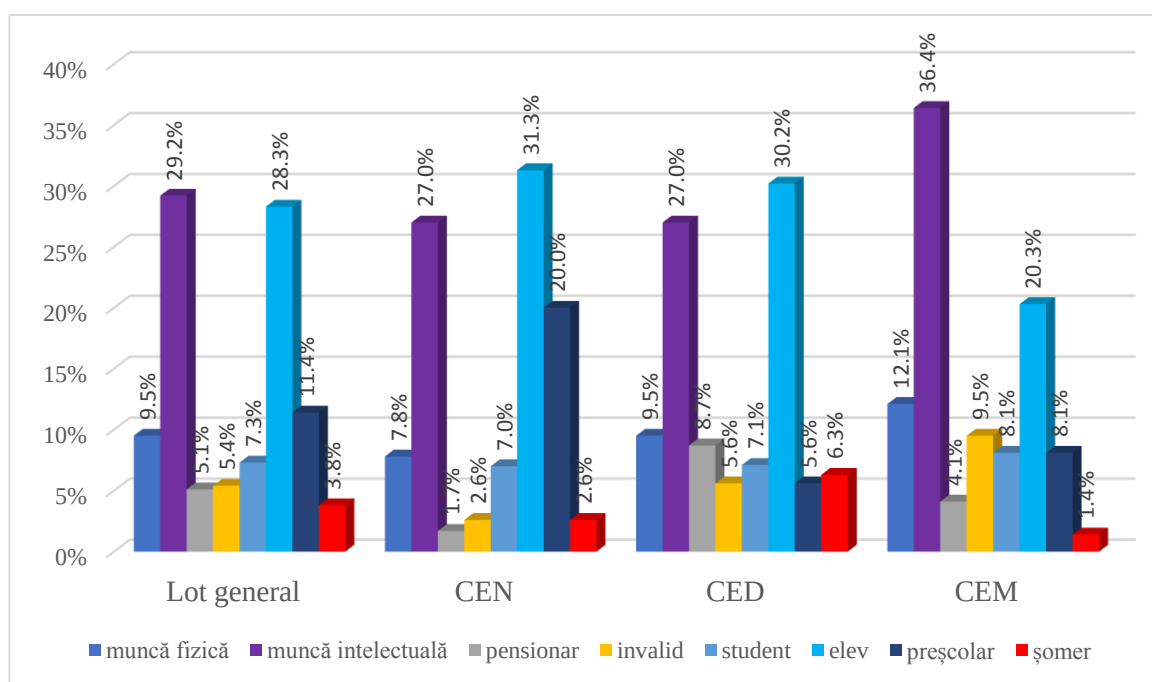


Fig. 3.5. Caracteristica generală a pacienților din grupurile de studiu în funcție de tipul activității (fizică sau intelectuală)

Numărul pacienților studenți, elevi și preșcolari a fost considerabil mai mare în grupul cu crize epileptice nocturne – 67 (58,3%) subiecți, comparativ cu 54 (42,9%) subiecți în grupul de

pacienți cu crize epileptice diurne și respectiv – 27 (36,5%) subiecți, în grupul cu crize mixte ($\chi^2=30,365$; $p<0,01$; Anexa 2). Acest fapt ar putea fi explicat prin incidența și prevalența crescută a crizelor epileptice nocturne în rândul elevilor și copiilor de vârstă preșcolară. Predominanța pacienților neangajați în câmpul muncii, în grupul de pacienți cu crize epileptice diurne, ar putea fi argumentată prin impactul major al crizelor epileptice diurne asupra angajării pacientului și stigmatizarea sa, în comparație cu grupurile de pacienți cu crize epileptice nocturne și mixte. Crizele nocturne generează un grad mai redus de dizabilitate (2,6%) în comparație cu crizele epileptice diurne (5,6%) și mixte (9,5%).

Analiza grupurilor de studiu în funcție de tipul activității, fizică sau intelectuală, a evidențiat că din 315 pacienți incluși în studiu, 122 au fost încadrați în câmpul muncii, 46 pacienți (37,7%) cu crize epileptice diurne, 36 pacienți (29,5%) cu crize epileptice mixte și 40 (Figura 3.5). Nu au fost apreciate diferențe statistice semnificative în grupurile de studiu în funcție de tipul activității. Pacienții implicați în muncă intelectuală au constituit 27% în grupul cu crize epileptice diurne, 36% în grupul cu crize epileptice mixte și 27% în grupul de pacienți cu crize epileptice nocturne ($\chi^2=28,808$; $p<0,05$; Anexa 2).

3.2 Determinarea valorii diagnostice a telemetriei video-EEG în comparație cu video-EEG standard

Aprecierea valorii diagnostice a telemetriei video-EEG a fost efectuată reieșind din informativitatea metodelor video-EEG standard și telemetrie video-EEG, apreciată prin rezultatele real pozitive, utilizate în determinarea valorii diagnostice a metodei de investigație (modificări epileptiforme: absente la înregistrarea video-EEG standard și prezente la telemetria video-EEG; prezente la video-EEG standard și înregistrarea unei crize epileptice la telemetria video-EEG; prezente la înregistrarea video-EEG standard și precizarea multifocalității la telemetria video-EEG). Ca rezultate real negative *a* au fost apreciate prezența modificărilor epileptiforme, atât în timpul video-EEG standard, cât și în timpul telemetriei video-EEG. Ca rezultate real negative *b* au fost selectate absența modificărilor epileptiforme, atât în timpul video-EEG standard, cât și în timpul telemetriei video-EEG.

În urma examinării pacienților din grupurile cu crize epileptice nocturne, diurne și mixte, rezultate real pozitive au fost determinate la 91 (79,1%) pacienți cu crize epileptice nocturne, 81 (64,3%) pacienți cu crize epileptice diurne și la 49 (66,2%) pacienți cu crize epileptice mixte. Rezultatele sunt ilustrate în Figura 3.6; Anexa 3.

Rezultate real negative *a* ale metodei, considerate ca modificări patologice înregistrate atât la video-EEG standard, cât și la telemetria video-EEG, au fost apreciate la 10 (8,7%) pacienți cu

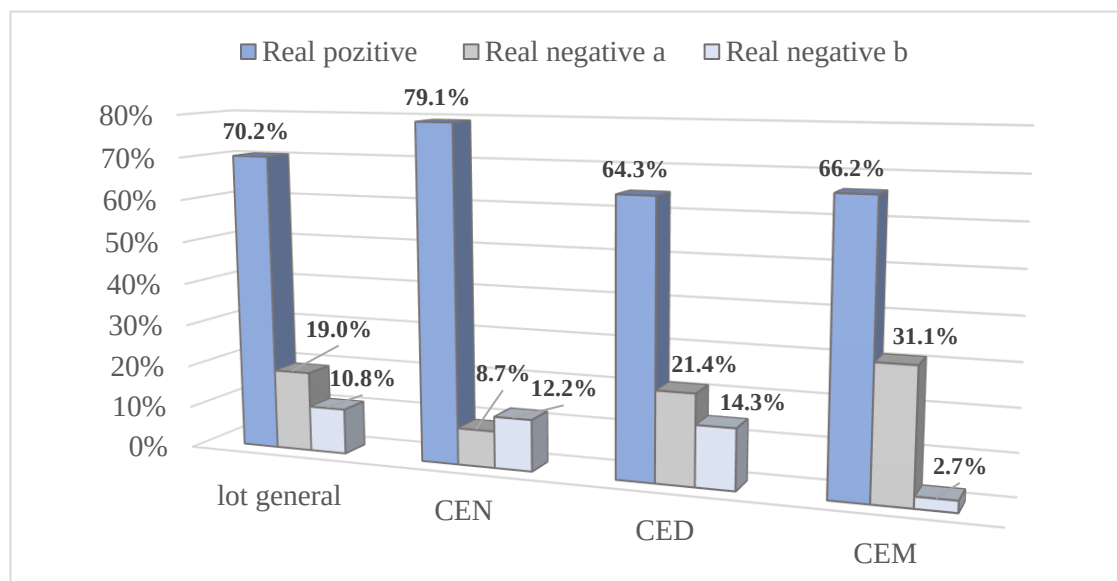


Fig. 3.6. Valoarea diagnostică a telemetriei video-EEG în funcție de grupurile de studiu

crize epileptice nocturne, la 27 (21,4%) pacienți cu crize epileptice diurne și la 23 (31,1%) pacienți cu crize epileptice mixte. Rezultate real negative *b*, considerate ca lipsa modificărilor patologice atât la video-EEG standard, cât și la telemetria video-EEG, au fost determinate la 14 (12,2%) pacienți cu crize epileptice nocturne, 18 (14,3%) pacienți cu crize epileptice diurne și doar la 2 (2,7%) pacienți cu crize epileptice mixte.

Astfel, efectuarea telemetriei video-EEG a fost utilă în toate trei grupuri de pacienți, însă eficiența maximă a fost demonstrată la pacienții cu crize epileptice nocturne – (79,1%), în comparație cu grupurile de pacienți cu crize epileptice diurne (64,3%) și mixte (66,2%), cu diferență statistică semnificativă ($\chi^2=20,688$; $p<0,001$; Anexa 2).

Rezultatele real negative *a* (prezente atât la video-EEG standard, cât și la telemetria video-EEG) au fost maxime în grupul de pacienți cu crize epileptice mixte, pe când rezultatele real negative *b* (absente atât la video-EEG standard, cât și la telemetria video-EEG) au fost maxime în grupurile de pacienți cu crize epileptice diurne și nocturne. Astfel, valoarea diagnostică a metodei telemetrie video-EEG este destul de înaltă în diagnosticul epilepsiei cu crize epileptice nocturne și atinge aproape 80%, pe când la circa 12% dintre pacienții cu crize epileptice nocturne și la 14% din cei cu crize epileptice diurne, modificări epileptiforme nu au fost înregistrate nici la video-EEG standard, și nici la telemetria video-EEG ($\chi^2=20,688$; $p<0,001$) (Figura 3.6., Anexa 3).

Ulterior, în funcție de rezultatele real pozitive sau real negative ale investigațiilor video-EEG standard și telemetrie video-EEG, a fost efectuată analiza comparativă a pacienților admiși pentru investigația prin telemetrie video-EEG, care în anamneză au suportat o criza epileptică focală, generalizată sau hipermotorie (hiperkinetică (CEH)). Datele sunt prezentate în Figura 3.7.

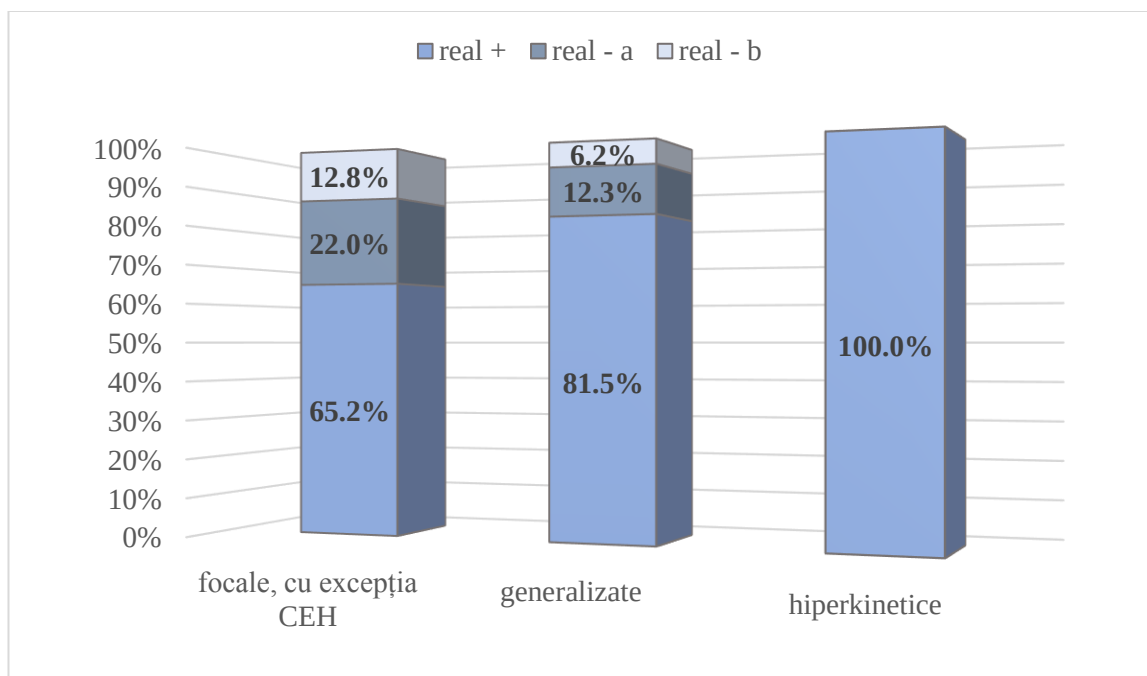


Fig. 3.7. Valoarea diagnostică a telemetriei video-EEG în funcție de tipul crizei epileptice suportate (nivel de certitudine de martor)

După cum putem observa din figură, rezultate real pozitive au fost apreciate la 65,2% dintre pacienții cu crize epileptice focale, la 81,5% dintre pacienții cu crize epileptice generalizate și la toți pacienții cu crize epileptice hiperkinetice (100%). Rezultate real negative *a* au fost stabilite la 22,03% dintre pacienții cu crize epileptice focale, la circa 12,3% dintre pacienții cu crize epileptice generalizate și la nici un pacient cu crize epileptice hiperkinetice. Rezultate real negative *b* au fost constatate la 12,8% de pacienți cu crize epileptice focale și la 6,2% de pacienți cu crize epileptice generalizate, nefiind întâlnite la nici un pacient cu crize epileptice hiperkinetice ($\chi^2=10,649$; $p<0,05$) (Figura 3.7, Anexa 3).

Astfel, am concluzionat că, investigația prin video-EEG monitoring nocturn are o valoare diagnostică maximă pentru crizele epileptice hiperkinetice, urmată de o valoare diagnostică înaltă pentru crizele epileptice generalizate și crizele epileptice focale.

Pentru a evidenția utilitatea efectuării telemetriei video-EEG, am analizat comparativ modificările patologice calitative ale traseului EEG interictal în funcție de rezultatele real pozitive sau real negative. Rezultate real pozitive au fost considerate modificările epileptiforme absente la înregistrarea video-EEG standard și prezența lor la telemetria video-EEG; prezența modificărilor

la video-EEG standard și înregistrarea unei crize epileptice; prezența modificărilor la înregistrarea video-EEG standard și precizarea multifocalității la telemetria video-EEG. Drept rezultate real pozitive au fost apreciate modificările epileptiforme prezente atât la video-EEG standard, cât și la telemetrie video-EEG, iar real negative au fost absența modificărilor epileptiforme atât la video-EEG standard, cât și la telemetria video-EEG (Figura 3.8).

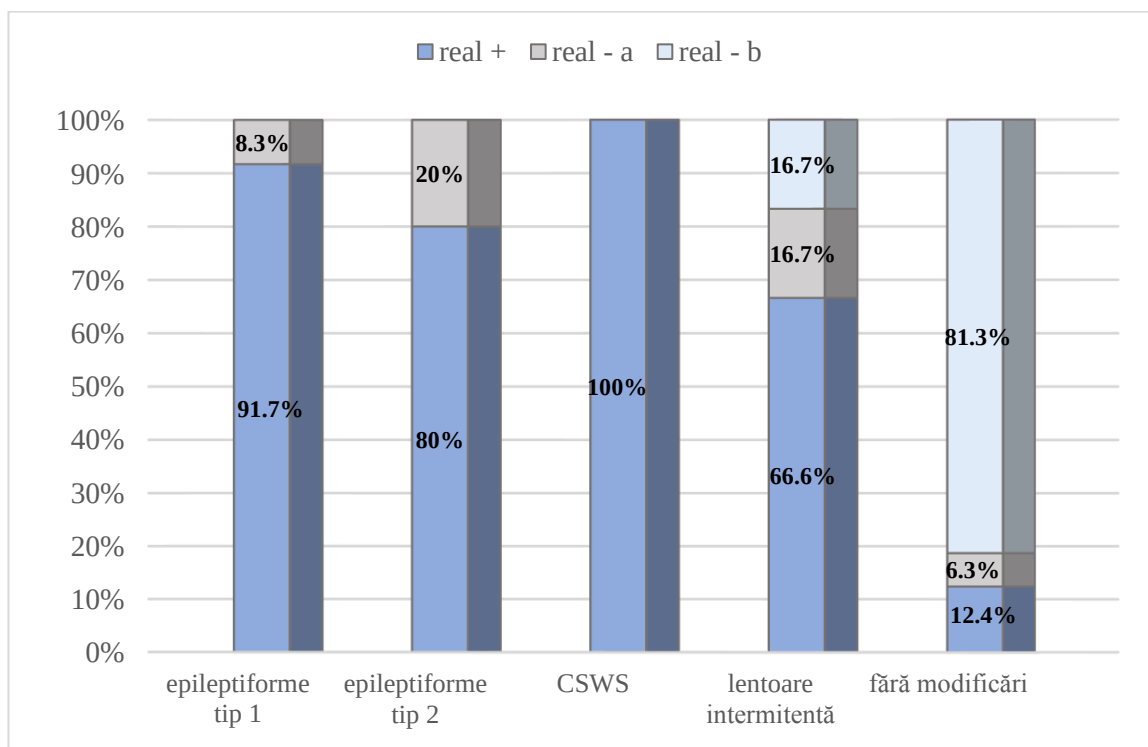


Fig. 3.8. Tipul de modificări patologice ale traseului EEG interictal în funcție de rezultatele investigațiilor prin telemetrie video-EEG (real pozitive sau real negative), pacienți din grupul cu crize epileptice nocturne (%)

Astfel, pentru grupul de pacienți cu crize epileptice nocturne, valoarea diagnostică maximă (100%) a fost determinată pentru modificările EEG calitative de tip spike-undă lentă continuă în somn (CSWS), urmată de valoarea diagnostică de 91,7%, pentru modificările epileptiforme de tip 1, apoi de 80,0% pentru tipul 2 și de 66,6% pentru lentoarea intermitentă.

Din figură, putem remarca, de asemenea, că pentru traseele EEG fără modificări patologice, rezultatele real pozitive au constituit 12,4%.

Rezultate real negative *a*, pentru modificările epileptiforme de tip 1 au constituit 8,3%, pentru tipul 2 – 20,0%, pentru lentoarea intermitentă – 16,7%, iar pentru traseul fără modificări patologice – 6,3%.

Rezultate real negative *b* nu au fost determinate pentru modificările epileptiforme de tip 1 și de tip 2, iar pentru lentoarea intermitentă au constituit 16,7%. Pentru traseul EEG fără modificări

patologice, rezultatele real negative *b* au fost de 81,3% ($\chi^2=86,760$; $p<0,001$; Anexa 3). Pentru comparație cu aceleași date din lotul general de pacienți, valoarea diagnostică maximală a fost determinată la fel pentru traseul de tip CSWS (100%), ce denotă faptul că a fost înregistrat numai în timpul telemetriei video-EEG (Figura 3.9).

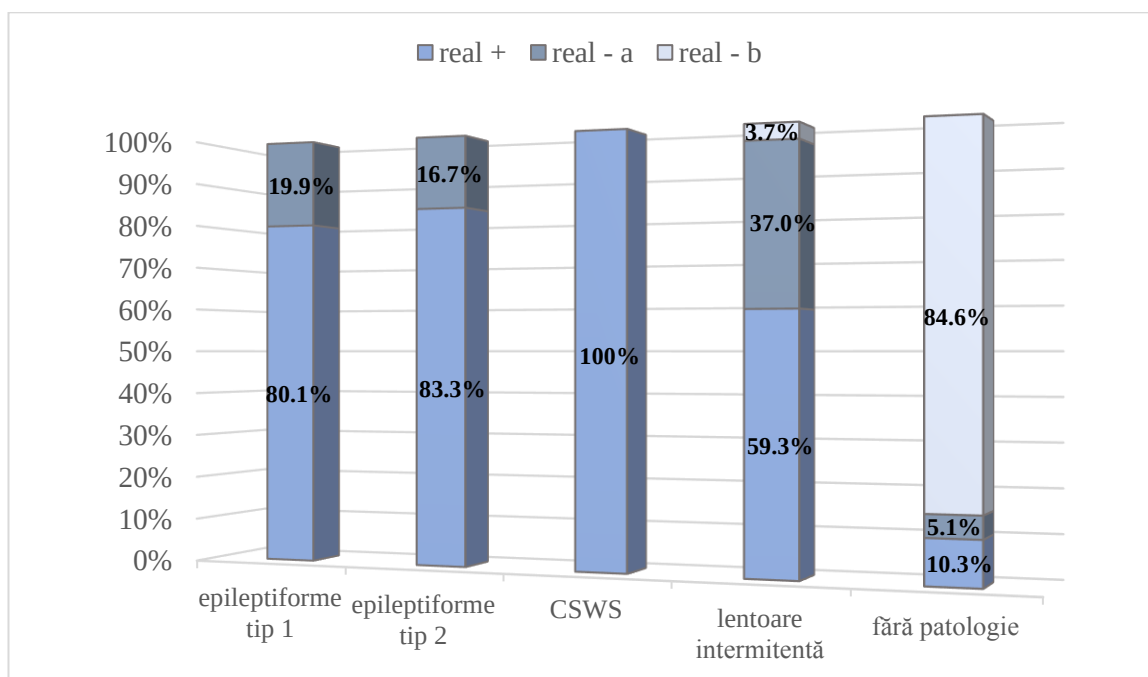


Fig. 3.9. Tipul de modificări patologice ale traseului EEG interictal în funcție de rezultatele investigațiilor prin telemetrie video-EEG (real pozitive sau real negative), pacienți din lotul general

Rezultate real pozitive, de 80,1% și 83,3%, au fost determinate pentru modificările epileptiforme de tip 1 și tip 2, iar pentru lentoarea intermitentă rezultatele real pozitive au constituit 59,3% respectiv pentru traseul fără modificări patologice – 10,3%.

Rezultate real negative *a*, au fost determinate pentru 19,9% de modificări epileptiforme de tip 1, pentru 16,7% de modificări epileptiforme de tip 2, pentru 37,0% de lentoare intermitentă și 5,1% pentru traseu fără modificări patologice.

Rezultate real negative *b* au fost găsite doar în 3,7% de lentoare intermitentă și 84,6% de traseu EEG fără modificări patologice ($\chi^2=259,351$; $p<0,001$; Anexa 3).

Astfel, telemetria video-EEG a fost eficientă pentru stabilirea diagnosticului atât pentru pacienții din lotul general, cât și din grupul de pacienți cu crize epileptice nocturne, în special în status epileptic electric în somn (ESES) cu spike-undă lentă continuă în somn (CSWS).

La etapa ulterioară a cercetării, a fost efectuată analiza comparativă a modificărilor traseului EEG interictal în dependență de localizarea modificărilor patologice

electroencefalografice și rezultatele real pozitive și real negative ale telemetriei video-EEG la pacienții din grupul cu crize epileptice nocturne și din lotul general de pacienți, rezultatele fiind ilustrate respectiv în Figura 3.10 și 3.11.

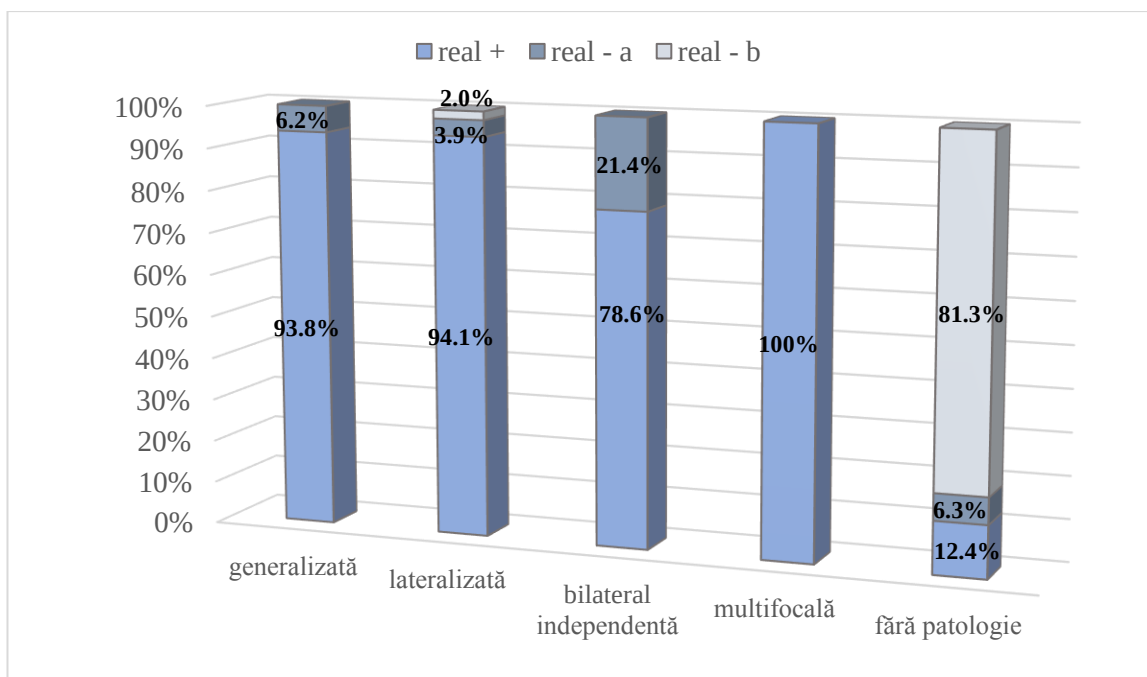


Fig. 3.10. Modificările traseului EEG în funcție de localizare și rezultatele telemetriei video-EEG (real pozitive sau real negative), în lotul de pacienți cu crize epileptice nocturne

Astfel, în grupul de pacienți cu crize epileptice nocturne, pentru activitatea epileptiformă generalizată, rezultate real pozitive au fost apreciate la 93,8% pacienți, iar rezultate real negative *a* – la 6,2% pacienți. Rezultate real pozitive, pentru activitate epileptiformă lateralizată, au fost determinate la 94,1% din pacienți și, respectiv, rezultate real negative *a* – la 3,9% din pacienți. Rezultate real pozitive, pentru activitate epileptiformă bilateral independentă, au fost prezente la 78,6% din pacienți, iar rezultate real negative *a* – la 21,4% pacienți. În același timp, pentru activitate epileptiformă multifocală, rezultatele au fost în exclusivitate real pozitive și determinate la 100% din pacienți ($\chi^2 = 91,128$; $p < 0,001$; Anexa 3).

În concluzie, telemetria video-EEG a fost eficientă și cu o valoare diagnostică înaltă (sensibilă), în special în determinarea activității epileptiforme multifocale, urmată de activitatea epileptiformă generalizată și cea focală.

Analizând în continuare, în lotul general, valoarea diagnostică a telemetriei video-EEG în determinarea modificărilor EEG în funcție de localizare în lotul general de pacienți, am determinat

că pentru activitatea epileptiformă multi-ocală, rezultatele real pozitive au constituit 90,0%, iar rezultatele real negative a – 10,0% (Figura 3.11).

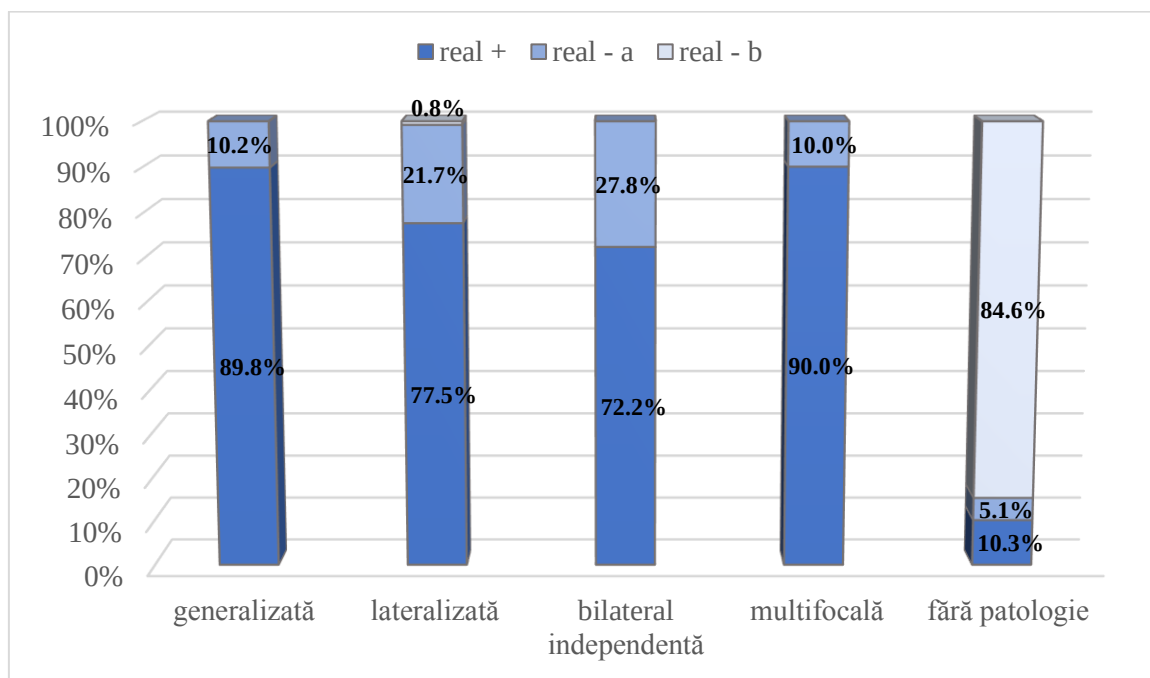


Fig. 3.11. Modificări ale traseului EEG în funcție de localizare și rezultatele telemetriei video-EEG (real pozitive sau real negative), în lotul general de pacienți

Pentru activitatea epileptiformă generalizată, rezultatele real pozitive au fost determinate la 89,8% din pacienți, iar rezultatele real negative a – la 21,7% pacienți; și respectiv, real negative b – la 0,8% pacienți. Pentru activitatea epileptiformă bilateral independentă, rezultatele real pozitive au constituit 72,2%, iar rezultatele real negative a au fost apreciate la 27,8% pacienți ($\chi^2=259,228$; $p<0,001$, Anexa 3). Rezultate real negativ maxime au fost estimate pentru traseele EEG fără modificări patologice. Prin urmare, efectuând o comparație a valorii diagnostice a telemetriei video-EEG, în funcție de modificările EEG după localizare, valoarea diagnostică maximă a fost apreciată, pentru activitatea epileptiformă multifocală în grupul de pacienți cu crize epileptice nocturne, constituind 100%, în comparație cu lotul general, în care valoarea diagnostică pentru determinarea modificărilor epileptiforme multifocale a constituit 90,0%.

3.3 Concluzii la capitolul 3

Analizând datele medico-demografice am constatat că crizele epileptice nocturne au predominat la pacienții de gen masculin în comparație cu crizele epileptice diurne și mixte care au predominat la pacienții de gen feminin. În funcție de mediul de reședință au predominat în toate grupurile de studiu pacienții din mediul de trai urban, ceea ce ar putea fi explicat prin o

conștientizare sporită a stării de sănătate pe de o parte și pe alta – un acces ridicat la serviciile medicale, inclusiv și cele de nivel terțiar. Vârsta medie de debut a crizelor epileptice nocturne a fost în perioada adolescenței ($14,9 \pm 1,3$ ani), în comparație cu crizele epileptice diurne și mixte, care au debutat la vârsta de după 20 ani, ce ar putea fi explicat prin o preponderentă origine genetică a bolii. Aceste date sunt confirmate și de studierea nivelului de educație a pacienților. Astfel în grupul de pacienți cu crize epileptice nocturne au predominat subiecții preșcolari și elevii. Crizele epileptice nocturne stigmatizează semnificativ în comparație cu cele diurne și mixte, reieșind din faptul că proporția pacienților necăsătoriți este mai mare în acest grup de pacienți și nu sunt la fel de bine înțeleși și susținuți ca semenii săi. Dar proporția celor neangajați în câmpul muncii între pacienții cu crize epileptice nocturne este mai redusă în comparație cu celelalte grupuri de pacienți, și, respectiv un impact major asupra nivelului de angajare este observat la pacienții cu crize epileptice diurne. Crizele epileptice nocturne la fel generează un grad mai redus de dizabilitate în comparație cu crizele epileptice diurne și mixte.

Telemetria video-EEG s-a dovedit a fi cu o valoare diagnostică maximă (79,1%) în scopul stabilirii diagnosticului pentru grupul de pacienți cu crize epileptice nocturne. Valoarea diagnostică pentru pacienții cu crize epileptice diurne și mixte a fost respectiv 64.3% și 66.2%. Ce ține de valoarea diagnostică a metodei cu referință la tipul crizei epileptice, pentru crizele epileptice hiperkinetice valoarea diagnostică a fost maximă, urmată de crizele epileptice generalizate și cele focale. Telemetria video-EEG a fost demonstrată fiind sensibilă pentru aprecierea calitativă a modificărilor epileptiforme (80-100%) comparativ cu determinarea modificărilor patologice nonepileptiforme (67%) pentru grupul de pacienți cu crize epileptice nocturne. Pentru lotul general aceste date nu diferă semnificativ (80-100% și 59%). De o valoare diagnostică exclusivă s-a dovedit a fi metoda pentru determinarea traseului EEG spike-undă lentă continuă în somn și pentru precizarea activității epileptiforme multifocale, atât în grupul de pacienți cu crize epileptice nocturne, cât și pentru lotul general de pacienți.

4. CARACTERISTICA CLINICO-NEUROFIZIOLOGICĂ A PACIENȚILOR DIN GRUPURILE DE STUDIU

4.1 Caracteristica neurofiziologică a pacienților – nivel de certitudine martor

Evaluarea neurofiziologică a pacienților, admiși pentru efectuarea telemetriei video-EEG, a inclus analiza comparativă a pacienților cu crize epileptice nocturne, diurne și mixte în funcție de modificările EEG interictale atât cantitative cât și calitative, precum și frecvența apariției modificărilor EEG pe traseul înregistrat. La fel, a prezentat interes gradul de corelare dintre crizele epileptice înregistrate în timpul monitorizării de lungă durată cu modificările EEG ictale, și analiza ulterioară a utilității și rolului telemetriei video-EEG în aprecierea modificărilor patologice, în comparație cu video-EEG standard.

Pentru analiza comparativă au fost folosite datele EEG a celor 315 pacienți incluși în studiu (grupurile de pacienți cu crize epileptice nocturne, diurne și mixte). De asemenea, datele EEG au fost comparate și cu cele ale celor 150 de pacienți din 315, care până la admiterea la telemetria video-EEG nu au administrat medicamente antiepileptice (MAE). Rezultatele analizei sunt prezentate în Figura 4.1 și anexa 4.

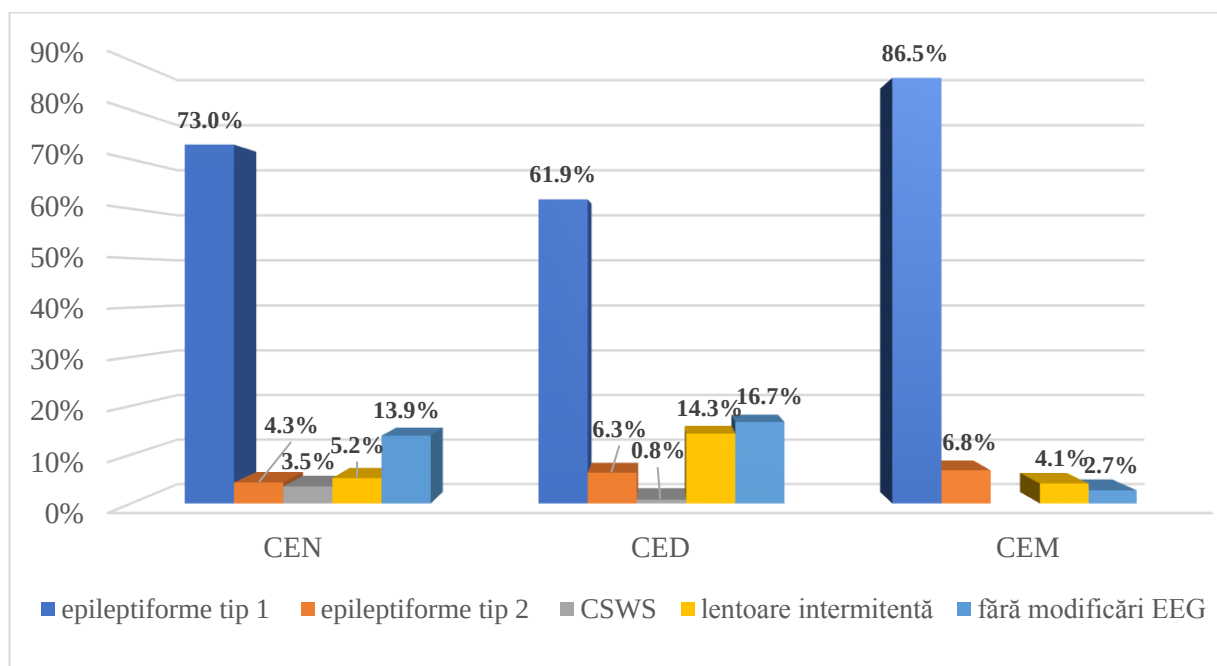


Fig. 4.1. Modificările EEG calitative la pacienții din grupurile de studiu, inclusiv care administrau tratament AE la momentul efectuării telemetriei video-EEG

Analiza modificărilor calitative ale traseului EEG înregistrat în timpul telemetriei video-EEG a evidențiat că, din 115 pacienți cu crize epileptice nocturne (CEN), modificări epileptiforme interictale au fost prezente la 93 (80,8%) pacienți, încetinirea activității bioelectrice cerebrale la 6

(5,2%) pacienți, iar la 16 (13,9%) pacienți traseul EEG interictal nu a prezentat modificări patologice. În rândul pacienților cu modificări epileptiforme ale traseului EEG (80,8%), la 84 (73,0%) pacienți au fost înregistrate modificări epileptiforme de tip 1 (unde vârf, unde ascuțite, spike-undă lentă, undă ascuțită-undă lentă). La 5 (4,3%) pacienți, au fost apreciate modificări epileptiforme de tip 2 (polispike, polispike-undă lentă); iar la 4 (3,5%) pacienți a fost înregistrat un traseu EEG de tip CSWS (Continuous Spike-Wave of Sleep).

În grupul de pacienți cu crize epileptice diurne (CED), modificări epileptiforme au fost înregistrate la 87 (69,0%) pacienți, încetinirea activității bioelectrice cerebrale la 18 (14,3%) pacienți, iar la 21 (16,7%) pacienți – modificări patologice nu au fost înregistrate. Modificările epileptiforme înregistrate în acest grup au fost reprezentate de: unde-vârf, unde ascuțite, spike-undă lentă, undă ascuțită-undă lentă la 78 (61,9%) pacienți, modificări epileptiforme tip polispike, polispike-undă lentă – la 8 (6,3%) pacienți, iar la 1 (0,8%) pacient a fost înregistrat un traseu EEG tip CSWS.

Aprecierea modificărilor epileptiforme la pacienții cu crize epileptice mixte (CEM) a evidențiat că 69 (93,3%) din pacienți au prezentat modificări epileptiforme pe parcursul monitorizării, la 3 (4,1%) pacienți s-a observat încetinirea traseului EEG, și doar 2 (2,7%) pacienți traseu EEG a fost fără modificări patologice. Din modificările epileptiforme, cel mai frecvent (la 64 (86,5%) pacienți) s-au înregistrat unde vârf, unde ascuțite, spike-undă lentă, undă ascuțită-undă lentă; modificări epileptiforme tip polispike, polispike-undă lentă – la 5 (6,8%) pacienți, iar modificări epileptiforme tip CSWS nu au fost înregistrate nici la un pacient (Figura 4.1, Anexa 4).

În concluzie, modificările EEG în grupul de pacienți cu crize epileptice nocturne este caracterizată prin lipsa modificărilor patologice la 13,9% de pacienți, în comparație cu 2,7% în grupul cu crize epileptice mixte și 16,7% din grupul cu crize epileptice diurne. Proporția pacienților cu modificări epileptiforme de tip 2 (polispike, polispike undă-lentă), caracteristice pentru crizele generalizate mioclonice, în grupul de pacienți cu crize epileptice nocturne a fost mai mică (4,3%), cu o diferență statistică semnificativă ($\chi^2=24,596$; $p<0,01$; Anexa 4). Numărul pacienților cu traseu EEG tip CSWS a fost cel mai mare în grupul de pacienți cu crize epileptice nocturne și a lipsit în grupul cu crize epileptice mixte.

Ulterior am analizat comparativ modificările calitative ale traseului EEG la pacienții care nu administrau tratament AE și au fost admiși la telemetria video-EEG. Astfel, au fost examinați 150 pacienți, dintre care 54 manifestau crize epileptice nocturne, 71 pacienți – cu crize epileptice diurne și 25 pacienți cu crize epileptice mixte (Figura 4.2, Anexa 4).

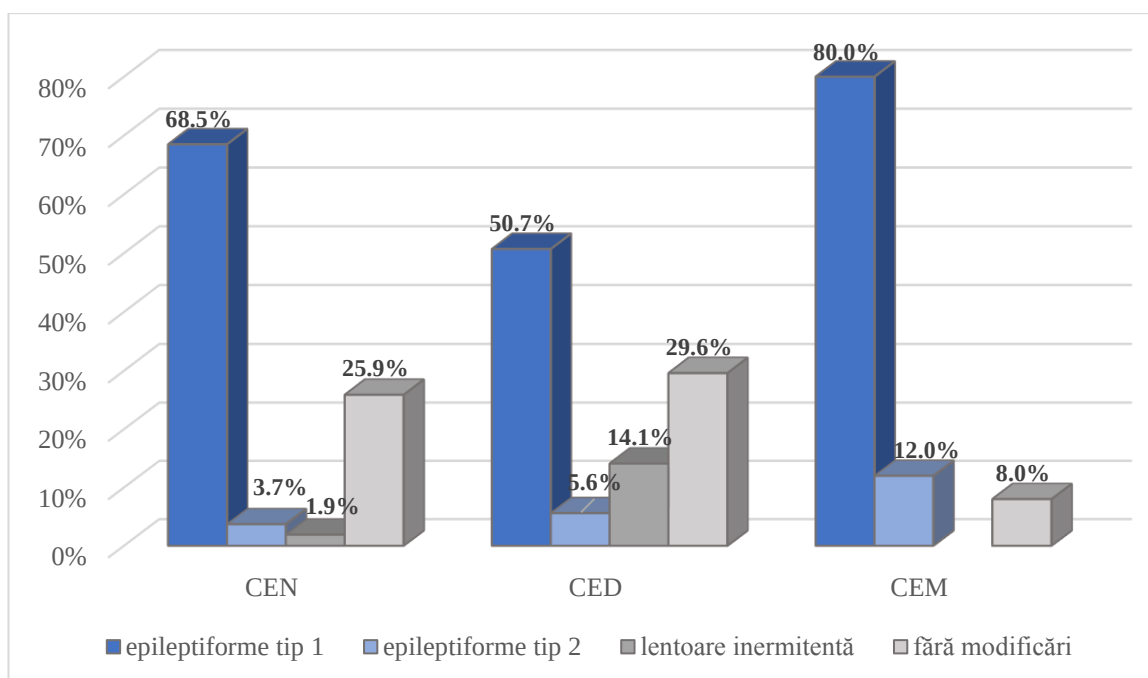


Fig. 4.2. Modificările EEG calitative la pacienții din grupurile de studiu, care nu administrau tratament AE la momentul efectuării telemetriei video-EEG

Astfel, în total, în grupul de pacienți cu crize epileptice nocturne modificări epileptiforme au fost înregistrate la 39 (72,2%) pacienți. Din figură putem remarca că, unde vârf, unde ascuțite, spike-undă lentă, undă ascuțită-undă lentă s-au determinat la 37 (68,5%) pacienți, iar polispikes, polispikes-undă lentă – la 2 (3,7%) pacienți. Lentoare intermitentă a fost apreciată la 1 (1,9%) pacient, iar traseul EEG a fost înregistrat fără modificări patologice la 14 (25,9%) pacienți.

În grupul de pacienți cu crize epileptiforme diurne, modificări epileptiforme au fost înregistrate la 40 (56,3%) pacienți: dintre care la 50,7% pacienți s-au identificat unde vârf, unde ascuțite, spike-undă lentă, undă ascuțită-undă lentă, iar la 5,6% pacienți – unde polispikes, polispikes-undă lentă. Lentoare intermitentă a fost apreciată la 10 (14,1%) pacienți, iar la 21 (29,6%) pacienți traseul EEG înregistrat a fost fără modificări patologice.

Pentru grupul de pacienți cu crize epileptice mixte prezența modificărilor epileptiforme a fost determinată la 23 (92,0%) pacienți, din care în 80,0% cazuri au fost apreciate unde vârf, unde ascuțite, spike-undă lentă, undă ascuțită-undă lentă, în 12,0% cazuri s-au identificat unde polispikes, polispikes-undă lentă. La 2 (8,0%) pacienți traseul EEG a fost înregistrat fără modificări patologice, iar lentoare intermitentă nu a fost înregistrată la nici un pacient ($\chi^2=17,131$; $p<0,01$).

Modificări epileptiforme de tip CSWS nu au fost înregistrate nici într-un grup de pacienți ce nu administrau MAE.

În conformitate cu datele obținute putem concluziona că, proporția pacienților fără modificări patologice ale traseului EEG a fost mai mare în rândul pacienților cărora li s-a efectuat

telemetria video-EEG și care administrau MAE (24,7%), în comparație cu pacienții admiși la investigație și care nu administrau MAE (12,4%), ceea ce ar putea sugera un tratament cu MAE neadecvat sau/și o posibilă acțiune proconvulsivă a remediilor AE.

Din pacienți admiși la telemetria video-EEG și care administrau tratament cu AE, modificările epileptiforme de tip CSWS au fost apreciate la 3,5% pacienți cu crize epileptice nocturne și la 0,8% din pacienții cu crize epileptice diurne, iar la pacienții care nu administrau tratament cu AE, acest tip de modificări nu au fost înregistrate, ce permite să concluzionăm că ESES cu CSWS evoluează asimptomatic, iar pacienții s-au adresat cu diagnosticul deja stabilit, administrând medicație specifică.

Un aspect important a fost și analiza modificărilor epileptiforme cantitative interictale, apreciate în grupurile de studiu în conformitate cu terminologia standardizată a Societății Americane de Neurofiziologie Clinică (ACNS) [138].

După cum este ilustrat în Figura 4.3 și Anexa 4, în grupul de pacienți cu crize epileptice nocturne, cel mai rar au fost înregistrate modificări patologice continue – doar la 4 (3,4%) pacienți, cele abundente – la 7 (6,1%) pacienți, frecvente – la 31 (27,0%) pacienți, ocazionale – la 27 (23,5%) pacienți, rare – la 30 (26,1%) pacienți, iar traseul EEG fără modificări patologice a fost apreciat la 16 (13,9%) pacienți.

Un tablou similar, îl putem observa și în grupul de pacienți cu crize epileptice diurne, unde modificările patologice continue au fost înregistrate doar la 3 (2,4%) pacienți, cele abundente la 5 (4,0%) pacienți, frecvente – la 42 (33,3%) pacienți, ocazionale – la 33 (26,2%) pacienți, iar cele rare – la 21 (16,7%) pacienți.

Traseu EEG interictal fără modificări patologice a fost înregistrat la 22 pacienți (17,5%). Spre deosebire de grupul cu CEN și CED, în grupul de pacienți cu crize epileptice mixte modificări patologice continue nu au fost înregistrate. Modificări EEG patologice abundente s-au înregistrat doar la 5 (6,8%) pacienți, iar cele frecvente – la 20 (27,0%) pacienți, ocazionale – la 32 (43,2%) pacienți, rare – la 15 (20,3%) pacienți. Un traseu EEG fără modificări patologice a fost determinat doar la 2 (2,7%) pacienți ($\chi^2=21,79$; $p<0,05$; Anexa 4).

Astfel, în grupul de pacienți cu crize epileptice nocturne au predominat cantitativ modificările patologice frecvente, ocazionale și cele rare, comparativ cu grupurile de pacienți cu crize epileptice diurne – cele frecvente și ocazionale. În grupul de pacienți cu crize epileptice mixte au predominat modificările patologice ocazionale, iar modificări patologice continue nu au fost înregistrate. Aceste momente identificate ar putea corela cu datele care indică dezinhibarea activității epileptiforme și creșterea frecvenței manifestărilor neurofiziologice în timpul somnului lent al pacienților.

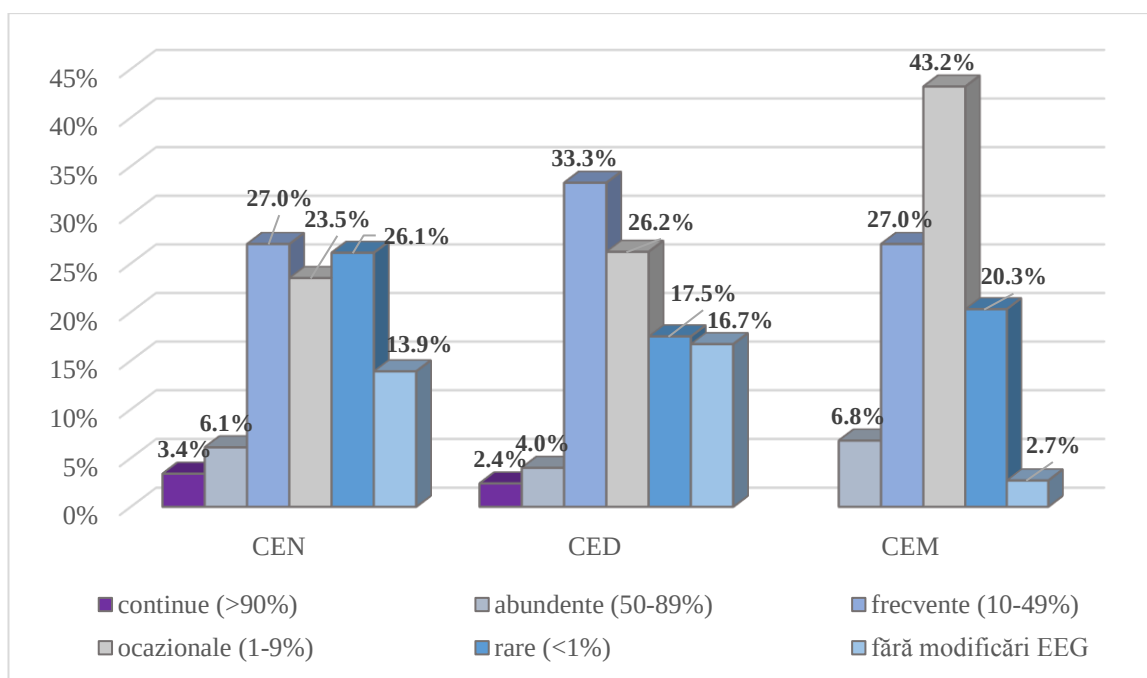


Fig. 4.3. Modificările EEG cantitative la pacienții din grupurile de studiu care administrau tratament AE la momentul efectuării telemetriei video-EEG

Am efectuat analiza comparativă a modificărilor patologice cantitative a pacienților din grupurile de studiu, care la momentul efectuării telemetriei video-EEG nu administrau tratament AE (Figura 4.4). În grupul de pacienți cu crize epileptice nocturne modificări patologice continue nu au fost înregistrate, iar cele abundente au fost apreciate la 3 (5,6%) pacienți, frecvente – la 17 (31,5%) pacienți, ocazionale și rare – la câte 10 (18,5%) pacienți respectiv. Traseul EEG interictal fără modificări patologice – la 14 (25,9%) pacienți. În grupul de pacienți cu crize epileptice diurne, modificări patologice continue și abundente au fost înregistrate respectiv la câte 2 (2,8%) pacienți, frecvente – la 20 (28,2%) pacienți, ocazionale – la 16 (22,5%) pacienți, rare – la 10 (14,1%) pacienți, iar traseu EEG interictal fără modificări patologice a fost determinat la 21 (29,6%) pacienți. În grupul de pacienți cu crize epileptice mixte, modificări patologice continue nu au fost înregistrate, abundente – au fost înregistrate la 3 (12,0%) pacienți, frecvente – la 8 (32,0%) pacienți, ocazionale – la 7 (28,0%) pacienți, rare – la 5 (20,0%) pacienți. Traseul EEG interictal fără modificări patologice a fost înregistrat la 2 (8,0%) pacienți ($\chi^2=10,847$; $p>0,05$; Anexa 4).

Comparând modificările patologice cantitative ale traseului EEG la pacienții cărora li s-a efectuat telemetria video-EEG, inclusiv la pacienții care administrau tratament AE și la cei admiși la investigație fără tratament AE, putem concluziona că din punct de vedere cantitativ, au predominat modificările patologice frecvente și cele ocazionale. Referitor la grupul de pacienți cu crize epileptice nocturne, traseul EEG interictal, fără modificări patologice a fost înregistrat la

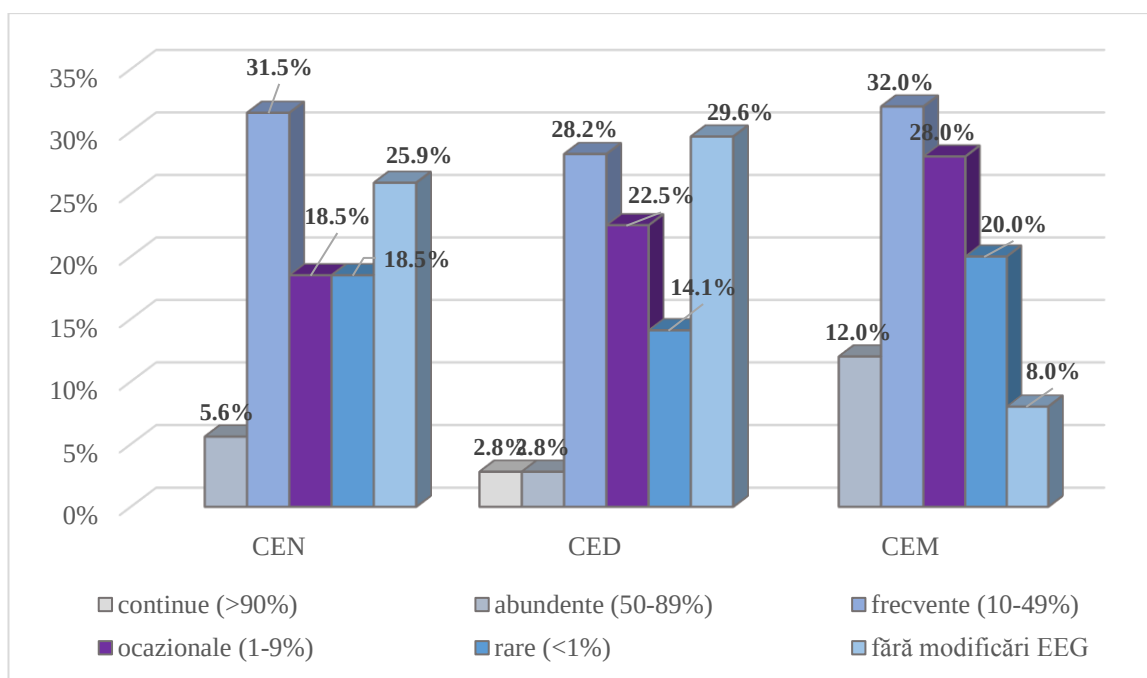


Fig. 4.4. Modificările EEG cantitative la pacienții din grupurile de studiu care nu administrau tratament AE la momentul efectuării telemetriei video-EEG

16 (13,9%) pacienți admiși la investigație prin telemetrie video-EEG în comparație cu 14 (25,9%) pacienți, admiși la investigație fără tratament cu AE, ce posibil sugerează inducerea modificărilor patologice de MAE. Pe de altă parte, traseu EEG cu modificări patologice continue au fost înregistrate doar la pacienții care administrau tratament AE. Acest fapt, cel mai probabil, se explică prin faptul că telemetria video-EEG a fost efectuată la nivel terțiar, la care sunt direcționați cei mai dificili pacienți, inclusiv cu epilepsie farmacorezistentă, care administrează două și mai multe medicamente antiepileptice și în traseul EEG al acestor pacienți persistă modificări epileptiforme frecvente și continue.

Cercetând localizarea modificărilor patologice, apreciate pe traseele EEG interictale, la grupurile de studiu, inclusiv la pacienții care administrau tratament AE, am determinat că în grupul de pacienți cu crize epileptice nocturne, modificări patologice generalizate au fost prezente la 16 (13,9%) pacienți, lateralizate – la 51 (44,3%) pacienți, cu localizare bilateral independentă – la 28 (24,3%) pacienți, multifocale – la 4 (3,5%) pacienți, iar la 16 (13,9%) pacienți nu au fost apreciate modificări patologice (Figura 4.5).

În grupul de pacienți cu crize epileptice diurne, modificările patologice generalizate au fost determinate la 25 (19,8%) pacienți, lateralizate – la 49 (38,9%) pacienți, bilateral independente – la 26 (20,6%) pacienți, multifocale – la 5 (4%) pacienți și la 21 (16,7%) pacienți modificări

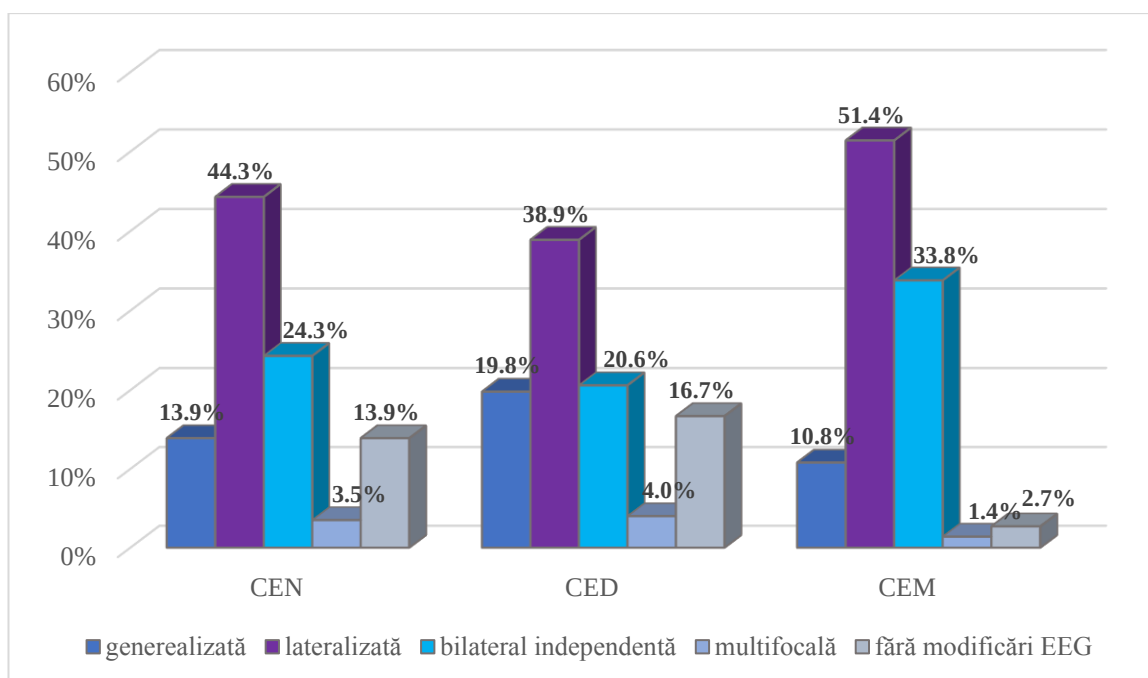


Fig. 4.5. Localizarea modificărilor EEG, la pacienții din grupurile de studiu, la care a fost efectuată telemetria video-EEG și care administrau tratament AE

patologice nu au fost înregistrate. La pacienții cu crize epileptice mixte modificări patologice generalizate au fost identificate la 8 (10,8%) pacienți, lateralizate – la 38 (51,4%) pacienți, bilateral independente – la 25 (33,8%) pacienți, multifocale – la 1 (1,4%) pacient, iar traseu EEG interictal fără modificări patologice a fost apreciat la 2 (2,7%) pacienți ($\chi^2=16,419$; $p<0,05$; Anexa 4).

Astfel, în toate grupurile de pacienți au predominat modificările patologice cu localizare focală lateralizată și bilateral independentă, cu predominare în grupul de pacienți cu crize epileptice mixte.

Efectuarea aceleași analize, în funcție de localizarea modificărilor patologice, însă la pacienții admiși la telemetria video-EEG, care nu administrau tratament AE, am determinat predominarea modificărilor focale, comparabile în toate 3 grupuri de pacienți (Figura 4.6). În grupul de pacienți cu crize epileptice nocturne modificările patologice lateralizate au fost determinate la 22 (40,7%) pacienți, bilateral independente – la 11 (20,4%) pacienți, multifocale – la 2 (3,7%) pacienți, iar modificări patologice interictale pe traseul EEG nu au fost determinate la 14 (25,9%) pacienți. În grupul de pacienți cu crize epileptice mixte, spre deosebire de cel cu crize epileptice nocturne și diurne, nu au fost identificate modificări epileptiforme multifocale, însă a fost mai mare proporția pacienților cu modificări patologice generalizate – 6 (24,0%) pacienți, ($\chi^2=8,471$; $p>0,05$; Anexa 4).

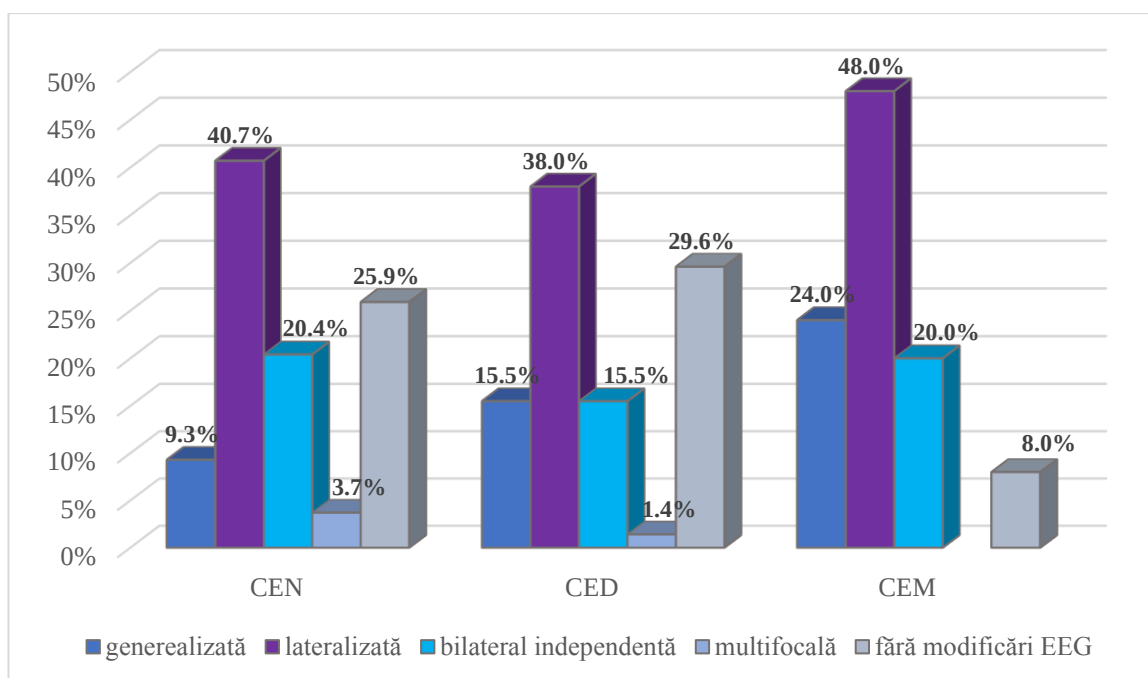


Fig. 4.6. Localizarea modificărilor EEG, la pacienții din grupurile de studiu, la care a fost efectuată telemetria video-EEG și care nu administrau tratament AE

Analizând datele obținute putem concluziona că, în grupul de pacienți cu crize epileptice mixte, rata modificărilor patologice generalizate a fost ridicată la pacienții cărora li s-a fost efectuat telemetria video-EEG fără tratament AE, în comparație cu pacienții admiși la investigație cu tratament AE. Dimpotrivă, în grupul de pacienți cu crize epileptice nocturne, au predominat modificările patologice la pacienții admiși la telemetria video-EEG cu tratament AE în comparație cu pacienții care nu administrau tratament AE. Astfel, putem presupune, că MAE influențează modificările patologice interictale.

Ulterior am efectuat analiza modificărilor patologice ale traseului EEG la pacienții din grupurile de studiu, cărora li s-a efectuat telemetria video-EEG în funcție de durata bolii (Figura 4.7).

Astfel, modificări epileptiforme de tip undă ascuțită, undă ascuțită-undă lentă, spike, spike-undă lentă, au fost determinate la 59,6% din pacienții care s-au adresat după ajutor medical pe parcursul primului an de la apariția evenimentului clinic. La pacienții care s-au adresat de la unul la 2 ani de la apariția evenimentului clinic, acest tip de modificări epileptiforme a fost apreciat la 70,8% din ei; la pacienții cu durata bolii de la 2 la 10 ani – incidența a crescut la 76,8%; iar la cei cu durata bolii de 11-20 ani – la 77,8%. În cazul duratei bolii peste 20 de ani – incidența acestui tip de evenimente a fost de 100%. Modificările epileptiforme polispike, polispike-undă lentă au fost determinate la 2,1% din pacienții cu durata bolii de până la un an; la 10,4% din pacienții cu durata bolii de 1-2 ani; la 5,6% din pacienți cu durata bolii între 2 și 10 ani; și la 11,1% din pacienții

cu durata bolii între 11 și 20 ani și nu au fost înregistrate la pacienții cu durata bolii de peste de 20 ani.

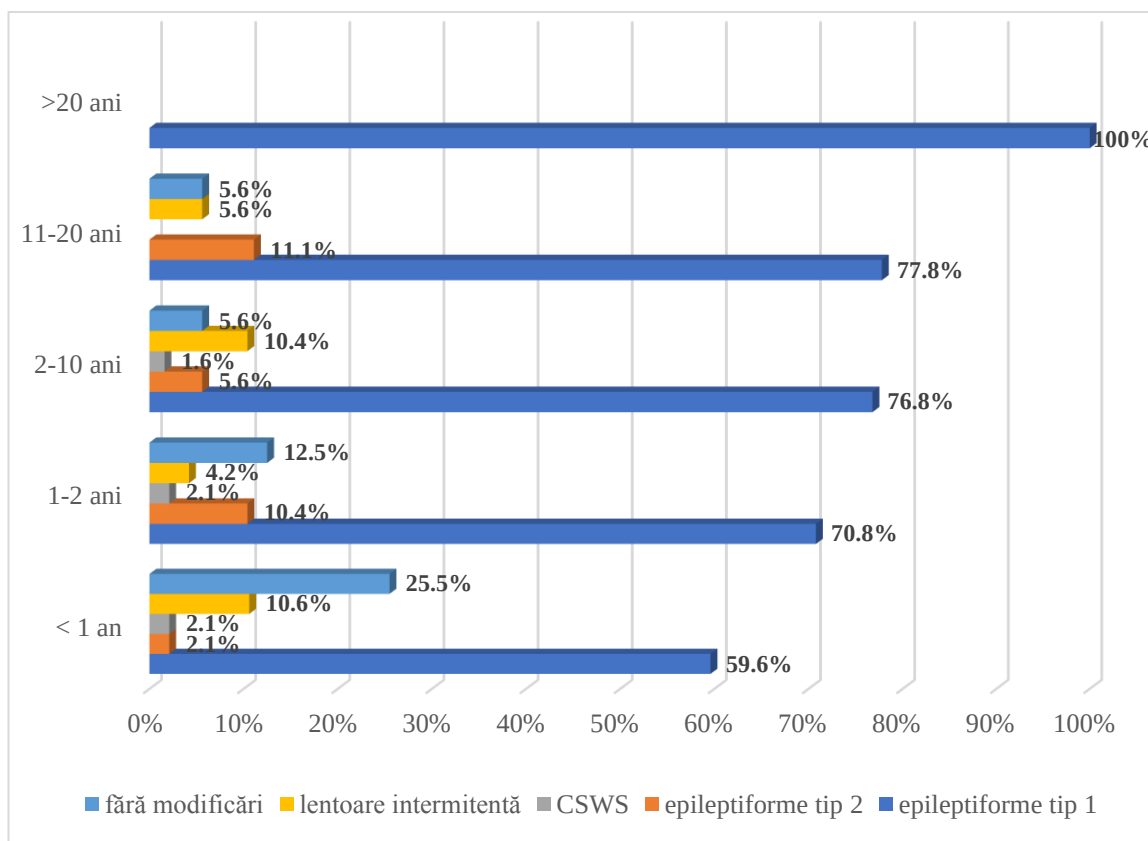


Fig. 4.7. Modificările patologice calitative ale traseului EEG interictal în funcție de durata bolii

Modificări epileptiforme de tip spike-undă lentă continuu în somn (CSWS) au fost determinate la câte 2,1% din pacienții cu durata bolii de până la 1 an și respectiv cu durata bolii între 1 și 2 ani; precum și la 1,6% din pacienții cu durata bolii între 2 și 10 ani, și nu au fost identificate la pacienții cu durata bolii între 11 și 20 ani și mai mare de 20 ani. Traseul EEG interictal fără modificări patologice a fost apreciat la 25,5% de pacienți cu durata bolii de până la un an; la 12,5 pacienți cu durata bolii de 1-2 ani; la 5,6% pacienți cu durata bolii de 2-10 ani; la fel la 5,6% pacienți cu durata bolii de 11-20 ani și nici la un pacient cu durata bolii mai mare de 20 ani, cu o diferență statistic semnificativă ($\chi^2=35,483$; $p<0,01$; Anexa 4).

Astfel, în conformitate cu datele prezentate, putem concluziona că odată cu creșterea duratei bolii, rata modificărilor epileptiforme crește, atingând 100% la pacienții cu durata bolii mai mare de 20 ani, iar rata traseelor EEG interictale fără modificări patologice este în descreștere odată cu durata bolii, atingând cifra de 0 la pacienții cu durata bolii mai mare de 20 ani.

În continuarea cercetării, am efectuat analiza comparativă a modificărilor EEG interictale în funcție de localizare și durata bolii (Figura 4.8). Modificări patologice interictale generalizate ale traseului EEG au fost apreciate la 9,6% din pacienții cu durata bolii de până la un an; la 18,8% din pacienții cu durata bolii de 1-2 ani; la 15,2% din pacienții cu durata bolii de 2-10 ani; la 22,2% din pacienții cu durata bolii de 11-20 ani și la 33,3% din cei cu durata bolii mai mare de 20 ani. Schimbări ale traseului EEG lateralizate au fost determinate la 38,3% din pacienții cu durata bolii de până la un an; la 43,8% pacienți cu durata bolii de 1-2 ani; la 50,4% pacienți cu durata bolii de 2-10 ani; la 41,7% pacienți cu durata bolii de 11-20 ani și la 33% din pacienții cu durata bolii mai mare de 20 ani. Traseul EEG fără modificări patologice a fost apreciat la 25,5% pacienți cu durata bolii de până la un an; la 12,5% din pacienții cu durata bolii de 1-2 ani; la 5,6% din pacienții cu

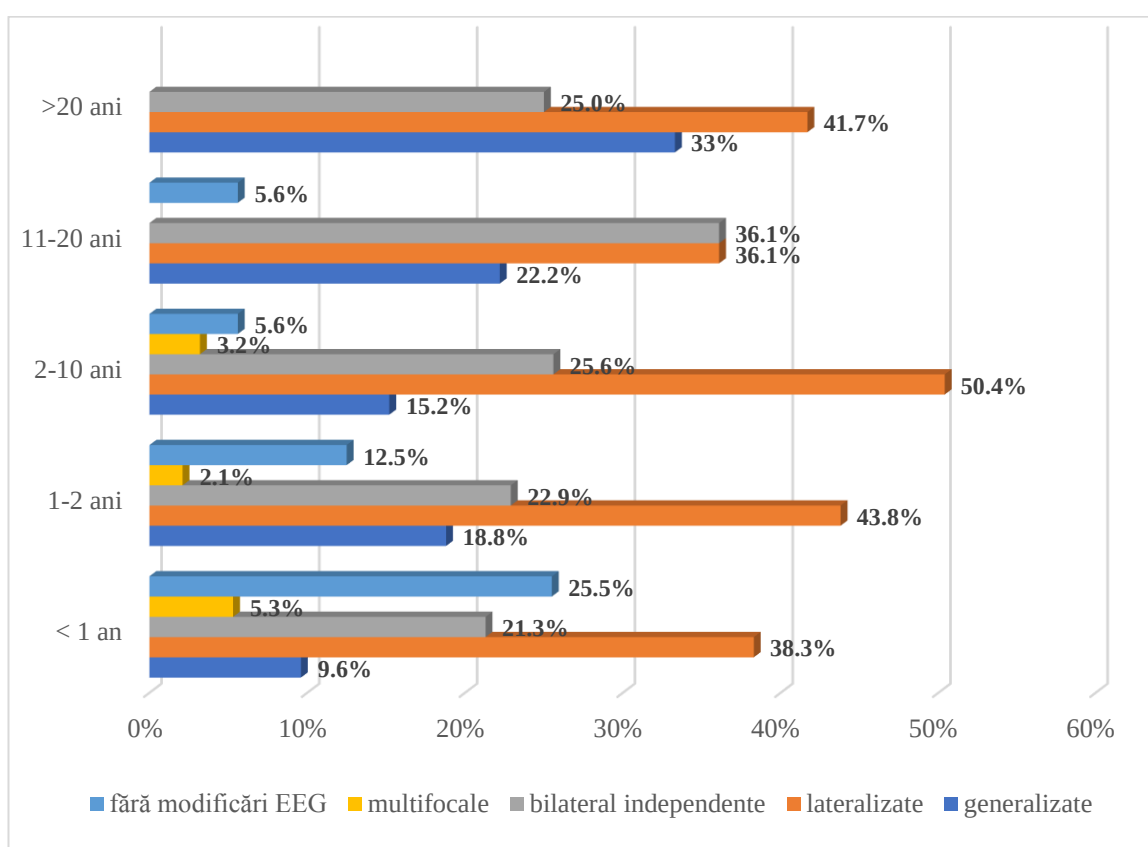


Fig. 4.8. Modificările patologice ale traseului EEG interictal în funcție de localizare și durata bolii

durata bolii de 2-10 ani și respectiv 11-20 ani, iar la pacienții cu durata bolii mai mare de 20 ani, trasee EEG interictale fără modificări patologice nu au fost înregistrate ($\chi^2=34,416$; $p<0,01$; Anexa 4). Astfel, odată cu creșterea duratei bolii, crește frecvența modificărilor patologice, inclusiv și a celor generalizate, iar frecvența maximală a modificărilor EEG interictale lateralizate a fost determinată la pacienții cu durata bolii de 2-10 ani.

Deoarece vârsta reprezintă un factor important în prezentarea tipului și frecvenței crizelor epileptice, am analizat modificările EEG calitative în funcție de vârsta pacientului la momentul investigației prin telemetrie video-EEG. Rezultatele sunt redată în Figura 4.9.

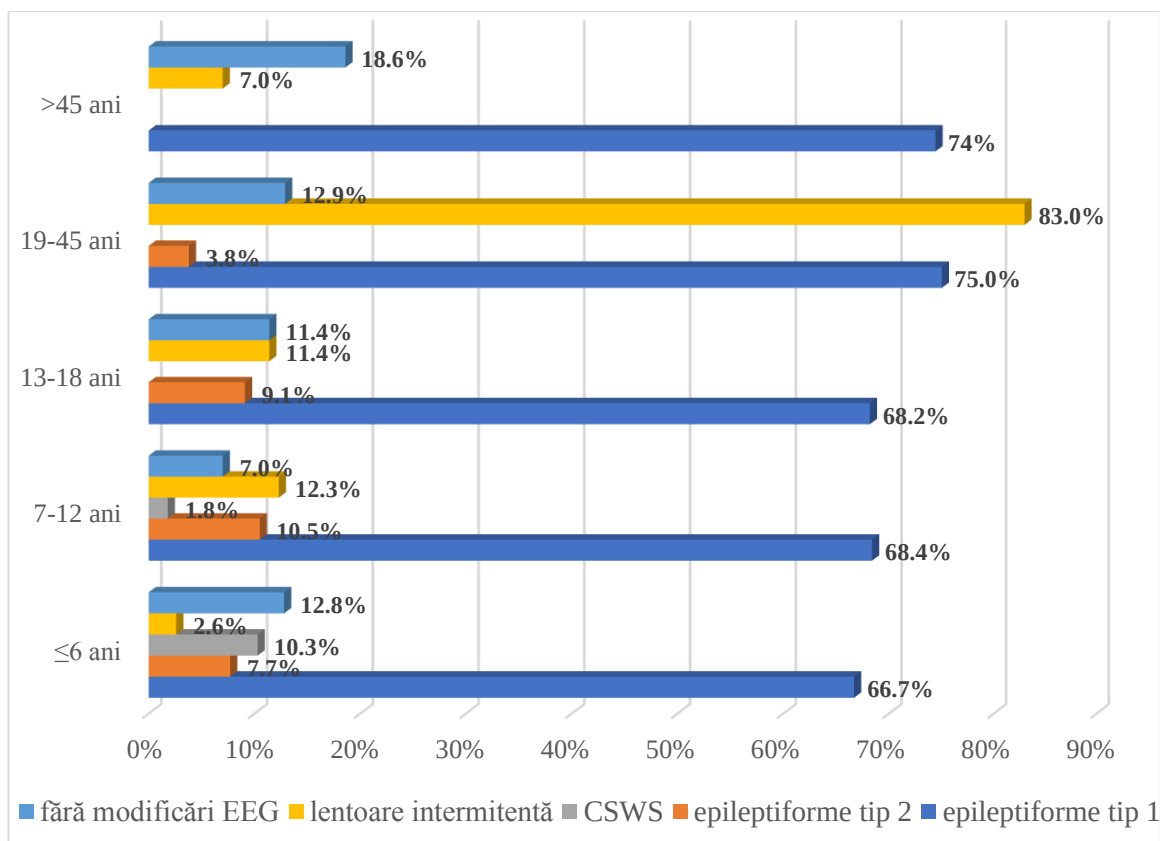


Fig. 4.9. Modificările patologice calitative ale traseului EEG interictal în funcție de vârsta de admitere la telemetria video-EEG

Monitorizarea prin telemetrie video-EEG a permis înregistrarea modificărilor epileptiforme de tip undă ascuțită, undă ascuțită-undă lentă, spike, spike-undă lentă la circa 66,7% din pacienții cu vârsta mai mică de 6 ani la momentul intrării în studiu; la circa 68,4% din pacienții ce aveau vârsta de 7-12 ani; la 68,2% din pacienți cu vârsta de între 13 și 18 ani; la 75,0% din pacienții cu vârsta cuprinsă între 19 și 45 ani și la 74,4% din pacienții cu vârsta mai mare de 45 ani. Schimbări epileptiforme de tip polispikes, polispikes-undă lentă au fost determinate la 7,7% pacienți cu vârsta de admitere de până la 6 ani, la 10,5% din pacienții cu vârsta de admitere de 7-12 ani, la 9,1% din pacienții cu vârsta de admitere între 13 și 18 ani, la 3,8% pacienți cu vârsta de admitere între 19 și 45 de ani și nici la un pacient cu vârsta de admitere mai mare de 45 de ani. Un traseu EEG caracteristic pentru CSWS a fost înregistrat la 10,3% din pacienții cu vârsta de până la 6 ani și la 1,8% din pacienții cu vârsta între 7 și 12 ani ($\chi^2=35,097$; $p<0,01$; Anexa 4). Diferențe

statistice semnificative în determinarea lentorii intermitente și a traseului EEG fără modificări patologice nu au fost determinate.

Datele prezentate anterior, au permis să concluzionăm că, cu cât pacientul este mai în vârstă, cu atât rata modificărilor epileptiforme este mai mare. Ca excepție, modificările epileptiforme, caracteristice pentru crizele epileptice mioclonice, au incidența maximă pentru intervalele de vârstă cuprinse între 7 și 12 ani și 13 și 18 ani, iar traseul EEG de tip CSWS este întâlnit preponderent la pacienții cu vârsta de până la 6 ani.

Analizând comparativ modificările patologice ale traseului EEG interictal în dependență de sexul pacientului (Figura 4.10), am constatat că schimbări epileptiforme de tip polispice, polispice-undă lentă au fost prezente la 7,4% din pacienții de gen feminin și la 3,9% din pacienții de gen masculin. Traseul EEG de tip CSWS a fost înregistrat la 3,3% din pacienții de gen masculin și nici la un pacient de gen feminin. Lentoarea intermitentă a fost determinată la câte 8,6% din pacienții de gen masculin și feminin. Un traseu EEG interictal fără modificări patologice s-a înregistrat la 13,8% bărbați și la 11% din femei ($\chi^2=7,53$; $p>0,05$; Anexa 4).

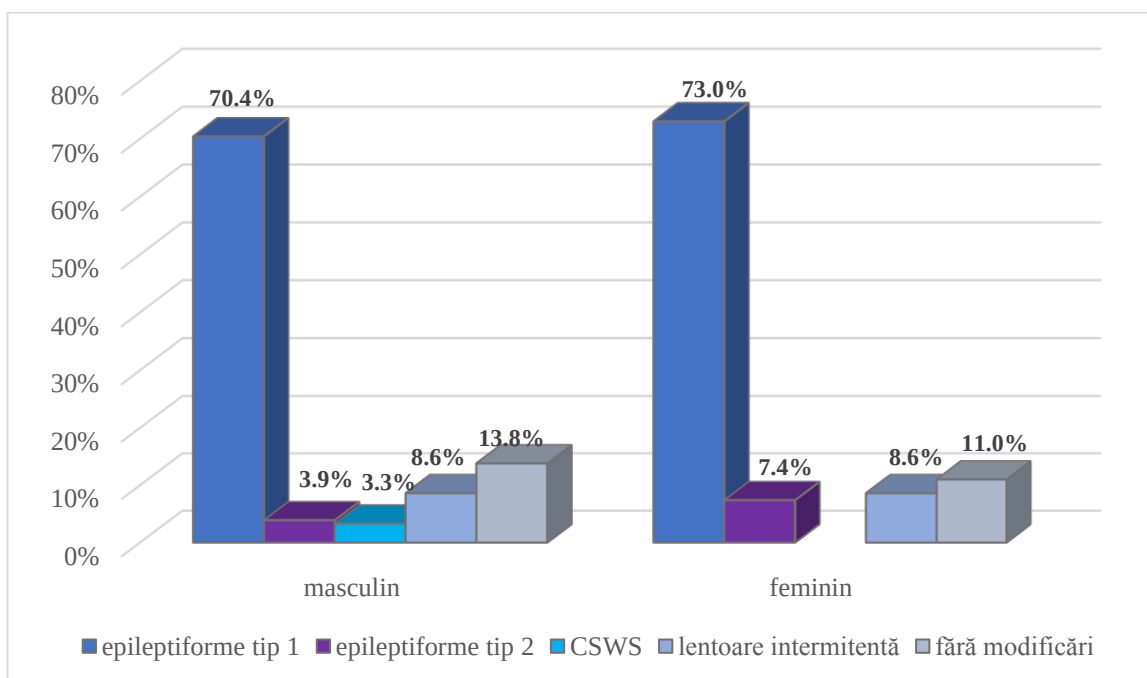


Fig. 4.10. Modificările patologice calitative ale traseului EEG interictal în funcție de sexul pacientului

În conformitate cu datele obținute, putem concluziona că, modificările patologice de tip CSWS au fost determinate în exclusivitate la pacienții de gen masculin; modificările epileptiforme de tip polispice, polispice-undă lentă s-au înregistrat aproximativ de 2 ori mai frecvent la femei decât la bărbați. Cu toate acestea, diferențe statistic semnificative în rata modificărilor

epileptiforme tip undă ascutită, undă ascutită-undă lentă, spike, spike-undă lentă, cât și a lentorii intermitente și a traseului EEG interictal fără modificări patologice la pacienții de gen masculin și feminin, nu au fost identificate.

4.2. Caracteristica clinică a pacienților cu crize epileptice hiperkinetice

În conformitate cu scopul și obiectivele lucrării, au fost studiate particularitățile clinice ale pacienților admiși la cercetare prin telemetrie video-EEG conform nivelului de certitudine martor și nivelului de certitudine video-EEG documentat. Evaluarea pacienților a inclus și colectarea anamnezei, a datelor ce țin de diagnosticul de trimitere, dextralitatea pacientului, circumstanțele apariției crizei epileptice (provocată/neprovocată), tipul crizei epileptice (focală sau generalizată), frecvența crizei epileptice până la efectuarea telemetrie video-EEG, vârsta la debutul crizelor epileptice. Lotul de cercetare a fost constituit din 315 pacienți, consultați de medicul

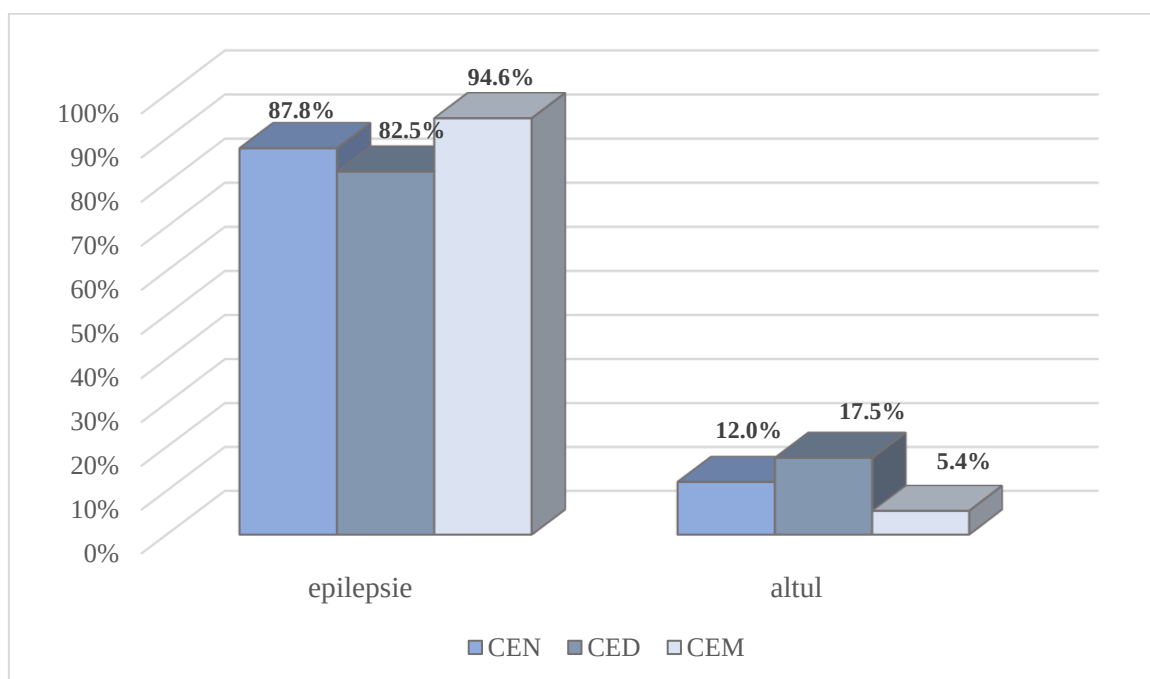


Fig. 4.11. Analiza comparativă a pacienților în grupurile de studiu în funcție de diagnosticul de trimitere la telemetria video-EEG

neurolog/epileptolog și direcționați pentru examinarea prin telemetrie video-EEG cu diferite diagnostice prezumtive (Figura 4.11, Anexa 4).

Astfel, cu diagnosticul prezumtiv de epilepsie au fost admiși 275 (87,3%) pacienți, iar cu alte diagnostice 40 (12,7%) pacienți. Din grupul cu crize epileptice mixte, cu diagnosticul de epilepsie, au fost referiți 70 (94,6%) pacienți, din grupul cu crize epileptice nocturne – 101 (87,8%)

pacienți, iar din grupul cu crize epileptice diurne – 104 (82,5%) pacienți ($\chi^2=6,156$; $p<0,05$). Diagnosticul prezumtiv de epilepsie, până la intrarea în studiu, a fost cel mai frecvent stabilit în grupul de pacienți cu crize epileptice mixte, urmat de grupurile cu crize epileptice nocturne și diurne. Aceasta indică asupra faptului că, medicii specialiști au suspectat că evenimentul clinic este de origine epileptică cel mai frecvent la pacienții cu crize epileptice mixte, posibil manifestările clinice la acești pacienți au fost mai specifice, în comparație cu celelalte grupuri de pacienți.

Conform datelor din literatură, sunt date ce descriu dextralitatea pacienților și epilepsia [148-150], ceea ce ne-a făcut să cercetăm acest fenomen și la pacienții din grupurile de studiu (Figura 4.12, Anexa 4). Analiza comparativă a pacienților din grupurile de studiu cu aprecierea dextralității a arătat că proporția pacienților stângaci în grupul cu crize epileptice nocturne a constituit 10,4% (12 pacienți), în grupul cu crize epileptice diurne – 11,1% (14 pacienți), iar în grupul de pacienți cu crize epileptice mixte – 10,8% (8 pacienți) ($\chi^2=0,029$; $p>0,05$).

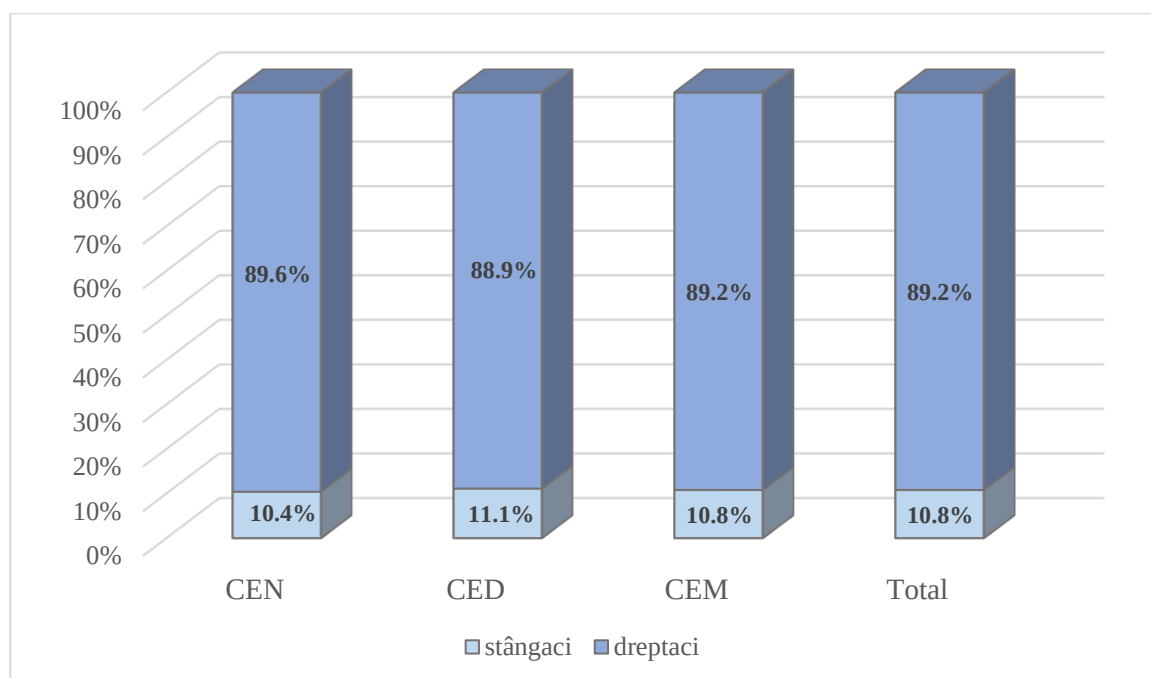


Fig. 4.12. Distribuția pacienților în grupurile de studiu în funcție de dextralitate

Datele obținute sunt în concordanță cu datele din literatura internațională, care evidențiază o prevalență de 10-13% a persoanelor stângace în populația generală [151].

Analiza circumstanțelor dezvoltării crizelor epileptice (neprovocate/provocate) (Figura 4.13) a permis evidențierea faptului că în grupul de pacienți cu crize epileptice nocturne, proporția crizelor epileptice neprovocate a fost destul de mare și a constituit circa 97,4% (112 pacienți din

115 incluși în această grupă), fiind și mai mare în grupul de pacienți cu crize epileptice mixte, unde a atins 98,6% (73 pacienți din 74 incluși în această grupă).

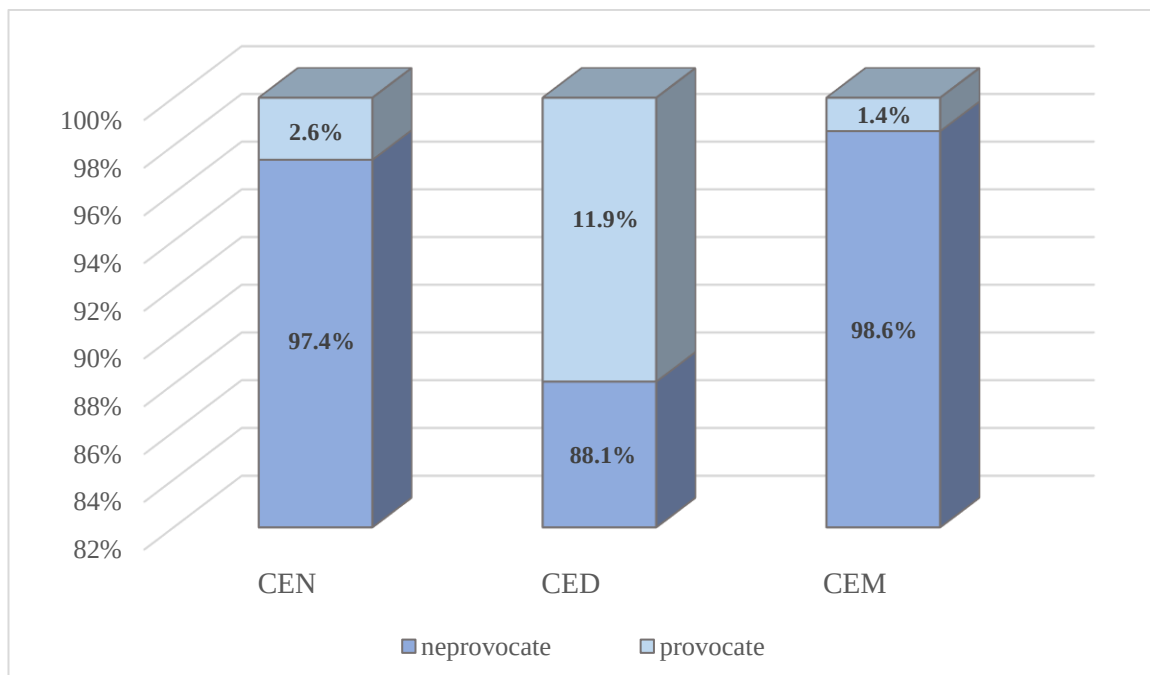


Fig. 4.13. Repartizarea pacienților în grupurile de studiu în funcție de circumstanțele crizei epileptice (provocată/neprovocată)

În grupul pacienților cu crize epileptice diurne, crizele neprovocate la debut au fost înregistrate la 88,1% dintre pacienți (111 din 126 incluși în studiu), fiind statistic semnificativ mai mică în comparație cu grupurile de pacienți cu crize epileptice nocturne și mixte ($\chi^2=12,905$; $p<0,01$; Anexa 4).

Analizând tipul crizelor epileptice suportate (focale sau generalizate) de către pacienții din grupurile de studiu (cu crize epileptice nocturne, diurne și mixte) am notat faptul că, din totalul de 315 pacienți cercetați, crizele epileptice focale au fost manifestate de 234 (74,3%) de pacienți, iar crize epileptice generalizate – de 81 (25,7%) pacienți (Figura 4.14), fără diferență semnificativă la pacienții care administrau sau nu administrau tratament AE.

O diferență nesemnificativă a fost apreciată în grupurile cu crize epileptice diurne și mixte – 103 (81,7%) pacienți au avut crize epileptice focale, 23 (18,3%) pacienți – crize epileptice generalizate, 63 (85,1%) pacienți – crize epileptice focale și respectiv 11 (14,9%) pacienți au suportat crize epileptice generalizate. În grupul de pacienți cu crize epileptice nocturne, crizele epileptice focale s-au întâlnit la 68 (59%) de pacienți, iar crizele epileptice generalizate – la 47 (40,9%) pacienți.

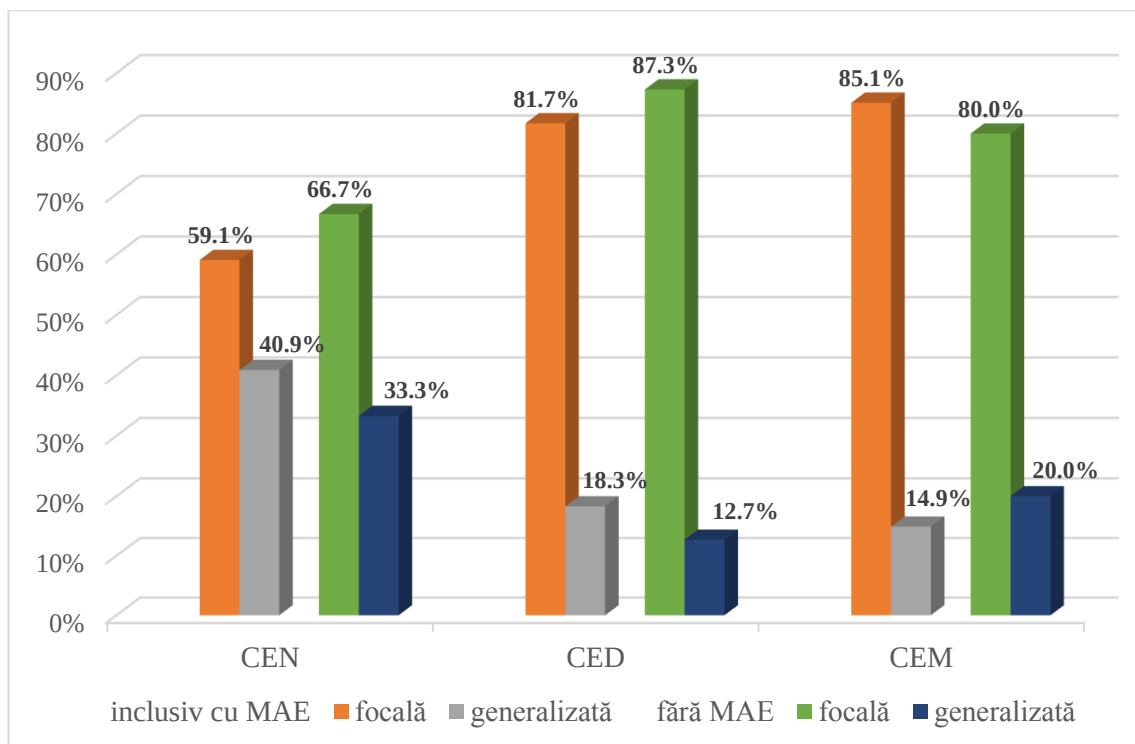


Fig. 4.14. Repartizarea pacienților în grupurile de studiu în funcție de tipul crizelor epileptice suportate și administrarea tratamentului AE

Datele obținute demonstrează o predominare statistic semnificativă a pacienților cu crize epileptice focale în grupurile de studiu, mai evidențiată pentru grupurile cu crize epileptice mixte și diurne în comparație cu grupul cu crize epileptice nocturne ($\chi^2=22,059$; $p<0,001$; Anexa 4).

Analizând pacienții din grupurile de studiu care au fost admiși până la administrarea tratamentului cu medicamente antiepileptice (MAE), în total am determinat 150 pacienți, din care 71 cu crize epileptice diurne, 25 pacienți cu crize epileptice mixte și 54 pacienți cu crize epileptice nocturne (Figura 4.14, Anexa 4).

Repartizarea pacienților în grupurile de studiu în funcție de tipul crizelor suportate (focale sau generalizate) a evidențiat, că în toate grupurile de studiu au predominat pacienții cu crize epileptice focale, iar în grupul de pacienți cu crize epileptice nocturne au fost 36 (66,7%) pacienți comparativ cu grupul de pacienți cu crize epileptice mixte – 20 (80,0%) pacienți și diurne – 62 (87,3%) pacienți, cu o diferență statistic semnificativă $\chi^2=7,831$; $p<0,05$) (Figura 4.14, Anexa 4). În așa fel, în toate 3 grupuri de pacienți este caracteristică predominarea semnificativă a crizelor epileptice focale, în comparație cu crizele epileptice generalizate. Administrarea tratamentului antiepileptic s-a dovedit a nu influența semnificativ ponderea crizelor epileptice focale în raport cu crizele epileptice generalizate.

Aprecierea frecvenței crizelor epileptice, până la efectuarea telemetrie video-EEG, în grupurile de studiu, a evidențiat că frecvența crizelor epileptice de la una în 6 luni până la una pe an s-a întâlnit la 42 (36,5%) pacienți cu crize epileptice nocturne, comparativ cu 57 (45,2%) pacienți cu crize epileptice diurne și 25 (33,8%) pacienți cu crize epileptice mixte. Datele sunt prezentate detaliat în Figura 4.15.

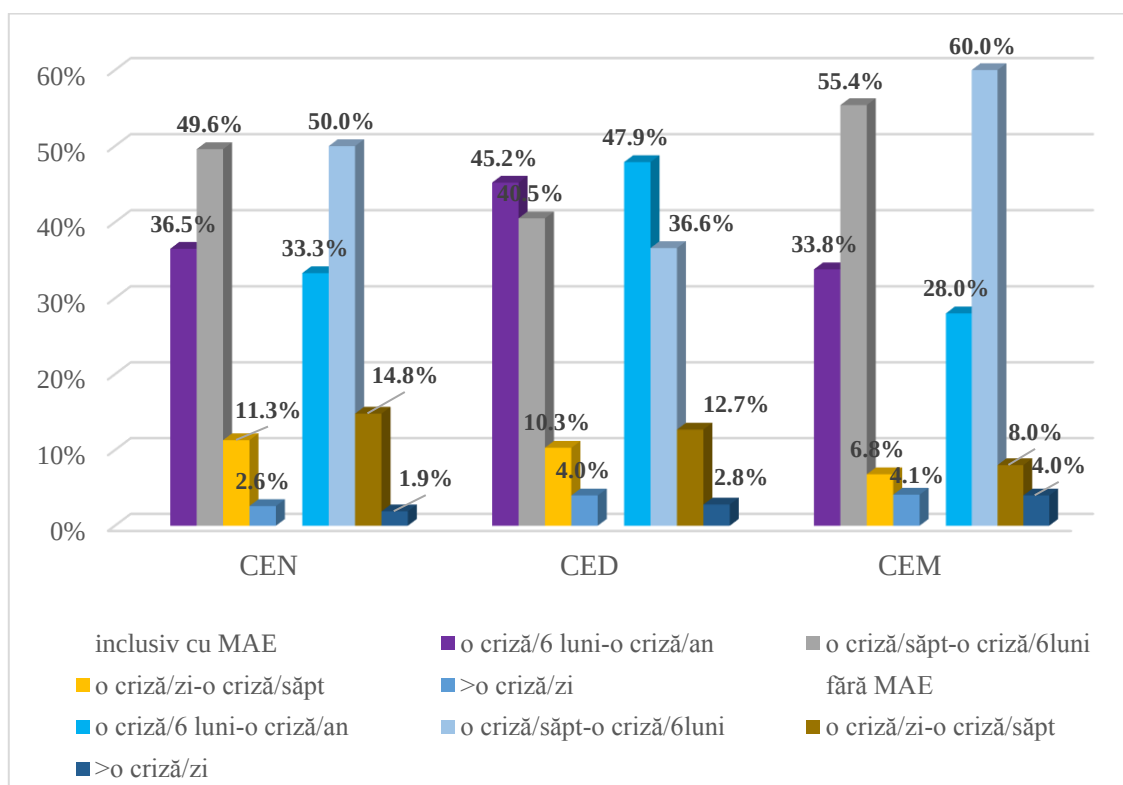


Fig. 4.15. Rezultatele analizei frecvenței crizelor epileptice în grupurile de studiu, în funcție de administrarea tratamentului AE

Din figură putem observa că, o frecvență comparativ mai înaltă a crizelor epileptice – o criză epileptică pe săptămână sau 1 criză epileptică în 6 luni, a fost întâlnită la pacienții din grupul cu crize epileptice mixte – 41 (55,4%) pacienți și în grupul cu crize epileptice nocturne – 57 (49,5%) pacienți, față de grupul cu crize epileptice diurne – 51 (40,5%) pacienți. O diferență nesemnificativă s-a înregistrat în frecvența crizelor epileptice, și anume mai mult de o criză pe zi și o criză epileptică pe zi/o criză epileptică pe săptămână în aceste grupuri de pacienți – 11,3% și 2,6% în grupul de pacienți cu crize epileptice nocturne, 10,3% și 4,0% – în grupul de pacienți cu crize epileptice diurne și respectiv 6,8% și 4,1% – în grupul de pacienți cu crize epileptice mixte ($\chi^2=5,719$; $p>0,05$; Anexa 4).

Luând în considerare că tratamentul antiepileptic influențează traseul EEG atât calitativ, cât și cantitativ și chiar dacă nu a fost demonstrată științific o corelație strânsă între reducerea

crizelor epileptice și reducerea cantitativă a modificărilor epileptiforme pe traseul EEG [152], pentru a obiectiviza rezultatele comparative ale frecvenței crizelor epileptice până la admiterea la telemetria video-EEG, am selectat pentru analiza matematică pacienții care nu administrau MAE (în total 150 pacienți).

În grupul de pacienți cu crize epileptice nocturne la 18 (33,3%) pacienți și 27 (50,0%) pacienți crizele epileptice s-au manifestat cu o frecvență de la o criză epileptică în 6 luni la o criză epileptică în un an și mai rar și respectiv, de la o criză epileptică pe săptămână la o criză epileptică în 6 luni. În acest grup de pacienți, frecvența crizelor de la una pe zi la una pe săptămână și mai frecvent de o criză pe zi s-a apreciat la 8 (14,8%) pacienți și respectiv la 1 (1,9%) pacient. În grupul de pacienți cu crize epileptice diurne, frecvența crizelor de la o criză epileptică în 6 luni la o criză epileptică pe an și mai rar, a fost apreciată la 34 (47,9%) pacienți, de la o criză pe săptămână la una în 6 luni – la 26 (36,6%) pacienți; de la o criză pe zi până la o criză pe săptămână și mai mult de o criză pe zi – la 9 (12,7%) pacienți și respectiv la 2 (2,8%) pacienți. Pentru grupul de pacienți cu crize epileptice mixte, frecvența crizelor de la o criză în 6 luni la o criză pe an și mai rar, a fost apreciată la 7 (28,0%) pacienți; de la o criză pe săptămână la o criză epileptică în 6 luni – la 15 (60,0%) pacienți; de la o criză pe zi până la una pe săptămână și mai mult de o criză pe zi – la 2 (8,0%) pacienți și respectiv la 1 (4,0%) pacient.

În concluzie, la pacienții din grupul de studiu cu crize epileptice nocturne, evenimentele paroxistice au survenit preponderent cu o frecvență de la o criză epileptică în săptămână la o criză epileptică în 6 luni, pe când la pacienții cu crize epileptice diurne a predominat frecvența crizelor

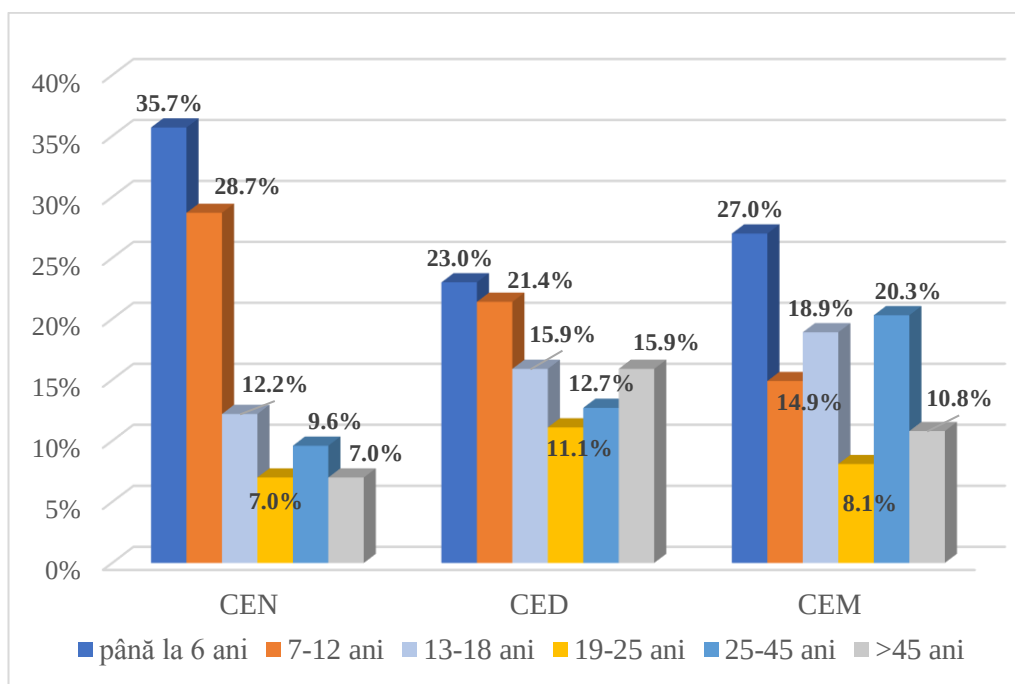


Fig. 4.16. Analiza comparativă a pacienților în funcție de vârsta de debut

de la o criză epileptică în 6 luni și mai rar, cu o diferență statistică nesemnificativă ($\chi^2=6,2$; $p>0,05$; Anexa 4) și sunt comparabile cu frecvța crizelor epileptice la pacienții admiși în studiu indiferent de administrarea de MAE.

Analiza apariției primei crize epileptice în funcție de vârstă, în grupul de pacienți cu crize epileptice nocturne, diurne și mixte evidențiază o implicare marcantă a grupului de pacienți cu crize epileptice nocturne în categoriile de vârstă până la 6 ani și de la 7 la 12 ani, respectiv la 41 (35,7%) pacienți și 33 (28,7%) pacienți (Figura 4.16). După cum este ilustrat, în perioada de vârstă de la 13 la 18 ani se atestă debutul crizelor epileptice la 14 (12,2%) pacienți cu o diferență statistică nesemnificativă ($\chi^2=19,986$; $p>0,05$; Anexa 4). Astfel, epilepsia dependentă de somn, cu crize epileptice nocturne are un debut predominant în copilărie și în perioada adolescenței, constituind 75,9% din totalul de pacienți din grupul dat.

Analiza comparativă a vârstei de debut a crizelor epileptice la pacienții cu crize epileptice diurne și mixte a evidențiat o diferență statistică nesemnificativă. Astfel, în grupul pacienților cu crize epileptice diurne proporția pacienților de vârstă de până la 6 ani și de vârsta de 7-12 ani a constituit 23% și respectiv 21,4%, iar cu debut în perioada adolescenței – 15,9% ($\chi^2=18,159$; $p>0,05$). Grupul de pacienți cu crize epileptice mixte s-a caracterizat printr-un debut al crizelor într-un interval de vârstă mult mai larg. Astfel, la 27% de pacienți din această grupă, crizele epileptice au debutat la vârsta de până la 6 ani, la 14,9% la o vârstă între 7 și 12 ani, la 18,9% la o vârstă între 13 și 18 ani, iar la 28,4% din acești pacienți – la o vârstă între 19 și 45 de ani ($\chi^2=18,159$; $p>0,05$; Anexa 4).

Analiza vârstei de debut a crizelor epileptice la pacienții din grupurile studiate evidențiază o prevalență statistică, în perioada copilăriei și adolescenței, a crizelor epileptice nocturne, în comparație cu grupurile de pacienți cu crize epileptice diurne și mixte. Acest fapt corespunde datelor ce țin de factorii etiologici și factorii de risc în dezvoltarea epilepsiei cu acest tip de crize epileptice.

Analiza comparativă a pacienților care au fost cercetați prin telemetrie video-EEG în dependență de vârsta la care s-au adresat după asistență medicală, a evidențiat următoarele categorii de pacienți (Figura 4.17). În grupul pacienților cu crize epileptice nocturne, la momentul adresării la medic, vârsta de până la 6 ani au avut 23 subiecți, ce a constituit 20%. Cea mai reprezentativă după număr a fost grupul de vârstă între 7 și 18 ani cu un număr de 41 subiecți, respectiv și cea mai extinsă, constituind 35,6%. Astfel grupurile de pacienți de vârstă preșcolară, școlară și adolescenții reprezintă majoritatea pacienților cu crize epileptice nocturne – 64 (55,6%) pacienți, care s-au adresat pentru telemetrie video-EEG. De asemenea, reprezentativ este

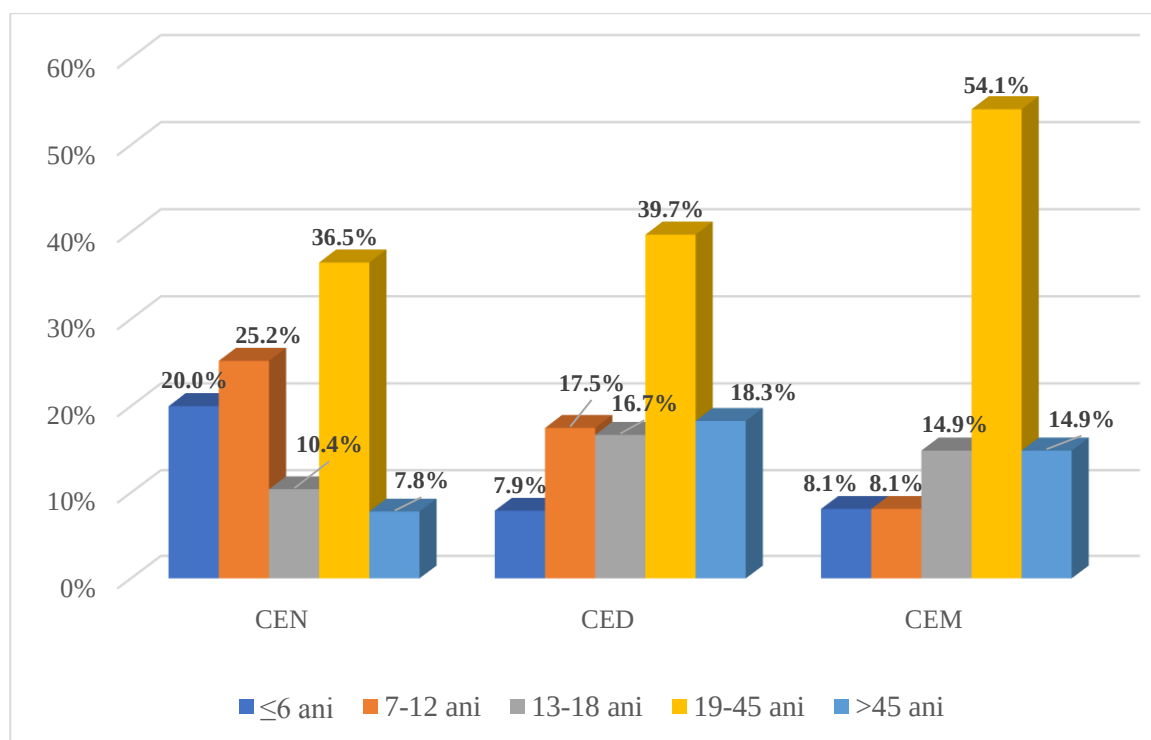


Fig. 4.17. Analiza comparativă a pacienților în funcție de vârsta la adresare

și grupul tânărului adult (19-45 ani), constituit din 42 (36,5%) de pacienți. Mai puțin reprezentativ a fost grupul de pacienți cu vârsta mai mare de 45 ani, fiind constituită doar din 9 (7,8%) pacienți. Astfel, în funcție de adresabilitate, în grupul de pacienți cu crize epileptice nocturne au predominat pacienții cu vârstă preșcolară, școlară, adolescenții și tinerii adulți.

Analiza comparativă a pacienților cu crize epileptice diurne a demonstrat că adresabilitatea în funcție de vârstă este caracterizată prin prevalența pacienților cu vârsta între 7 și 18 ani (34,2%) și 19-45 ani (39,7%), iar pacienții cu vârsta mai mare de 45 ani au constituit 18,3%.

Grupul pacienților cu crize epileptice mixte, a fost constituit în majoritate din pacienți cu vârsta între 19 și 45 ani, iar pentru grupul adultului tânăr – cu extinderea numărului de subiecți până la 40 (54,1%) (Figura 4.17, Anexa 4).

Prin urmare, analiza adresabilității în funcție de vârstă evidențiază o frecvență mai mare a subiecților de vârstă preșcolară, școlară și a adolescenților în grupul de pacienți cu crize epileptice nocturne, iar pacienții cu crize epileptice diurne predomină în grupurile de vârstă 7-12 și 19-45 ani. Dimpotrivă, grupul de pacienți cu crize epileptice mixte, după vârsta de adresabilitate, este reprezentată de adulți tineri și mai puțin de pacienți de vârstă preșcolară și școlară. Posibil această diferență de adresabilitate rezultă din particularitățile diferitor mecanisme patogenice, ce induc apariția și evoluția maladiei.

Compararea grupurilor de studiu în funcție de factorii etiologici și de risc presupuși demonstrează că antecedente de risc, posibili factori etiologici au fost prezenți la 68 (59,1%) de pacienți cu crize epileptice nocturne, 43 (58,1%) de pacienți cu crize epileptice mixte și la 73 (57,9%) pacienți cu crize epileptice diurne (Figura 4.18).

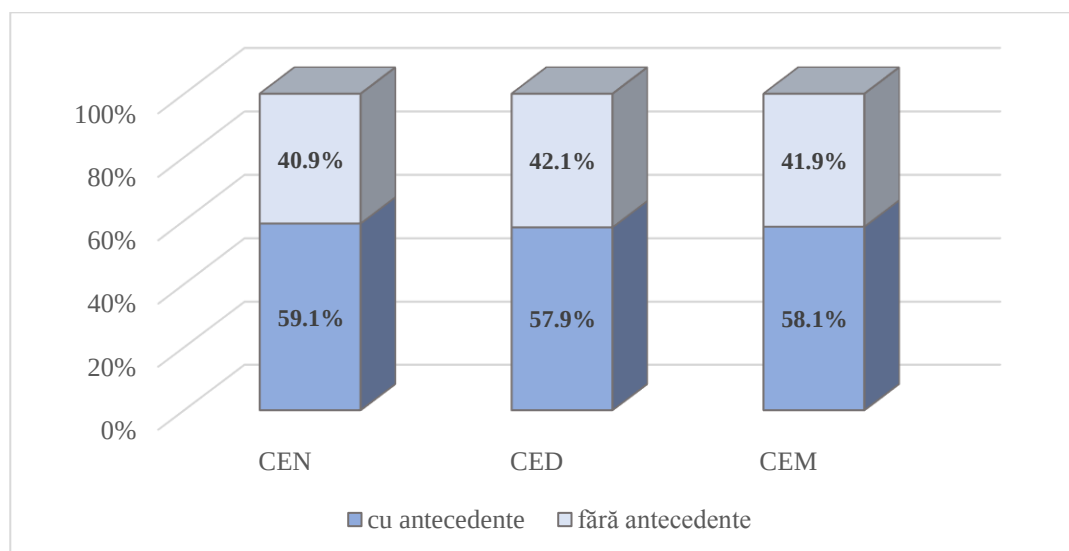


Fig. 4.18. Analiza comparativă a grupurilor de studiu în funcție de factorii etiologici și de risc presupuși

Cu toate acestea, nu au fost identificate diferențe statistice semnificative în privința factorilor etiologici și de risc în grupurile de pacienți cu crize epileptice nocturne, diurne și mixte ($\chi^2=0,039$; $p>0,05$; Anexa 4). Conform datelor din literatură, la pacienții cu crize epileptice nocturne, antecedente ce includ factori etiologici și de risc se întâlnesc mult mai rar în comparație cu pacienții cu crize epileptice mixte și diurne.

Din totalul de 315 pacienți cărora li s-a efectuat telemetria video-EEG, crizele epileptice au fost înregistrate la 46 (14,6%) pacienți (Figura 4.19, Anexa 4). În grupul de pacienți cu crize epileptice nocturne crizele au fost înregistrate la 19 (16,5%) pacienți din 115, în grupul de pacienți cu crize epileptice diurne – la 12 (9,5%) pacienți din 126, iar în grupul de pacienți cu crize epileptice mixte – la 15 (20,3%) pacienți din 74, cu o diferență statistică nesemnificativă ($\chi^2=4,852$; $p>0,05$; Anexa 4).

Din 19 pacienți cu crize înregistrate din grupul de pacienți cu crize epileptice nocturne, 9 (47,4%) pacienți au prezentat crize epileptice hipermotorii, 6 (31,6%) pacienți au dezvoltat în timpul telemetriei video-EEG crize epileptice generalizate, iar 4 (21,0%) pacienți au avut crize epileptice focale.

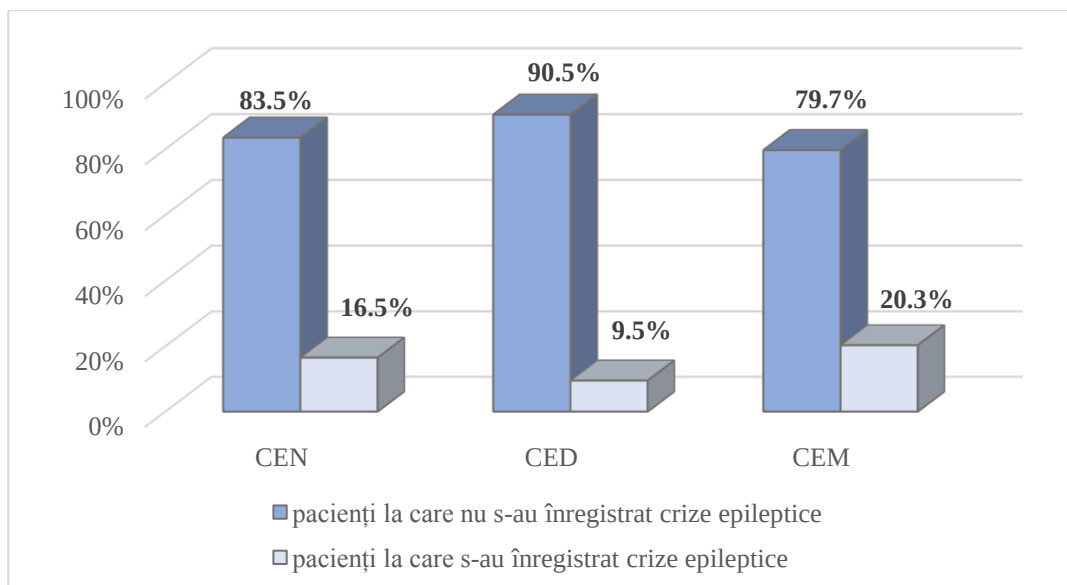


Fig. 4.19. Rata pacienților la care au fost înregistrate crize epileptice, repartizați pe grupuri

În funcție de nivelurile de certitudine, au fost selectați 9 pacienți cu crize epileptice hiperkinetice (hipermotorii), la care au fost înregistrate crize epileptice în timpul telemetriei video-EEG (nivel de certitudine video-EEG documentat), și care au fost analizați separat în conformitate cu acest nivel. Pentru o exemplificare mai bună, am selectat și descris în cele ce urmează 3 cazuri clinice a unor pacienți cu epilepsii nocturne, la care au fost înregistrate evenimente clinice și un caz clinic de diagnostic diferențial. La 9 pacienți cu crize epileptice hipermotorii (hiperkinetice), în timpul telemetriei video-EEG au fost înregistrate 56 de evenimente paroxistice, datele lor clinico-demografice sunt prezentate în Tabelul 4.1.

Din tabel putem observa că, 5 din 9 persoane erau de gen masculin, majoritatea (7 persoane) erau dreptaci. Vârsta medie la adresare a fost de $15,3 \pm 3,1$ ani, iar vârsta medie la debutul crizelor epileptice a fost de $9,3 \pm 2,4$ ani, atingând o durată medie a bolii de $6 \pm 1,9$ ani. Durata bolii a variat de la 0 până la 15 ani cu o frecvență a crizelor epileptice de la o criză pe zi până la o criză pe an.

Istoricul familial de epilepsie a fost raportat de un singur pacient, de gen masculin, la care maladia a debutat la 16 ani, și care s-a adresat imediat după suportarea primului eveniment clinic. La un alt pacient, cu vârsta de 4 ani și cu o durată a bolii de 3 ani, a fost semnalat, ca posibil factor etiologic hipoxia perinatală, dar această particularitate putea să fie atribuită cauzei directe ale apariției crizelor epileptice.

Tabelul 4.1. Date anamnestic-demografice ale pacienților la care au fost înregistrate crize epileptice hiperkinetice

Nr. pacient	Sex	Latera litate	Vârsta la debut	Vârsta la adresare	Durata bolii (ani)	Frecvența crizelor	Istoric familial de epilepsie	Antecedente
1	F	D	2	17	15	1/zi	-	-
2	M	S	13	22	9	1/săpt	-	-
3	M	D	16	16	0	1/an	+ (tatăl)	-
4	F	S	18	23	5	1/6luni	-	-
5	M	D	1	4	3	1/săpt	-	hipoxie perinatală
6	M	D	1	9	8	1/săpt	-	-
7	F	D	4	4	0	1/lună	-	-
8	F	D	18	32	14	1/zi	-	-
9	M	D	11	11	0	1/săpt	-	-

Frecvența apariției crizelor epileptice, la acești pacienți, a fost de la o criză epileptică în zi (24 ore) până la o criză epileptică într-un an, fiind observată frecvența de 1/ zi la 2 pacienți cu durata bolii de 14 și respectiv 15 ani; o frecvență a crizelor de una pe an a fost relatată de un pacient, care s-a adresat imediat după manifestarea clinică; o frecvență a crizelor de una în 6 luni – de un pacient cu durata bolii de 5 ani, iar frecvența de o criză epileptică pe săptămână a fost raportată de 4 pacienți.

În total au fost înregistrate 56 de evenimente clinice, în mediu 6,2 crize epileptice hiperkinetice (CEH) la un subiect, cu 3,3 CEH pe noapte și cu durata medie a CEH de 34,9 sec (de la 7 la 97 sec). La toți 9 (100%) pacienți, CEH au fost înregistrate în prima noapte de monitoring. Manifestările clinice caracteristice ictale au inclus crizele epileptice hipermotorii de tip I la 5 pacienți și tip II la 4 pacienți. Debutul CEH de tip II la 2 pacienți a fost precedat de aură (frică), iar la un pacient a fost urmat de vocalizare și manifestările clinice esențiale, în special postură distonică. La pacienții cu CEH de tip I, debutul nu a fost însoțit de aură (Tabelul 4.3).

Tabelul 4.2. Date descriptive generale ale pacienților la care au fost înregistrate crize epileptice hiperkinetice

Caracteristica subiecților și a evenimentului	Pacienți cu CEH
Numărul de subiecți	9
Vârsta medie la debutul bolii, ani	9,3±2,4
Vârsta medie la adresare (efectuarea telemetriei video-EEG), ani	15,3±3,1
Durata medie a bolii, ani	6±1,9
Subiecți de sex masculin	5
Numărul total de evenimente clinice înregistrate	56
Numărul mediu de evenimente clinice înregistrate la un subiect	6,2
Procentul subiecților cu evenimente în prima noapte de monitoring	100%
Numărul mediu de evenimente înregistrate pe noapte	3,3
Durata medie a evenimentului	34,9 sec

În unul din cazuri, criza a debutat cu vocalizare și a fost urmată de luarea unei posturi distonice asimetrice. Automatismele motorii au fost prezente la toți 9 pacienți cu CEH și s-au caracterizat prin poziții distonice simetrice sau asimetrice, asociate cu agitație psihomotorie la un pacient cu CEH de tip I și la 2 pacienți cu CEH de tip II. Manifestări faciale au fost înregistrate la câte un pacient cu CEH de tip I și respectiv de tip II. La un pacient cu CEH de tip I, evenimentele clinice erau asociate cu secuse mioclonice, la fel și la un pacient cu CEH de tip II. Crize epileptice parțial complexe (focale cu alterarea conștienței) au fost semnalate doar la un pacient cu CEH de tip II.

De asemenea, au fost analizate și datele neurofiziologice interictale și ictale. La toți 9 pacienți, la care s-au înregistrat evenimente clinice (CEH), au fost determinate modificări patologice (epileptiforme) interictale lateralizate sau bilaterale (Tabelul 4.3).

Tabelul 4.3. Date descriptive clinice (obiective și subiective) ictale

Tipul crizei	Nr. pacient	Sex	Lateralitate	Aura	Debutul clinic	Automatisme motorii	Manifestări faciale	Confuzie post ictală	Alt tip de crize asociate	Generalizare secundară	Durata crizei, sec	Frecvența crizelor
CEH tip I	1	F	D	-	vocalizare	2	+	-	-	-	15-81	1/zi
	2	M	S	-	mioclonii	1, 3	-	+	miocl	-	20	1/săpt
	3	M	D	-	distonie	1	-	-	-	-	8-21	1/an
	7	F	D	-	distonie	1	-	-	-	-	20	1/lună
	8	F	D	-	distonie	1, 3	-	-	-	-	6-15	1/zi
CEH tip II	4	F	S	-	distonie	1, 4	-	±	-	±	7-97	1/6luni
	5	M	D	frică	distonie	1	-	-	+ PC	-	21-23	1/săpt
	6	M	D	-	distonie	1	-	-	miocl	-	12	1/săpt
	9	M	D	frică	vocalizare	1, 4	+	+	-	-	22-63	1/săpt

1. poziție distonică asimetrică; 2. poziție distonică simetrică; 3. agitație psihomotorie cu balansarea corpului, mișcări lovire sau boxare; 4. agitație psihomotorie fie cu mișcări orizontale, fie cu rotația trunchiului și a pelvisului în timp ce se afla pe pat

Analizând modificările EEG ictale, debutul electrofiziologic al evenimentului clinic a fost apreciat din faza nonREM al somnului (la 6 pacienți în stadiul II nonREM, la 3 pacienți – în stadiul III nonREM). Aplatizarea traseului EEG la debutul CEH a fost înregistrată la 7 pacienți, iar la 2 pacienți criza epileptică a debutat cu unde ascutite lateralizate fronto-central. Activitatea ritmică rapidă, pe parcursul CEH, a fost înregistrată la toți pacienții care au dezvoltat evenimente clinice pe parcursul telemetriei video-EEG: la 6 pacienți în regiunile fronto-centrale bilateral, la 3 pacienți – activitate ritmică rapidă generalizată. Artefacte musculare evidente au fost înregistrate pe parcursul întregului eveniment clinic la toți acești pacienți.

La efectuarea RMN cerebrale, RMN negativă a fost determinată la 8 pacienți. Doar la un pacient de gen masculin, cu vârsta de 4 ani, dreptaci, și cu vârsta de debut a crizelor de la 1 an a

fost depistată glioză cerebrală. Examinările efectuate au demonstrat că el dezvoltă CEH de tip II, cu frecvența de o criză epileptică pe săptămână, care debutau cu frică, urmate de poziția corpului distonică asimetrică, cu mișcări rotatorii ale trunchiului cu o durată de circa 21-23 sec. În anamnezic, părinții semnalează o hipoxie perinatală suportată.

Tabelul 4.4. Date descriptive electrofiziologice interictale/ictale și date neuroimagistice

Nr. pts.	Sex	Later a litate	Tip CEH	EEG interictal	EEG ictal			RMN 3 T
					stadiul somnului	EEG de debut	EEG ictal	
1	F	D	1	spike-unda lentă F bilateral	nonREM III	aplatizare FC bilateral	activitate ritmică rapidă FC bilateral	RMN-
2	M	S	1	spike-unda lentă FT stanga	nonREM II	aplatizare FC bilateral	activitate ritmică rapidă generalizată	RMN-
3	M	D	1	spike-unda lentă FC bilateral	nonREM III	aplatizare FC bilateral	activitate ritmică rapidă FC bilateral	RMN-
4	F	S	2	unde ascutite FC stanga	nonREM II	unde ascutite FC stanga	activitate ritmică generalizată	RMN-
5	M	D	2	unde ascutite FC stanga	nonREM II	aplatizare FC bilateral	activitate ritmică rapidă FC bilateral	glioză cerebrală
6	M	D	2	spike-unda lentă FC paramedian	nonREM II	aplatizare FC bilateral	activitate ritmică rapidă FC bilateral	RMN-
7	F	D	1	unde ascutite FC dreapta	nonREM III	unde ascutite FC dreapta	activitate ritmică rapidă FC dreapta	RMN-
8	F	D	1	unde ascutite FC dreapta	nonREM II	aplatizare FC bilateral	activitate ritmică rapidă FC bilateral	RMN-
9	M	D	2	spike-unda lentă FC bilateral	nonREM II	aplatizare FC bilateral	activitate ritmică rapidă generalizată	RMN-

FC – fronto-central; FT – fronto-temporal; D – dreptaci; S – stângaci.

Caz clinic nr. 1 (subiectul nr. 1). Pacient cu vârsta de 17 ani, de sex feminin, de lateralitate – dreptaci. Diagnosticul stabilit: Epilepsie cu crize epileptice nocturne. Crize epileptice hipermotorii tip I. S-a adresat cu acuze de dereglări de somn, senzație de oboseală și dureri musculare la trezire, astenie. Durata bolii este de 15 ani, cu evoluție stabilă. De la vârsta de 2 ani părinții au observat evenimente clinice pe parcursul nopții, de la 1 până la 3, descrise ca mișcări în membrele superioare și inferioare cu durată variabilă. Evoluție stabilă pe parcursul copilăriei și perioadei de adolescent. Anamnezicul neagravă. Născută ca rezultat a sarcinii I, la termen, fără particularități. Traumatisme cranio-cerebrale, neuro-infecții sau alte patologii neurologice neagă. Examenul obiectiv – fără patologie. Pacienta a fost admisă la telemetrie video-EEG. În total au fost efectuate 6 investigații pe parcursul cărora au fost înregistrate 18 evenimente clinice stereotipe (Figura 4.20), cu durata de 15-81 sec, clasificate în urma analizei video-EEG ca CEH de tip I și caracterizate prin debut clinic în somn cu vocalizare, urmată de mișcări repetitive tip lovituri în

membrele superioare și inferioare, finalizate cu trecerea în poziția inițială. Pacienta non-responsivă pe parcursul crizei și cu amnezie post-ictală parțială.



Fig. 4.20. Evoluția manifestărilor clinice a CEH de tip I (pacient nr. 1)

Rezultatele neuro-imagisticii prin RMN cerebrală 3T, după protocolul epilepsiei, nu au evidențiat modificări structurale (Figura 4.21).

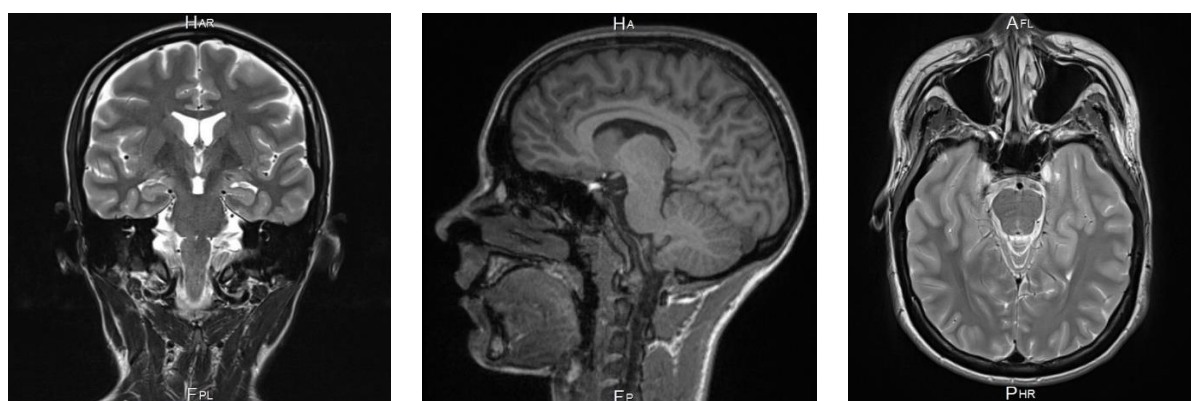


Fig. 4.21. Rezultatele RMN cerebrale (pacient nr. 1)

După efectuarea telemetriei video-EEG și a RMN cerebrale a fost stabilit diagnosticul de epilepsie, posibil de etiologie genetică, cu crize epileptice hipermotorii de tip I, controlate parțial medicamentos. Pacienta, la moment, continuă tratamentul.

Caz clinic nr. 2 (subiectul nr. 2). Pacient cu vârsta de 22 ani, de sex masculin, de lateralitate – stângaci. Diagnosticul stabilit: Epilepsie cu crize epileptice nocturne. Crize epileptice hipermotorii tip I. Pacientul a fost internat în secția de neurologie după ce a suportat evenimente clinice nocturne în timpul somnului, relatate de bunica pacientului. Debutul bolii s-a înregistrat de la vârsta de 13 ani, având o durată a bolii de 9 ani. Frecvența evenimentelor clinice – în mediu o dată în săptămână, cu evoluție variabilă. Născut de la sarcina I, la termen, fără particularități. Anamnestical familial – neagrav. Traumatisme cranio-cerebrale, neuro-infecții, alte patologii neurologice neagă. Examenul obiectiv – fără patologie.

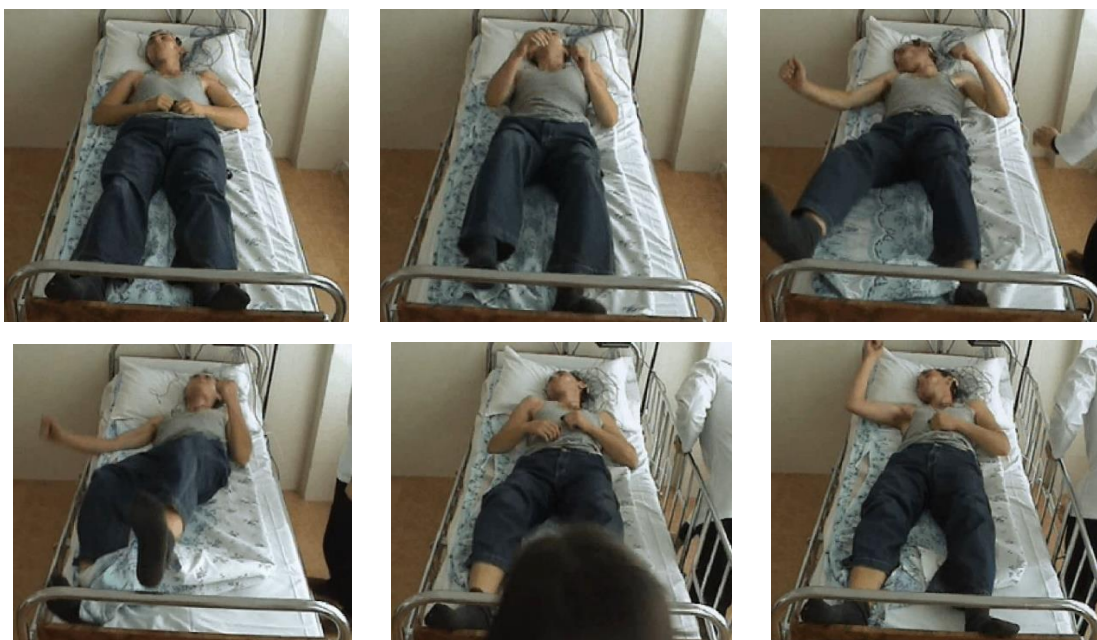


Fig. 4.22. Evoluția manifestărilor clinice a CEH tip I (pacient nr. 2)

Pacientul a fost admis la telemetrie video-EEG, efectuată pe parcursul zilei și a nopții consecutiv. Pe parcursul acestei investigații a fost înregistrat un eveniment clinic, cu durata de 20 sec, care a debutat în timpul somnului lent cu secuse mioclonice în membrele superioare și inferioare, urmate de mișcări violente asimetrice tip lovituri și boxare, finisate cu hipotonie musculară generală, confuzie post-ictală și amnezie post-ictală. În urma analizei video-EEG crizele au fost clasificate ca CEH tip I (Figura 4.22).

Datele neuro-imagistice obținute prin RMN 3T, după protocolul epileptic, nu au relevat modificări structurale (Figura 4.23).

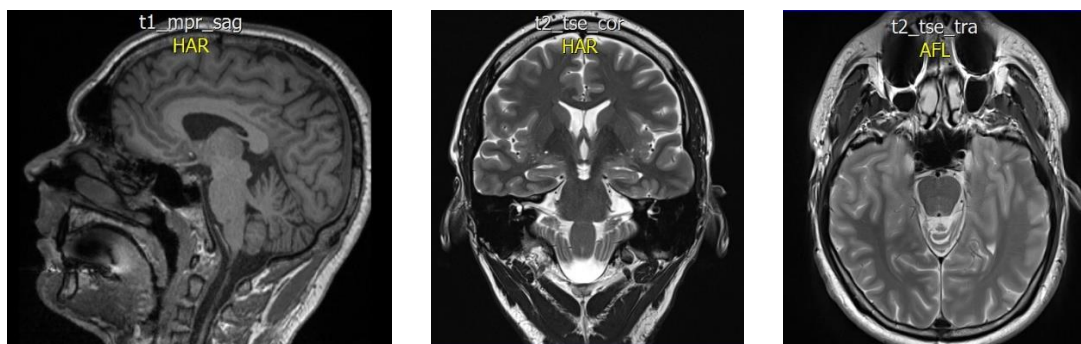


Fig. 4.23. Rezultatele RMN cerebrale (pacientnr. 2)

După efectuarea examinărilor clinice, a telemetriei video-EEG și a examenului neuro-imagistic prin RMN 3T, a fost stabilit diagnosticul de epilepsie de etiologie necunoscută, cu crize epileptice hipermotorii de tip I, necontrolată medicamentos.

Caz clinic nr. 3 (subiectul nr. 9). Pacientul cu vârsta de 11 ani, de sex masculin, de lateralitate - dreptaci. A fost admis cu diagnosticul de epilepsie cu crize epileptice nocturne. Crize epileptice hipermotorii tip II.

Debutul crizelor epileptice a fost remarcat de părinți cu o lună înainte de adresare. Pacientul a fost născut de la a II sarcină, la termen, fără particularități. Anamnestical – neagravată. Examenul obiectiv – fără patologie. Pacientului i s-a efectuat telemetria video-EEG, pe parcursul căruia au fost înregistrate 9 evenimente clinice stereotipe, cu durată de 22-63 sec, clasificate, în urma analizei video-EEG ca CEH de tip II (Figura 4.24).



Fig. 4.24. Evoluția manifestărilor clinice a CEH tip II (pacient nr. 9)

Debutul clinic a fost înregistrat în stadiul II al somnului lent cu vocalizare, urmată de mișcări repetitive rotative ale trunchiului asociate cu mișcări asimetrice în membrele superioare și inferioare. Pe parcursul evenimentului clinic pacientul a fost non-responsiv, cu amnezie post-ictală totală.

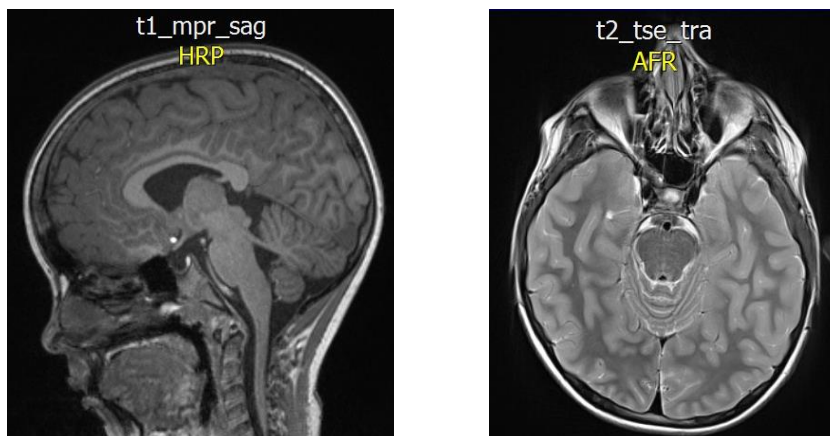


Fig. 4.25. Rezultatele RMN cerebrale (pacient nr. 9)

La secvențele RMN 3T efectuate, modificări structurale nu au fost determinate (Figura 4.25). După efectuarea cercetărilor clinice, neurofiziologice și neuroimagingice, a fost stabilit diagnosticul de epilepsie de etiologie necunoscută cu crize epileptice hipermotorii tip II, cu inițierea tratamentului antiepileptic. La momentul actual crizele epileptice sunt controlate medicamentos.

Caz clinic nr. 4. Pacient de sex masculin, dreptaci, cu vârsta de 51 ani. S-a adresat la medicul neurolog cu acuze la evenimente clinice paroxistice nocturne, caracterizate prin mișcări tonico-clonice generalizate, asociate de pierderea conștienței, uneori cu urinare involuntară și confuzie post-ictală. Durata evenimentului – până la o minută, frecvența variabilă – de la un eveniment pe lună până la un eveniment în jumătate de an. Debutul bolii s-a înregistrat la vârsta de 34 ani. Pacientul a urmat tratament cu carbamazepină 12 mg/kg, cu control parțial al evenimentelor clinice. Concomitent, suferă de cardiopatie ischemică, angină pectorală de efort, clasă funcțională III; hipertensiune arterială gradul II; și bronhopneumopatie cronică obstructivă (BPCO) tip B, GOLD III. Din datele obiective : pacient supraponderal cu obezitate gradul II (înălțimea 187cm, masa 133 kg, indice masă corporală 38). Cianoză periferică. Respirație dispneică. Auscultativ: raluri pulmonare umede, difuz. A fost efectuat examenul neuro-imagingic prin RMN 3T, care s-a dovedit a fi negativ.

În rezultatul efectuării telemetriei video-EEG a fost determinat un traseu EEG hipovoltat, fără modificări patologice. Somnul fragmentat, superficial (somnul lent stadiul I-II) cu treziri frecvente. De asemenea, în același timp, a fost efectuată poligrafia cardio-respiratorie, în urma

căreia s-a apreciat hipoventilație alveolară nocturnă cu hipoxemie severă intermitentă în strânsă corelație cu evenimentele respiratorii (Figurile 4.26, 4.27 și 4.28).

Poligrafia cardio-respiratorie				
Patient	Last name		First name	Vasile
	Date of birth	19.01.1967	Height	187,0 cm
	Weight	113,0 kg	Body-Mass-Index	32,3
	Sex	male		
Examiner	Treating doctor	Sircu Victoria	Doctor's telephone	0693-65-905
	Doctor's e-mail	sircu.victoria@yahoo.com		
Examination	Recording duration	08:59:30 h	Recording mode	SL2 PG + nasal cannula
	Start of AP	22:00:07 o'clock	End of AP	06:59:37 o'clock
	AP	08:59:30 h		
Findings	Hipoventilație alveolară nocturnă Sindrom de apnee hipopnee obstructivă în somn, formă severă cu Index de Apnee Hipopnee (IAH) ~ 38, 6 / ora înregistrare, cu hipoxemie nocturnă severă intermitentă și continuă în strânsă corelație cu evenimentele respiratorii, având un Index de Desaturare (ID) ~ 45,0/ora înregistrare (la valoare prag a desaturării individuale de 3%) SaO₂ medie: 85,3 %; SaO₂ minima: 60%; SaO₂<90%= 07 ore 48 min 45 sec Calitatea înregistrării fiind satisfăcătoare validării și interpretării,			

Fig. 4.26. Rezultatele poligrafiei cardio-respiratorii

După examinarea complexă a pacientului, a fost exclus diagnosticul de epilepsie propriu zisă, crizele epileptice fiind provocate de hipoxemia nocturnă severă din cadrul BCPO.

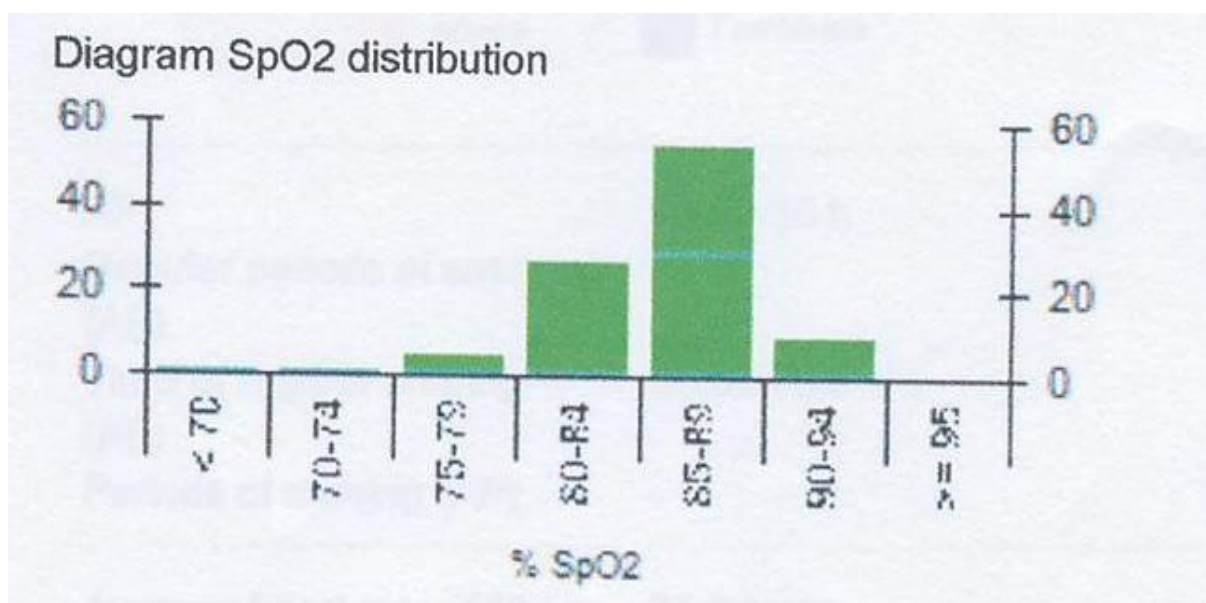


Fig. 4.27. Diagrama distribuției saturației cu oxigen (SpO₂) în timpul poligrafiei cardio-respiratorii

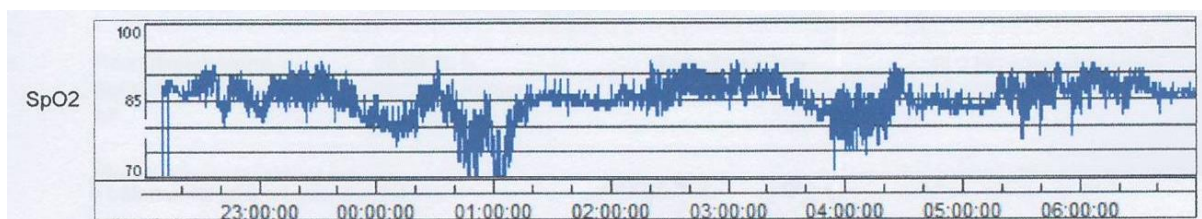


Fig. 4.28. Diagrama variației SpO₂ pe parcursul nopții

4.3 Concluzii la capitolul 4

Modificările EEG calitative în grupul de pacienți cu crize epileptice nocturne care inclusiv administrau tratament AE sunt caracterizate prin lipsa modificărilor patologice la 13,9% de pacienți. Proporția pacienților cu modificări epileptiforme de tip 2 (polispikes, polispikes-undă lentă), caracteristice pentru crizele generalizate mioclonice, în grupul de pacienți cu crize epileptice nocturne a fost mai mică comparativ cu grupurile de pacienți cu crize epileptice diurne și mixte. Proporția pacienților cu traseu EEG tip CSWS a fost cel mai mare în grupul de pacienți cu crize epileptice nocturne și a lipsit în grupul de pacienți cu crize epileptice mixte.

Modificările EEG calitative în grupul de pacienți cu crize epileptice nocturne care nu administrau tratament AE au lipsit la 25,9% pacienți, iar modificări epileptiforme de tip CSWS nu au fost înregistrate în grupurile de pacienți investigate. Acest fapt ar putea sugera fie administrarea de către pacienți un tratament cu MAE neadecvat sau/și o posibilă acțiune pro-convulsivă a remediilor AE. La fel nu este exclus că ESES cu CSWS evoluează asimptomatic, iar pacienții s-au adresat cu diagnosticul deja stabilit, administrând medicație specifică.

Modificările EEG cantitative ale pacienților din grupul cu crize epileptice nocturne au fost caracterizate prin aprecierea celor frecvente, ocazionale și cele rare, pe când în grupurile de pacienți cu crize epileptice diurne și mixte au predominat cele ocazionale, posibil din cauza dezinhibării activității epileptiforme și creșterea frecvenței manifestărilor neurofiziologice în timpul somnului lent al pacienților. Traseu EEG cu modificări patologice continue au fost înregistrate doar la pacienții care administrau tratament AE. Acest fapt, cel mai probabil, se explică prin faptul că telemetria video-EEG a fost efectuată la nivel terțiar, la care sunt direcționați cei mai dificili pacienți, inclusiv cu epilepsie farmacorezistentă, care administrează două și mai multe medicamente antiepileptice și în traseul EEG al acestor pacienți persistă modificări epileptiforme frecvente și continue.

Modificările EEG în dependență de localizare au fost prezentate de cele focale în toate trei grupuri de pacienți, iar sub influența tratamentului AE a fost determinată reducerea modificărilor epileptiforme generalizate în favoarea celor focale.

Modificările EEG la pacienții din toate grupurile de studiu se accentuează odată cu creșterea duratei bolii, atingând 100% la pacienții cu durata bolii mai mare de 20 ani, iar rata traseelor EEG interictale fără modificări patologice este în descreștere odată cu durata bolii, atingând cifra de 0 la pacienții cu durata bolii mai mare de 20 ani. La fel odată cu creșterea duratei bolii crește și frecvența modificărilor patologice, inclusiv și a celor generalizate, iar frecvența maximală a modificărilor EEG interictale lateralizate a fost determinată la pacienții cu durata bolii de 2-10 ani.

Modificările EEG se accentuează odată cu vârsta. Cu cât pacientul este mai în vârstă, cu atât rata modificărilor epileptiforme este mai mare. Ca excepție, modificările epileptiforme, caracteristice pentru crizele epileptice mioclonice, au incidența maximă pentru intervalele de vârstă cuprinse între 7 și 12 ani și 13 și 18 ani, iar traseul EEG de tip CSWS este întâlnit preponderent la pacienții de gen masculin cu vârsta de până la 6 ani. Traseu EEG caracteristic pentru crizele mioclonice a fost determinat aproximativ de două ori mai frecvent la pacienții de gen feminin.

Diagnosticul prezumtiv de epilepsie a fost presupus mai frecvent la pacienții din grupul cu crize epileptice mixte, iar crizele epileptice nocturne sunt confundate frecvent cu dereglările de somn. Pentru grupul de pacienți cu crize epileptice nocturne au fost caracteristice crizele epileptice neprovocate focale, iar administrarea tratamentului antiepileptic nu influențează semnificativ ponderea crizelor epileptice focale în raport cu crizele epileptice generalizate.

La pacienții din grupul de studiu cu crize epileptice nocturne, evenimentele paroxistice au survenit preponderent cu o frecvență de la o criză epileptică în săptămână la o criză epileptică în 6 luni, pe când la pacienții cu crize epileptice diurne a predominat frecvența crizelor de la o criză epileptică în 6 luni și mai rar și sunt comparabile cu frecvța crizelor epileptice la pacienții admiși în studiu indiferent de administrarea de MAE.

Analiza adresabilității în funcție de vârstă evidențiază o frecvență mai mare a subiecților de vârstă preșcolară, școlară și a adolescenților în grupul de pacienți cu crize epileptice nocturne.

Crizele epileptice nocturne prezintă un polimorfism clinic variat. Reieșind din tipul crizelor epileptice înregistrate în timpul telemetriei video-EEG putem concluziona că evenimentele paroxistice sunt prezentate nu numai de crizele epileptice hiperkinetice (47,4%), dar și de crize epileptice generalizate (31,6%) și focale (21,0%).

Dar, crizele epileptice hiperkinetice înregistrate la unul și același pacient au fost monomorfe și de același tip, iar după tipul crizelor epileptice (tip I și tip II) au predominat crizele epileptice hiperkinetice tip I și postura distonică asimetrică în timpul evenimentului.

Crizele epileptice hiperkinetice înregistrate: au predominat la genul masculin; dextralitatea predominantă – dreptaci; vârsta medie de debut a bolii $9,3 \pm 2,4$ ani; durata medie a bolii $6,0 \pm 1,9$ ani.

Debutul electrofiziologic al evenimentului clinic a avut loc din faza somnului lent profund preponderent prin aplatizare a traseului EEG focală bilaterală. Cu cât mai scurtă este durata bolii până la inițierea tratamentului AE adecvat, cu atât rata farmacorezistenței este mai joasă.

Crizele epileptice nocturne pot fi rezultatul hipoxemiei nocturne severe în cazul comorbidităților.

5. CARACTERISTICA NEUROIMAGISTICĂ A PACIENȚILOR DIN GRUPURILE DE STUDIU

5.1 Date neuroimagistice generale

Neuroimagistica are o poziție crucială în diagnosticul pacienților cu epilepsie. Această metodă contribuie în mod semnificativ la diagnosticul etiologic și este indispensabilă în evaluarea pre-chirurgicală a pacienților cu epilepsie. Dat fiind că investigația prin RMN modernă este un avantaj pentru neurologia clinică, în general, mai este și promițătoare în îmbunătățirea diagnosticului pacienților cu epilepsie, în special al epilepsiei focale [153]. Cu avansarea tehnologiilor crește rata diagnosticului structural, în timp ce scade proporția rezultatelor RMN negative. Progresele sale rapide, cu toate acestea, au determinat incertitudinea cu privire la care dintre cele mai recente evoluții ale sale sunt deja de interes clinic și care încă mai sunt de interes academic [154].

Progresul RMN diagnostic la pacienții cu epilepsie se datorează dezvoltării hardware-ului scannerului, secvenței de scanare și postprocesării datelor investigației. RMN de rezoluție înaltă și ultra-înaltă (până la 7T) și secvențe elaborate oferă seturi de date de calitate nouă, care pot fi introduse în programe de postprocesare și care extrag caracteristicile patognomonice ale anatomiei structurale sau funcționale [155]. Integrarea acestor funcții prin intermediul clasificatorilor computerizați oferă valabilitate diagnostică de necomparat.

Aplicarea unui protocol MRI adaptat epilepsiei la 3T [141], urmată de o evaluare meticuloasă a experților la debutul epilepsiei, este foarte importantă. Se speră că viitoarele cercetări vor avea ca rezultat elaborarea unor procese RMN mult mai standardizate decât în prezent și protocoale de postprocesare utilizate pe scară largă, analizând volume tridimensionale co-înregistrate din diferite modalități.

Așa dar, datele neuroimagistice prezintă o importanță deosebită în stabilirea diagnosticului de epilepsie. În funcție de prezența sau absența modificărilor structurale, apreciată cu ajutorul RMN, rezultatele neuroimagistice sunt divizate în RMN pozitive (RMN+) și RMN negative (RMN-), iar epilepsiile mai sunt numite în literatura internațională respectiv lezionale și nonlezionale [156]. Cu acest scop, pacienților incluși în cercetare (cu crize epileptice nocturne, diurne și mixte) li s-a efectuat examenul neuro-imagistic prin RMN 3 și 1,5 T, cu ajutorul echipamentului amplasat în incinta IMSP IMU, la Centrul de Diagnostic German sau la Centrul “Euromed”. Rezultatele neuroimagistice au fost grupate și interpretate în dependență de absența sau prezența modificărilor structurale (scleroza hipocampală, displazie corticală, atrofie corticală,

heterotopie a substanței cenușii, malformație vasculară, tumoare cerebrală, chist subarahnoidian, glioză subcorticală, calcificate intracerebrale), prezentate în Tabelul 5.1.

Tabelul 5.1. Modificările structurale evidențiate prin examenul neuroimagic (RMN 3 și 1,5T) la pacienții din grupurile de studiu

Date neuro-imagistice	Total		Grupurile de pacienți cu crize epileptice:						χ^2	p
	N	%	nocturne		diurne		mixte			
			N	%	N	%	N	%		
lipsa patologiei	208	66,0	78	67,8	88	70,0	42	56,8	34,108	<0,01
SH, DC, AC, HSC	19	6,0	5	4,4	4	3,2	10	13,6		
MAV	5	1,6	1	0,9	4	3,2	0	0		
TC	8	2,5	0	0	7	5,6	1	1,4		
CS	20	6,3	10	8,7	7	5,6	3	4,1		
GS	50	15,9	20	17,4	16	13,0	14	18,9		
CI, osteom	5	1,6	1	0,9	0	0	4	5,4		
Total	315	100	115	100	126	100	74	100		
SH - scleroza hipocampală, DC - displazie corticală, AC - atrofie corticală, HSC - heterotopie a substanței cenușii, MAV – malformație vasculară, TC – tumoare cerebrală, CS – chist subarahnoidian, GS - glioză subcorticală, CI - calcificate intracerebrale										

Analizând rezultatele investigației RMN, în general pe lot, am determinat că, modificări structurale au fost prezente în 34% din cazuri (la 107 pacienți), iar în 66% cazuri (208 pacienți), rezultatele neuro-imagistice prin RMN cerebrală au fost negative.

Modificările structurale au predominat în grupul de pacienți cu crize epileptice mixte (43,2%), în comparație cu grupurile de pacienți cu crize epileptice nocturne (32,2%) și diurne (30,2%) (Figura 5.1; Anexa 6).

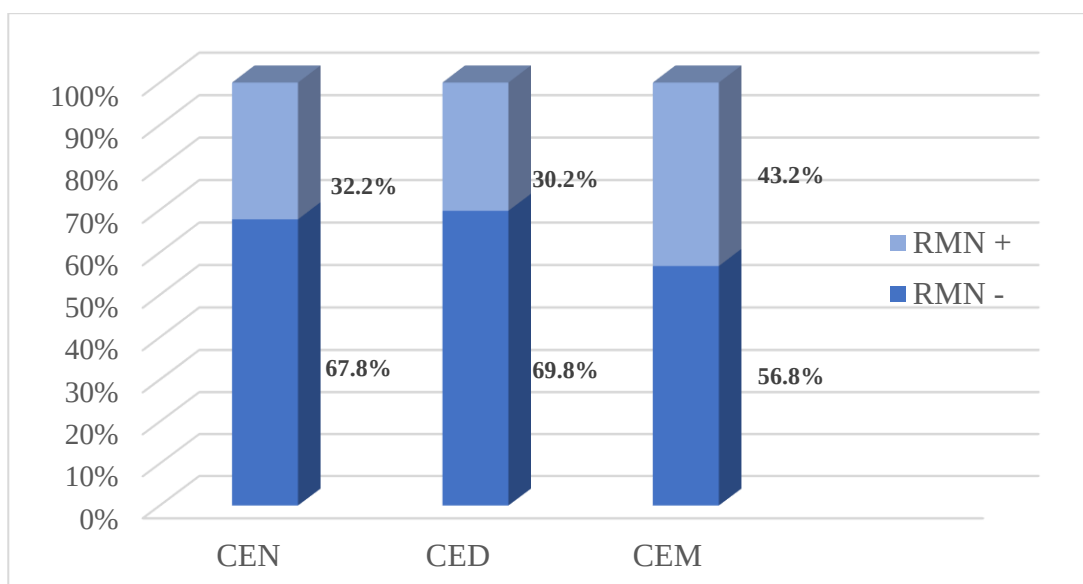


Fig. 5.1. Modificările neuroimagistice (RMN 3 și 1,5T) la pacienții cu crize epileptice nocturne, diurne și mixte (absența și prezența modificărilor structurale)

Analiza detaliată a tipurilor de modificări structurale identificate cu ajutorul RMN 3 și 1,5T și a tipurilor de evenimente clinice la pacienții din grupurile de studiu, a denotat aspecte importante (Tabelul 5.1). Astfel, pacienților cu scleroză hipocampală, displazie corticală, atrofie corticală și heterotopie a substanței cenușii le-au fost caracteristice preponderent crizele epileptice mixte. Crizele epileptice diurne s-au remarcat predominant la pacienții cu malformații vasculare. La pacienții cu tumori cerebrale au predominat crizele epileptice diurne și mixte, iar la cei cu calcificate cerebrale și osteom – crizele epileptice nocturne și mixte.

Glioza subcorticală și chisturile subarahnoidiene au fost determinate la pacienții din toate cele 3 grupuri de studiu (chisturile subarahnoidiene în proporție de 8,7% la pacienții cu CEN, 5,6% la pacienții cu CED și 4,1% la pacienții cu CEM; glioza subcorticală – la 17,4%, 13% și respectiv 19,9% din pacienți), cu o diferență statistică semnificativă $\chi^2=34,108$; $p<0,01$ (Anexa 6).

În continuarea cercetării, am fost interesați să analizăm relația dintre rata modificărilor structurale, determinate cu ajutorul RMN cerebrale 3 și 1,5T, și vârsta la care a apărut prima criză epileptică (Figura 5.2).

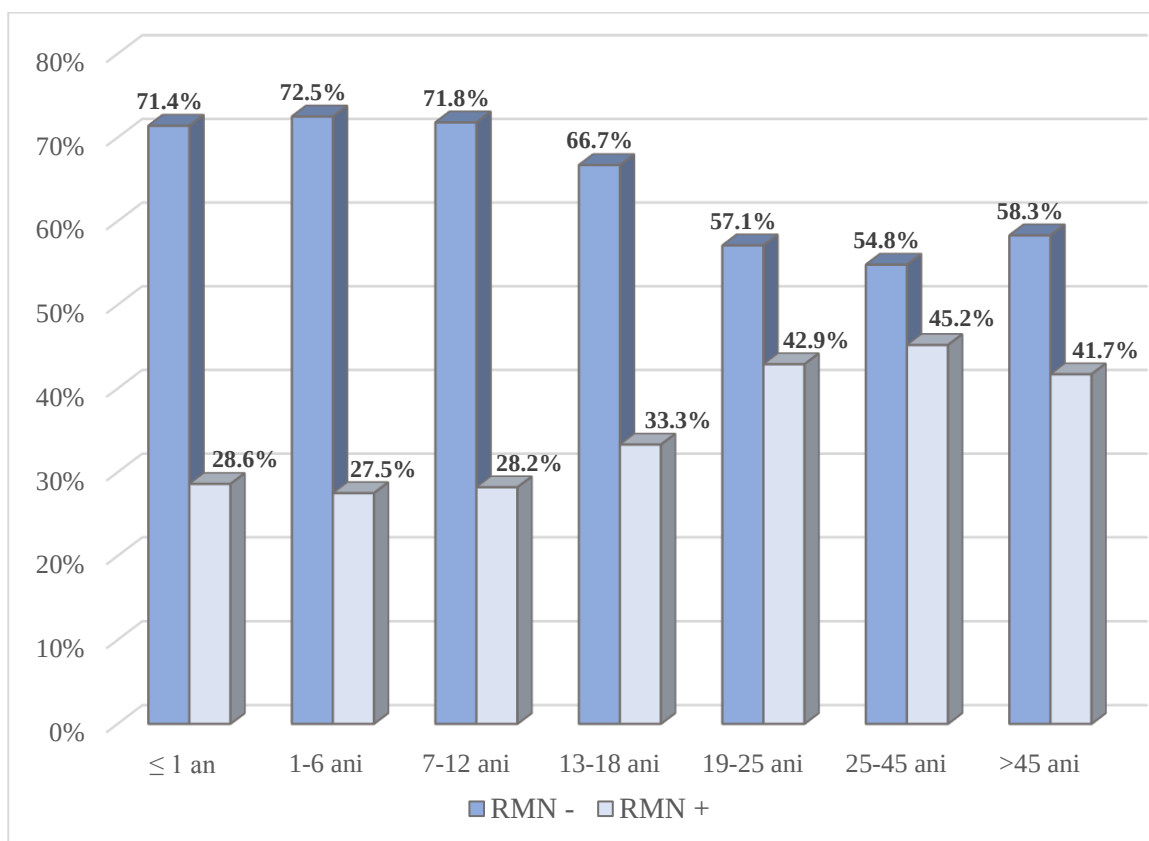


Fig. 5.2. Rata modificărilor structurale, determinate cu ajutorul RMN cerebrale 3 și 1,5T, în funcție de vârsta la debutul bolii

În cazul pacienților ce au relatat apariția primei crize epileptice la vârsta de până la un an, și în categoriile de vârstă de 1-6 ani și 7-12 ani, rata RMN pozitive a variat între 27,5% și 28,6%, iar începând cu vârsta de 13-18 ani – rata a atins 33,3%, la 19-25 ani – circa 42,9%, iar la 25-45 ani – de 45,2%. Pentru vârsta mai mare de 45 ani – rata de RMN pozitive a fost de 41,7% ($\chi^2=6,934$; $p>0,05$; Anexa 6). Astfel, proporția modificărilor structurale, apreciate la neuro-imagistica cerebrală, crește odată cu creșterea vârstei la care a fost înregistrată prima criză epileptică, începând de la vârsta de 13-18 ani și rămâne constant joasă de la naștere până la 12 ani.

A fost cercetată, de asemenea, rata modificărilor structurale în funcție de frecvența crizelor epileptice suportate de pacient (Figura 5.3). În așa mod, am constatat că la pacienții cu o frecvență a crizelor epileptice de una pe zi, rata rezultatelor RMN negative a constituit 80,6%, iar la pacienții cu frecvența crizelor epileptice de mai mult de o criză pe zi – de 90,9%, în comparație cu cei ce suportau o criză epileptică pe săptămână – 53,8%, una pe lună – 61,9%, una în 6 luni – 70,4% și una pe an – 68,6% ($\chi^2=11,582$; $p<0,05$; Anexa 6). Astfel rata cea mai ridicată de rezultate RMN

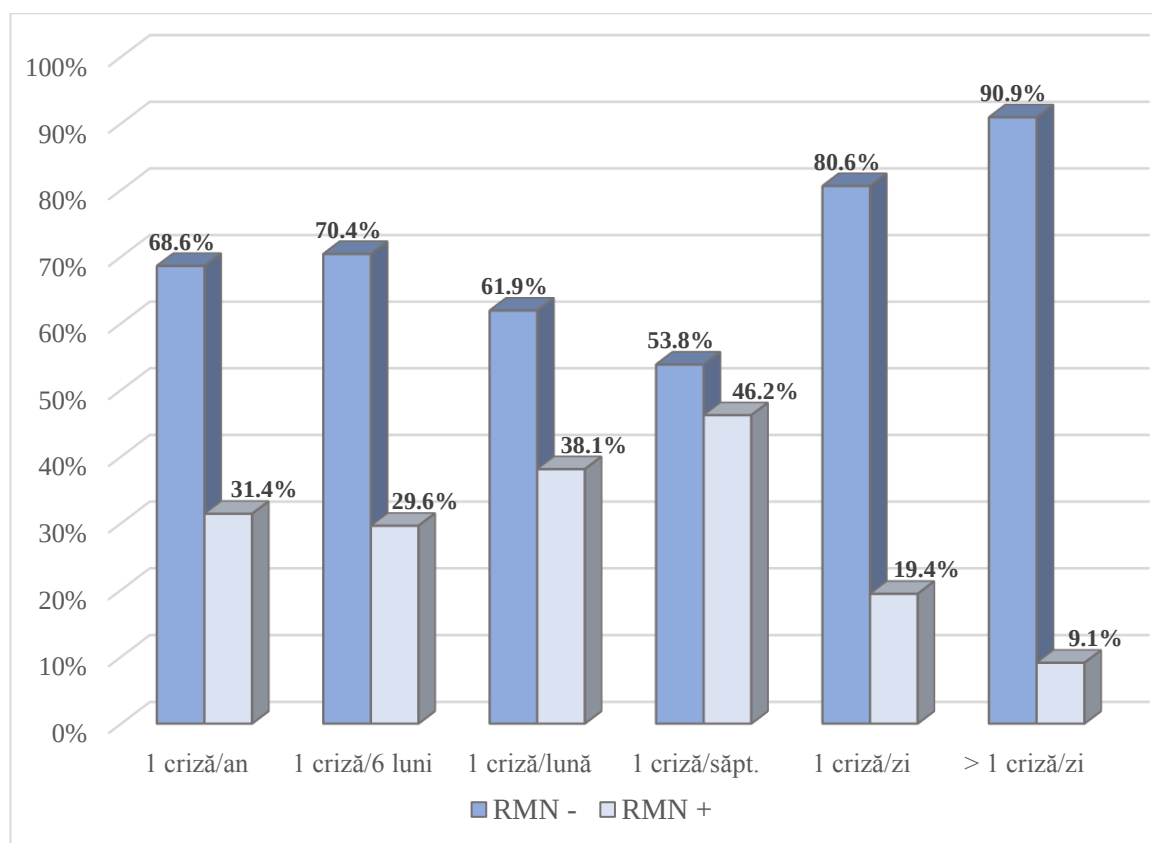


Fig. 5.3. Rata modificărilor structurale, determinate cu ajutorul RMN cerebrale 3 și 1,5T, în funcție de frecvența crizelor epileptice suportate

negative (fără modificări structurale) a fost apreciată la pacienții care suportau câte o criză epileptică pe zi și mai mult.

Am efectuat analiza comparativă a modificărilor neuroimagistice în funcție de rezultatele real pozitive sau real negative ale telemetriei video-EEG (Figura 5.4). Pentru rezultatele real

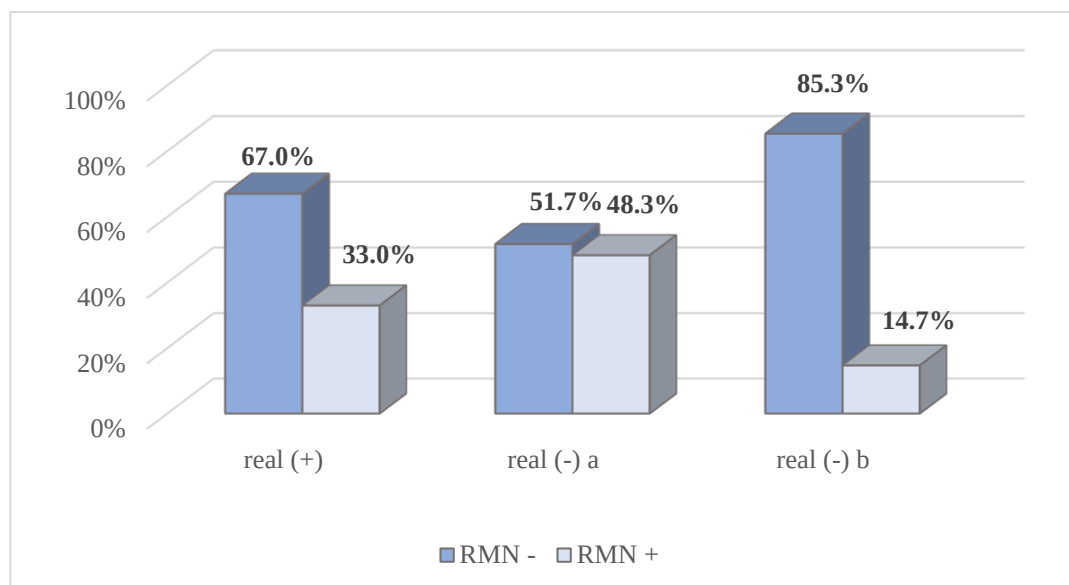


Fig. 5.4. Rata modificărilor structurale, determinate cu ajutorul RMN cerebrale 3 și 1,5T, în funcție de rezultatele real pozitive sau real negative ale telemetriei video-EEG

negative *a* rata rezultatelor RMN pozitive (cu modificări structurale) a constituit 48,3%, în comparație cu rezultatele real pozitive – 33,0% și rezultatele real negative *b* – 14,7%, cu o diferență statistică semnificativă ($\chi^2=11,231$; $p<0,01$; Anexa 6). Astfel, putem concluziona că, rata RMN

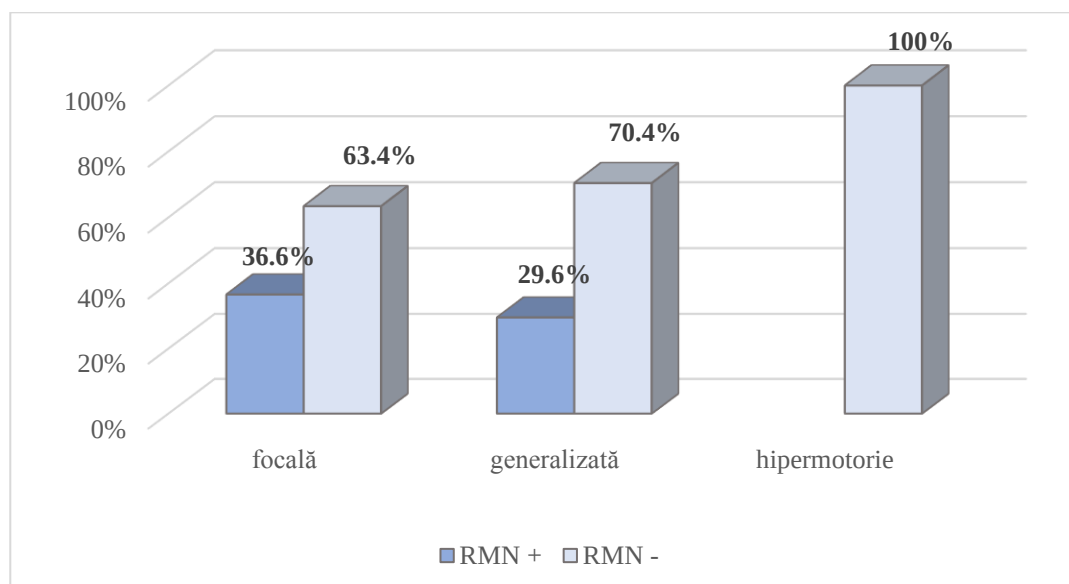


Fig. 5.5. Rata modificărilor structurale determinate cu ajutorul RMN cerebrale 3 și 1,5T, în funcție de tipul crizei epileptice

negative este mai înaltă în cazul rezultatelor real negative b în comparație cu rezultatele real negative a , ce vorbesc despre o corelație strânsă între modificările structurale și modificările EEG.

Analiza modificărilor structurale, apreciate cu ajutorul RMN cerebrale 3 și 1,5T, în funcție de tipul crizei epileptice a evidențiat că în cazul pacienților cu crize epileptice focale rata RMN pozitive a atins 36,6%, în cazul pacienților cu crize epileptice generalizate – 29,6% (Figura 5.5). În cazul pacienților cu crize epileptice hipermotorii nu au fost apreciate modificări structurale la RMN cerebrale 3 și 1,5T ($\chi^2=4,963$; $p>0,05$; Anexa 6).

5.2 Ariile corticale și volumetria corticală

În conformitate cu nivelul de certitudine video-EEG documentat de stabilire a diagnosticului, a fost efectuată analiza neuroimagică a RMN 3T după protocolul de diagnostic al epilepsiei la 25 de pacienți, selectați cu cele mai reprezentative cazuri [157-159], ce corespund definiției crizelor epileptice diurne (CED) și crizelor epileptice nocturne (CEN).

Cel mai popular algoritm de calcul al anatomiei la data a fost morfometria bazată pe voxel, o metodă complet automata de procesare a imaginilor care permite identificarea diferențelor regionale în țesutul cerebral bazată pe densitate la un nivel voxel fără a fi nevoie de predeterminat regiunea specifică care trebuie examinată. Această metodă se bazează pe înregistrarea la un spațiu stereotaxic standard, corecția pentru intensitatea neuniformităților și clasificarea automatizată a imaginilor de rezonanță magnetică în tipuri de țesuturi discrete, cum ar fi substanța cenușie, materia albă și lichidul cefalorahidian. Imaginile clasificate sunt estompate prin intermediul unui Gaussian kernel pentru a genera estimări ale densității țesuturilor la fiecare voxel, pe care se efectuează analize statistice [160]. Lanțul de procesare a datelor din morfometria bazată pe voxel a fost "optimizat" pentru a include șabloane specifice țesuturilor și o etapă de modulare care compensează estimările densitometric. Morfometria bazată pe voxel a fost inițial dezvoltată pentru a studia diferențele dintre grupuri, este adaptată pentru a evalua anomaliile structurale din creierul indivizilor în raport cu o cohorta de control.

Ca rezultat al procesării matematice a datelor neuroimagistice au fost apreciate și comparate ariile corticale și volumele corticale între grupurile de pacienți cu crize epileptice nocturne, diurne și respectiv mixte, cât și cu un grup de subiecți sănătoși (SS), care nu au avut evenimente paroxistice în anamneză. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 5.2.

Ariile corticale, la pacienții cu crize epileptice nocturne, s-au dovedit a fi mai mari în regiunea insulară (p-Max 2,581-4,643) și în cortexul orbito-frontal al ambelor emisfere (p-Max 2,790-4,763) [157, 158].

Tabelul 5.2. Ariile și volumele corticale în clustere arii de suprafață (mm²) și coordonatele Talairach (Tal) la pacienții din grupul cu CEN vs. CED (valori p -log(10))

Grupul cu CEN vs CED						
Nr. clusterului	p-Max	Mărimea (mm ²)	Tal X	Tal Y	Tal Z	Regiunea
Aria corticală, emisfera stângă						
1	4,842	2267,42	-49,4	9,8	0,7	regiunea operculară
2	4,071	1184,41	-53,5	-1,2	37,5	girus precentral
3	3,709	1258,95	-64,7	-28,4	5,2	girus temporal superior
4	3,667	2267,55	-5,5	-89,8	12,6	cuneus
5	2,790	2148,89	-12,9	14,2	12,5	girus orbito-frontal lateral
6	2,581	1207,73	-36,2	-1,0	-7,6	insula
Aria corticală, emisfera dreaptă						
1	4,763	1634,88	15,7	19,1	-16,6	girus orbito-frontal lateral
2	4,643	4821,43	35,4	-0,8	8,0	insula
3	3,761	1448,51	43,8	-38,6	35,2	girus supramarginal
4	2,788	1804,83	17,5	-43,2	0,2	istm cingulat
Volumul cortical, emisfera stângă						
1	5,523	1090,51	-49,9	-0,4	37,3	girus postcentral
2	5,052	3188,83	-33,1	-8,5	11,8	insula
3	4,263	2068,42	-60,8	-32,2	10,2	girus temporal superior
4	3,185	1664,25	-14,3	-76,7	13,9	cortex pericalcarin
5	3,116	1097,94	-11,8	13,6	-12,7	girus orbito-frontal medial
Volumul cortical, emisfera dreaptă						
1	6,616	5117,86	34,0	0,6	12,9	insula
2	3,195	1261,77	21,0	20,6	15,0	girus orbito-frontal lateral
3	3,044	1741,94	43,8	-36,8	36,3	girus supramarginal
4	2,697	1069,60	62,9	-23,8	1,6	girus temporal superior

În emisfera stângă, ariile corticale la fel au fost mai mari în regiunea operculară (p-Max 4,842), girusul precentral (p-Max 4,071), temporal superior (p-Max 3,709) și cuneus (p-Max 3,667), iar în emisfera dreaptă ariile corticale s-au dovedit a fi mai mari în girus supramarginal (p-Max 3,761) și istmul cingulat (p-Max 2,788).

Volumele corticale au fost determinate a fi mai mari în regiunile insulei (p-Max 5,052-6,616), cortexului superior temporal (p-Max 2,697-4,263), orbito-frontal bilateral (p-Max 3,116-3,195), cortexului pericalcarin (p-Max 3,185) și girusului supramarginal (p-Max 3,044). Acești parametri pot fi vizualizați în Figura 5.6.

Pentru obținerea unor date statistic veridice, am comparat ariile și volumele corticale ale pacienților din grupul cu crize epileptice nocturne (CEN) cu cele ale subiecților sănătoși (SS). Astfel, am determinat că, la pacienții cu crize epileptice nocturne, au fost reduse ariile corticale în zonele post-centrale stângi (p-Max -4,662), în cortexul caudal medio-frontal (p-Max -3,970) și temporo-medial (p-Max -2,720). De asemenea, volumele corticale, ale cortexului post-central stâng (p-Max -4,233) și a cortexului temporal medial drept (p-Max -2,720), au fost mai mici la

A. Aria corticală



B. Volumul cortical

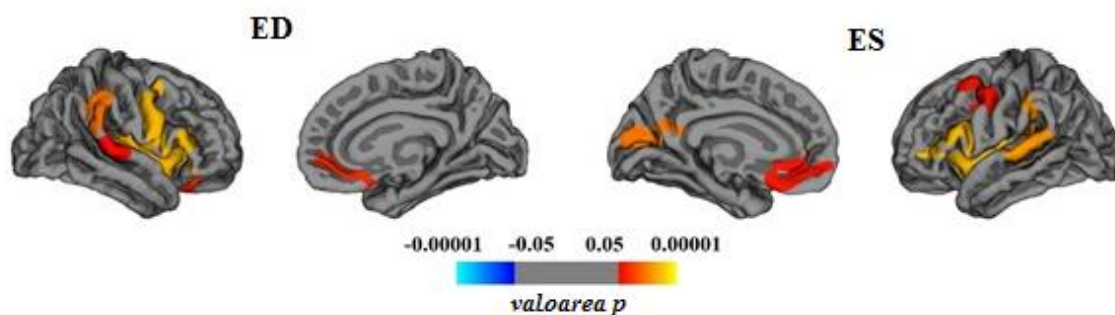


Fig. 5.6. Harta regiunilor corticale pentru comparare. Diferențe semnificative în aria corticală (A) și volumul cortical (B) la pacienții cu CEN și CED. Etichetele grupate din emisferele dreaptă (ED) și stângă (ES) au fost semnificative după corecția pentru comparațiile multiple, folosind permutarea Monte Carlo la un prag statistic $p < 0,05$ ($Z = 1,3$). Bara colorată reprezintă semnificația statistică a diferențelor menționate

acești pacienți în comparație cu subiecții sănătoși (Tabelul 5.3, Figura 5.7).

Tabelul 5.3. Ariile și volumele corticale în clustere arii de suprafață (mm^2) și coordonatele Talairach (Tal) la pacienții din grupul cu CEN vs. SS (valori p $-\log(10)$)

Grupul cu CEN vs SS						
Nr. clusterului	p -Max	Mărimea (mm^2)	Tal X	Tal Y	Tal Z	Regiunea
Aria corticală, emisfera stângă						
1	-4,662	1827,36	-41,9	-24,7	35,9	girus postcentral
Aria corticală, emisfera dreaptă						
1	-3,970	1273,01	34,3	15,7	46,8	girus caudal frontal medial
2	-3,435	2550,71	43,6	-66,8	-2,5	girus occipital lateral
3	-2,720	1764,14	60,0	-16,8	-17,1	girus temporal medial
Volumul cortical, emisfera stângă						
1	-4,233	1574,67	-36,3	-28,1	38,6	girus postcentral
Volumul cortical, emisfera dreaptă						
1	-5,294	914,42	58,9	-18,2	-17,1	girus temporal medial

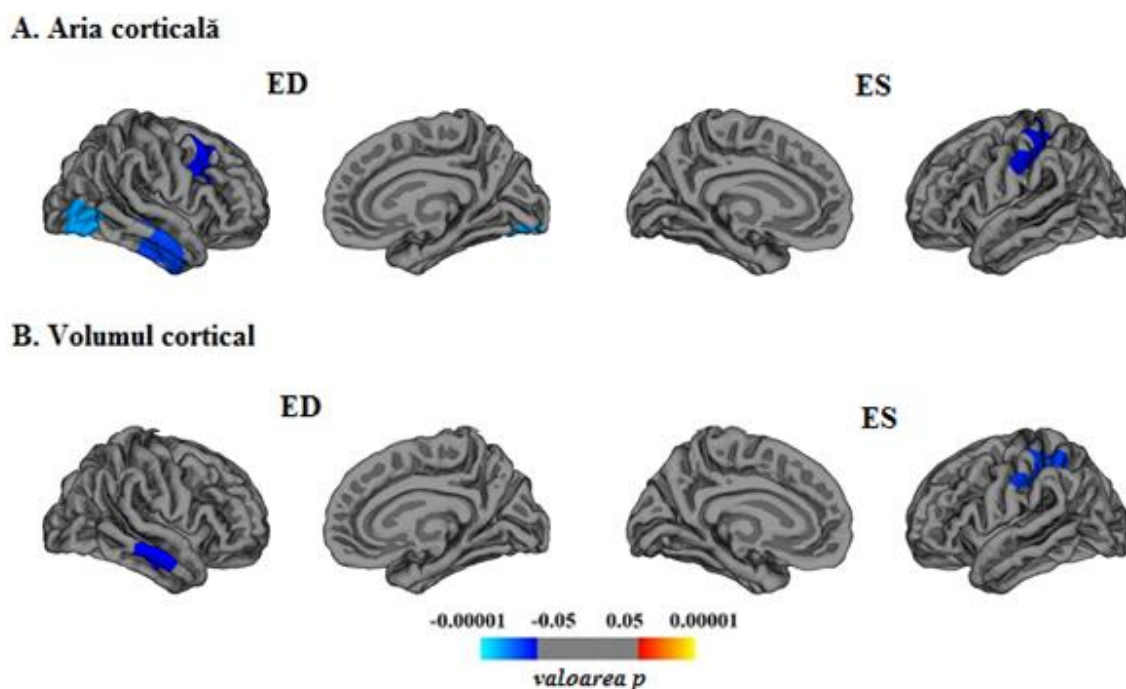


Fig. 5.7. Harta regiunilor corticale pentru comparare. Diferențe semnificative în aria corticală (A) și volumul cortical (B) la pacienții cu CEN și SS. Clusterelor etichetate din emisferele dreaptă (ED) și stângă (ES) au fost semnificative după corecția pentru comparațiile multiple, folosind permutarea Monte Carlo la un prag statistic $p < 0,05$ ($Z = 1,3$). Bara colorată reprezintă semnificația statistică a diferențelor menționate

De asemenea, am comparat ariile și volumele corticale la pacienții cu crize epileptice diurne (CED) și subiecții sănătoși (Tabelul 5.4 și Figura 5.8). Ariile corticale, la pacienții cu crize epileptice diurne, au fost reduse ca suprafață în cortexului parietal inferior stâng (p-Max -3,290) și în regiunile ce cuprind girusul occipital lateral (p-Max -4,937), girusul orbito-frontal lateral (p-Max -4,724), girusul rostral frontal medial (p-Max -4,681), girusul post-central (p-Max -4,018), girusul fusiform (p-Max -3,392), insula (p-Max -3,283), girusul caudal frontal medial (p-Max -3,202), girusul lingual (p-Max -3,142), cortexul pericalcarin ale lobilor frontal și occipital din emisfera dreaptă (p-Max -2,783) (Figura 5.8). Pacienții cu CED [157], au prezentat la fel și volume corticale reduse ale girusurilor supramarginal (p-Max -4,180) și lingual (p-Max -3,356) în emisfera stângă și respectiv, în girusurile frontal superior lateral (p-Max -6,633), orbito-frontal (p-Max -5,229), rostral frontal medial (p-Max -4,381), supramarginal (p-Max -4,221), occipital lateral (p-Max -3,992), precentral (p-Max -3,870), temporal transversal (p-Max -3,672), temporal superior (p-Max -3,665), temporal medial (p-Max -3,020), cât și în insula (p-Max -5,030) și precuneus (p-Max -4,499) [158] (tabelul 5.4).

Tabelul 5.4. Ariile și volumele corticale în clustere arii de suprafață (mm²) și coordonatele Talairach (Tal) la pacienții din grupul cu CED vs. SS (valori p -log(10))

Grupul cu CED vs SS						
Nr. clusterului	p-Max	Mărimea (mm ²)	Tal X	Tal Y	Tal Z	Regiune
Aria corticală, emisfera stângă						
1	-3,290	2292,5	-39,6	-75,3	26,3	girus parietal inferior
Aria corticală, emisfera dreaptă						
1	-4,937	1333,62	32,2	-76,6	11,2	girus occipital lateral
2	-4,724	4041,14	22,0	22,4	-13,8	girus orbito-frontal lateral
3	-4,681	1052,91	26,2	41,2	27,3	girus rostral frontal medial
4	-4,018	1436,66	57,3	-13,8	27,6	girus postcentral
5	-3,392	1021,09	41,1	-45,3	-12,1	girus fusiform
6	-3,283	1076,18	40,3	-4,7	-15,2	insula
7	-3,202	1186,59	28,4	11,0	43,1	girus caudal frontal medial
8	-3,142	637,25	6,4	-66,1	5,9	girus lingual
9	-2,783	628,00	11,4	-75,3	16,8	cortex pericalcarin
Volumul cortical, emisfera stângă						
1	-4,180	3816,73	-51,7	-43,5	42,6	girus supramarginal
2	-3,356	1521,25	-20,4	-48,2	0,8	girus lingual
Volumul cortical, emisfera dreaptă						
1	-6,633	1149,90	9,6	45,1	17,8	girus frontal superior lateral
2	-5,229	534,02	22,0	22,4	-13,8	girus orbito-frontal
3	-5,030	1293,55	36,8	4,2	-8,0	insula
4	-4,499	1058,64	9,2	-59,8	26,5	precuneus
5	-4,381	444,21	23,5	42,6	21,0	girus rostral frontal medial
6	-4,221	730,15	58,6	-28,4	38,6	girus supramarginal
7	-3,992	534,95	41,9	-74,7	-1,1	girus occipital lateral
8	-3,870	572,40	58,0	3,0	25,0	girus precentral
9	-3,672	612,02	50,9	-11,4	1,3	girus temporal transversal
10	-3,665	712,56	63,8	-32,5	7,8	girus temporal superior
11	-3,020	848,64	60,5	-9,5	-19,6	girus temporal medial

Pentru aprecierea volumelor subcorticale (volumetria subcorticală) la pacienții cu CEN, CED și subiecții sănătoși, am utilizat datele, extrase din fiecare regiune de interes (RDI), au fost încorporate într-o matrice comună de conectivitate structurală (corelație) cu mărimea 82×82 pentru fiecare grup. Fiecare element din matricea de conectivitate a reprezentat coeficientul de corelație Pearson între valorile RDI ale tuturor subiecților dintr-un grup. Matricele de conectivitate generate au fost utilizate pentru analiza rețelei ulterioare, folosind setul de analiză grafică teoretică (AGT), ulterior datele au fost analizate statistic cu ajutorul testului post-hoc ANOVA. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 5.5. Astfel, analiza volumetrică ($F_{2, 32} = 3,643$, $p = 0,038$) cu testul post-hoc a structurilor subcorticale (talamusului, hipocampusului, amigdalei, nucleului caudat, putamenului, globusului pallidum, și a diencefalului ventral) a evidențiat volume semnificativ mai mari ale hipocampusului, în grupul pacienților cu CEN ($4421,9 \pm 621,0$) față de grupul cu CED

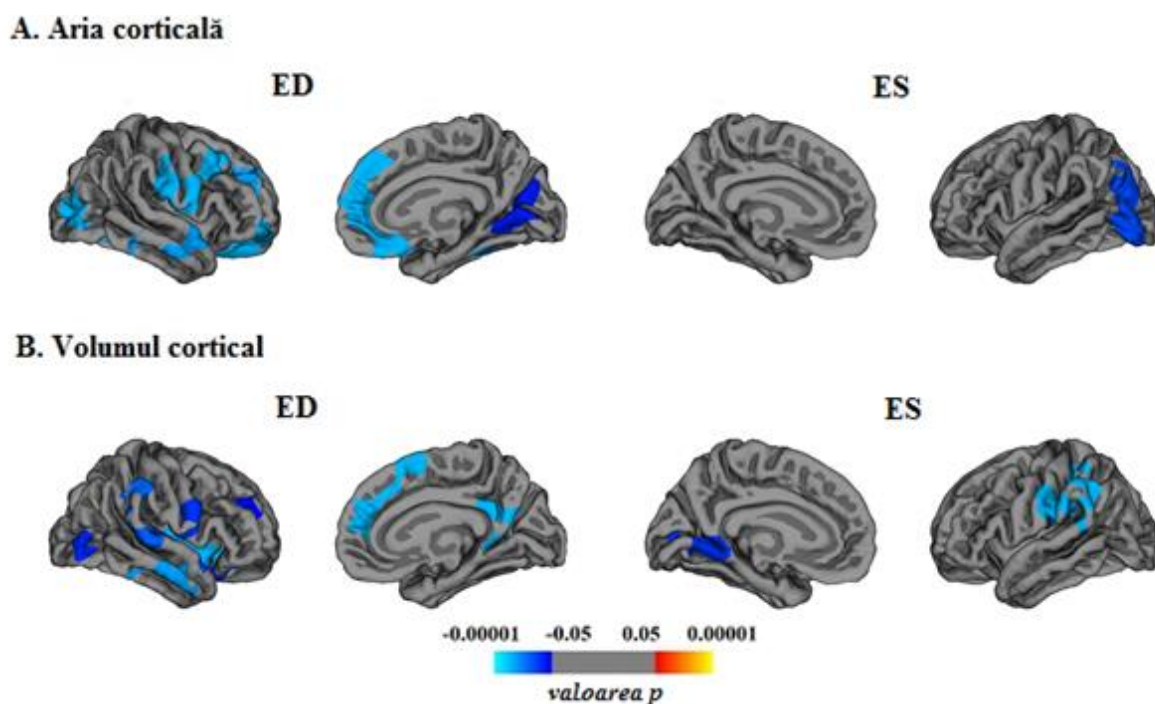


Fig. 5.8. Harta regiunilor corticale pentru comparare. Diferențele semnificative în aria corticală (A) și volumul cortical (B) la pacienții cu CED și SS. Clusterelor etichetate din emisferile dreaptă (ED) și stângă (ES) au fost semnificative după corecția pentru comparațiile multiple, folosind permutarea Monte Carlo la un prag statistic $p < 0,05$ ($Z = 1,3$). Bara colorată reprezintă semnificația statistică a diferențelor menționate ($3859,1 \pm 508,1$; $p < 0,05$). La fel, analiza a demonstrat o diferență de grup similară ($F_{2, 32} = 4,341$, $p < 0,05$), cu volume ale amigdalei mai mari la pacienții cu CEN față de CED ($p < 0,05$). Volumele nucleului caudat și globus pallidum în grupul CED au fost mai mici decât în grupul cu CEN ($p < 0,05$) și grupul SS ($p < 0,05$). Ce ține de volumul putamenului, testul post-hoc a indicat volume semnificativ mai mari în grupul cu CEN față de grupul cu CED ($p = 0,001$). Alte structuri subcorticale (talamusul și diencefalul ventral) nu au prezentat diferențe între grupuri.

Tabelul 5.5. Datele volumetrice ale substanței cenușii subcorticale la pacienții din grupurile cu CEN, CED și SS

Structura subcorticală (mm ³)	Grupul			F	p
	CEN (M ± DS)	CED (M ± DS)	SS (M ± DS)		
Talamus	8208,6 ± 1006,1	8019,8 ± 1406,4	9131,2 ± 1515,0	2,973	ns
Hipocamp	4421,9 ± 621,0	3859,1 ± 508,1	4056,7 ± 1243,7	3,643	0,038
Amigdala	1797,3 ± 323,2	1500,5 ± 246,2	1415,2 ± 414,2	4,341	0,021
Nucleul caudat	3587,5 ± 395,2	3197,8 ± 532,5	3919,7 ± 435,9	8,092	0,001
Putamen	5949,7 ± 407,4	4690,1 ± 1041,8	5825,2 ± 1144,9	8,183	0,001
Globus pallidum	1427,4 ± 160,9	1147,3 ± 213,8	1414,4 ± 266,8	6,312	0,005
Diencefalul ventral	3965,4 ± 411,5	3614,7 ± 628,4	3835,8 ± 364,7	2,482	ns

M ± DS - media ± deviația standard; ns - nesemnificativ; F – statistic.

În cea mai mare parte, au fost detectate diferențe semnificative în grupurile de pacienți cu CEN și CED în regiunile corticale frontale și temporale și în rețeaua amigdalo-hipocampală. Astfel, în grupul de pacienți cu CEN volumele de cortex insular, orbito-frontal și temporal superior

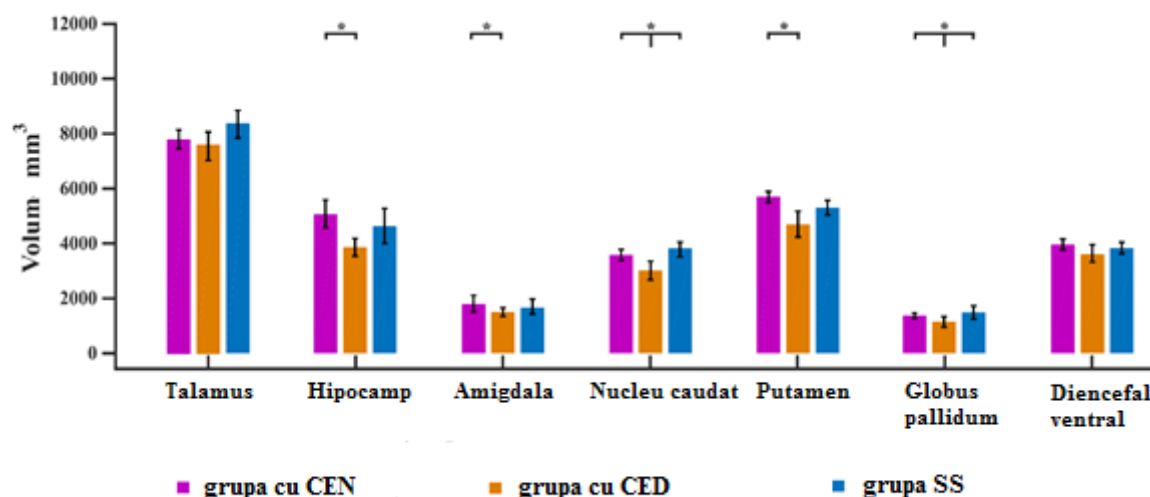


Fig. 5.9. Diferențele în volumele subcorticale în grupurile de pacienți cu CEN, CED și SS *
 $p < 0,05$

au fost mai mari comparativ cu grupul cu CED [157]. La fel, volumele hipocampului, amigdalei, nucleului caudat, globusului pallid și putamenului au fost semnificativ mai mari în grupul de pacienți cu CEN, spre deosebire de grupul cu CED (Figura 5.9). Diferențele observate în volumul de hipocamp și amigdală între grupurile cu CEN și CED ar putea fi fenomenul final al epileptogenezei la pacienții cu CEN.

5.3 Concluzii la capitolul 5

Proporția rezultatelor neuroimagistice RMN pozitive în grupul de pacienți cu crize epileptice nocturne este mai redus, în comparație cu grupurile de pacienți cu crize epileptice diurne și mixte. Aceasta se explică prin o rată mai înaltă a epilepsiei de etiologie genetică la acești pacienți, care de obicei sunt nonlezionale.

Din rezultatele RMN pozitive la pacienții cu crize epileptice nocturne au fost apreciate chisturile subarahnoidiene și glioza subcorticală. Pentru acești pacienți nu au fost caracteristice tumorile cerebrale, scleroza hipocampală, displazia corticală, sau heteropia substanței cenușii. Modificările structurale susnumite au fost determinate la pacienții cu crize epileptice mixte. Pentru pacienții cu crize epileptice diurne au fost caracteristice în special malformațiile arterio-venoase.

Proporția modificărilor structurale, apreciate la neuroimagistica cerebrală crește odată cu vârsta la care a fost înregistrată prima criză epileptică, începând de la vârsta de 13-18 ani și rămâne constant joasă de la naștere până la 12 ani.

Modificările structurale în cadrul neuroimagisticii cerebrale au fost corelate cu frecvența crizelor epileptice, proporția maximă fiind la frecvența de la una pe săptămână până la o criză pe lună.

În funcție de rezultatele real pozitive și real negative ale valorii diagnostice a monitoring-ului video-EEG, rata modificărilor structurale este direct proporțională cu modificările neurofiziologice.

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

6. ANALIZA COMPARATIVĂ A DATELOR GENERALE, CLINICE, NEURO-FIZIOLOGICE ȘI NEURO-IMAGISTICE

În conformitate cu definiția operațională a ILAE [17], epilepsia este o boală, cu impact medico-biologic și social, care duce la stigmatizarea pacientului [161]. Clasificarea revizuită a crizelor epileptice reprezintă un progres evolutiv comparativ cu clasificarea precedentă, evitând astfel divergențele inutile [162]. Lüders și colegii sugerează că o clasificare a crizelor epileptice ar trebui să se bazeze pe semiologie [163], un concept promulgat timp de decenii, în special pentru delimitarea zonei epileptogene în evaluarea pre-chirurgicală a pacienților cu epilepsie. Cu toate acestea, există puține dovezi că o schemă mai complexă care plasează mai mult încrederea în semiologie, ar servi pe larg necesitățile comunității de epilepsie, inclusiv și ceea ce ține de epilepsiile de lob temporal [164]. Persoanele cu dizabilități sunt printre cele mai vulnerabile în orice societate. Această vulnerabilitate este și mai mare printre cei cu dizabilități ascunse, cum ar fi epilepsia și altele condiții neurologice, în special când este asociată cu deficiențe intelectuale. Stigmatizarea pacientului cu epilepsie duce la discriminare, iar persoanele cu epilepsie sunt ținta comportamentului prejudiciabil în multe sfere ale vieții, de-a lungul multor secole și în multe culturi, iar "Istoria epilepsiei poate fi rezumată la 4000 de ani de ignoranță, superstiție și stigmă, urmată de 100 de ani de cunoaștere, superstiție și stigma" [161]. Crizele epileptice și consecințele acestora contribuie la povara epilepsiei, deoarece pot provoca pierderi de sănătate (mortalitate prematură și invaliditate reziduală). Datele privind povara epilepsiei sunt necesare pentru planificarea asistenței medicale și alocare resurselor. ILAE a publicat un studiu efectuat în perioada anilor 1990-2016, în care a fost studiată povara epilepsiei în societate [165]. Constatările acestui studiu au implicații importante pentru planificarea serviciilor de sănătate. Scăderea mortalității și a ratelor incidenței și prevalenței la pacienții cu epilepsie în perioada 1990-2016 sunt încurajatoare, dar schimbările au variat între zonele geografice și, în cazul în care datele erau disponibile, în interiorul țărilor. În plus, dinamica pozitivă a fost legată de statutul de dezvoltare socio-demografică, care ar trebui să ducă la mai multe acțiuni în zonele defavorizate din punct de vedere economic. Succesul reducerii poverii epilepsiei idiopatice se bazează în principal pe accesul la tratament. Planificatorii și furnizorii serviciilor de sănătate trebuie, de asemenea, să fie conștienți de faptul că pacienții cu epilepsie sunt mai des săraci și marginalizați din cauza stigmei, necesitând un efort mai mare pentru a le atinge decât ar putea fi cazul majorității altor boli.

În ciuda scăderii sarcinii bolii din 1990 până în 2016, epilepsia este încă o cauză importantă de handicap și mortalitate. Colectarea standardizată a datelor privind epilepsia în sondajele reprezentative ale populației va consolida estimările, în special în țările pentru care în prezent nu

există date sau date rare și dacă se colectează date suplimentare privind gravitatea, cauzele și tratamentul. Reducerea poverii epilepsiei ar putea îmbunătăți accesul la tratamentele existente în țările cu venituri mici și la dezvoltarea de noi medicamente eficiente la nivel mondial, dar totuși rămâne a fi o problemă medico-socială datoritei incidenței și prevalenței înalte. În cifre absolute circa 78 milioane de persoane la nivel mondial suferă de epilepsie, iar nu mai puțin de 23 milioane sunt farmacorezistente la tratament. Epilepsia cu crize epileptice nocturnă are o prevalență de 1,8-1,9 la 100000 locuitori și corespunde criteriilor unei maladii rare [110, 111], dar constituie 15-17% din epilepsiile de lob frontal [101] și prezintă o nosologie controversată din cauza dificultăților de diagnostic și diagnostic diferențial cu diferite stări nonepileptice, în particular și în special legate de somn [50, 108]. Standardul de aur în stabilirea diagnosticului de epilepsie este considerat video-EEG monitoring-ul [166], în special pentru diferențierea crizelor epileptice de evenimentele nonepileptice psihogene [124, 167].

Prezenta cercetare a fost posibilă în cadrul Laboratorului de Neurobiologie și Genetică Medicală datorită implementării metodei de telemetrie video-EEG/video-EEG monitoring de lungă durată, în anul 2006 [168-170]. Metoda a fost ulterior extinsă cu utilizarea datelor poligrafice [171] și utilizată pe larg, inclusiv și în monitoring-ul pacienților cu dereglări de conștiință în unitatea de terapie intensivă [172]. În studiul nostru am evaluat utilitatea efectuării telemetriei video-EEG în diagnosticul epilepsiei cu crize epileptice nocturne și determinarea valorii diagnostice comparative ale acestei metode de investigație la pacienții cu crize epileptice nocturne, diurne și mixte. Astfel, rezultatele real pozitive au constituit 79,1% pentru pacienții cu CEN, 64,3% pentru pacienții cu CED și 66.2% pentru pacienții cu CEM. Iar la 12% din pacienți cu CEN, modificări epileptiforme nu au fost înregistrate atât la video-EEG standard, cât și la telemetria video-EEG (rezultate real negative *b*), ceea ce ne impune să concluzionăm că nu mai puțin de 12% din pacienții cu epilepsie cu crize epileptice nocturne nu prezintă modificări interictale la telemetria video-EEG, date ce corelează cu publicațiile internaționale, de exemplu Licchetta raportează până la 24% de pacienți fără modificări EEG interictale [71], iar Oldani – chiar până la 26% [94]. Conform datelor din literatură, sensibilitatea video-EEG standard este destul de joasă și constituie 25-56% [128, 173], iar studiile efectuate cu scopul evaluării utilității comparative a telemetriei video-EEG relatează o creștere a posibilităților diagnostice cu până la 22% [174]. Un studiu efectuat de un grup de cercetători în frunte cu Xi Liu [175] au demonstrat că modificările epileptiforme în timpul video-EEG monitoring-ului sunt identificate în mod fiabil pe parcursul primei ore de înregistrare, ceea ce optimizează procesul de diagnostic al epilepsiei. Iar perioada sau latența la debutul video-EEG monitoring-ului de lungă durată până la prima descărcare epileptiformă a fost diferită în funcție de tipul crizei epileptice [176]. Astfel, în epilepsia cu debut

generalizat a fost observată o latență semnificativ mai scurtă comparativ cu aceeași latență în evaluarea crizelor epileptice cu debut focal. În acest studiu, toți pacienții cu epilepsie generalizată au avut primele descărcări epileptiforme în decurs de 10 ore, dar pacienții cu epilepsie cu debut focal au necesitat monitorizare un timp mai îndelungat pentru a obține descărcări epileptiforme interictale [176].

Aprecierea valorii diagnostice a telemetriei video-EEG în funcție de tipul modificărilor EEG înregistrate permite să concludem că valoarea diagnostică a metodei în funcție de modificările epileptiforme atinge 81,9%, și este în exclusivitate sensibilă pentru pacienții cu traseu CSWS [177, 178], ce nu poate fi înregistrat în timpul video-EEG standard, iar utilitatea înfirmării modificărilor interictale în timpul telemetriei video-EEG constituie 97,1% și este de 2 ori mai înaltă în comparație cu video-EEG standard. În cazul pacienților care nu administrau tratament AE la momentul efectuării investigației, utilitatea înfirmării modificărilor interictale în timpul telemetriei video-EEG a constituit 100%. Apreciind valoarea diagnostică a telemetriei video-EEG în funcție de localizarea modificărilor EEG am stabilit, că modificările epileptiforme focale și generalizate au fost apreciate atât în timpul video-EEG standard, cât și în timpul telemetriei video-EEG, pe când modificările epileptiforme multifocale au fost înregistrate doar în timpul telemetriei video-EEG, ce ne demonstrează ferm utilitatea telemetriei video-EEG în depistarea modificărilor EEG multifocale, fapt puțin studiat, evidențiat în lucrarea lui Lagerlund [179], dar studiată ceva mai devreme de grupul nostru de cercetători [180, 181].

Am apreciat valoarea diagnostică a telemetriei video-EEG în funcție de tipul crizei suportate și am determinat că în cazul crizelor epileptice hiperkinetice ea a fost maximă, urmată de o valoare diagnostică înaltă în crizele epileptice generalizate și focale. Date comparative la acest subiect în literatura de specialitate nu au fost de găsit.

Ceea ce cine de caracteristica grupurilor de studiu în funcție de gen, pacienții de gen masculin au predominat în lotul general (51,7%); în grupul de pacienți cu crize epileptice nocturne, din cei 115 pacienți, de gen masculin au fost 61,7%, iar din pacienții cu crize hiperkinetice înregistrate, 5 din 9 pacienți au fost de gen masculin. Pe când în grupurile de pacienți cu CED și CEM au predominat ușor pacienții de gen feminin (59,5% față de 40,%). Aceste rezultate sunt comparabile cu datele internaționale, care relatează o ușoară predominanță a acestei nosologii la persoanele de gen masculin, relatate de Menghi [108] printr-un raport de 7,3, iar de Alqadi – de 12:5 [106].

Dacă să apreciem epidemiologia epilepsiei cu crize epileptice hiperkinetice, bazată pe numărul de pacienți la care au fost înregistrate evenimente paroxistice (9), din totalul investigațiilor telemetrice (875), atunci ne putem referi la o cifră de 1,02% din pacienți, cărora a

fost efectuată telemetria video-EEG, au fost înregistrate CEH, iar la 46 pacienți au fost înregistrate crize epileptice de diferit tip, ceea ce a constituit 5,25% din totalul de pacienți care au beneficiat de telemetrie video-EEG. Aceste date sunt ceva mai mici, decât spre exemplu, după Menghi, pacienții cu crize epileptice hiperkinetice au constituit 13,0% din totalul de pacienți cu epilepsie îndreptați pentru a efectua video-EEG monitoring, și 9,4% din totalul pacienților cu epilepsie farmacorezistentă [108].

Nu au fost determinate diferențe statistic semnificative în privința mediului de trai, urban sau rural, al pacienților din grupurile de studiu, dar totuși pun în evidență o adresabilitate sporită a pacienților din mediul urban, probabil explicat pe de o parte printr-un nivel mai ridicat al conștientizării stării de sănătate, pe de altă parte prin accesibilitatea mai ridicată a populației din mediul urban la serviciile medicale. Aceste date nu sunt reflectate în studii, doar se menționează reprezentări socio-culturale în unele țări africane [182] și reflectă o descreștere a prevalenței epilepsiei în mediul rural pe parcursul ultimilor 12 ani în China [183].

În funcție de starea familială pacienții necăsătoriți au constituit 48,4% din numărul total de pacienți incluși în studiu, iar rata pacienților necăsătoriți a fost cea mai mare și a constituit 58,5% la pacienții cu crize epileptice nocturne. Aceste date sunt reprezentative, deoarece în toate grupurile de pacienți au fost selectați subiecții de vârstă mai egală sau mai mare de 18 ani. preșcolară, școlară și adolescenți, iar rata lor în grupul cu CEN este cea mai mare, și este explicată inclusiv și de vârsta de debut a maladiei, respectiv și de vârsta de adresare. Dar pentru pacienții adulți, totuși, crizele epileptice și epilepsia nu influențează semnificativ căsătoria [184], fapt controversat și descris de Boer în stigmatizarea pacientului cu epilepsie [161, 185]. Un alt studiu demonstrează că recunoașterea timpurie și tratamentul crizelor epileptice nocturne, cât și a tulburărilor de somn primare la pacienții cu epilepsie pot conduce la controlul crizelor epileptice la acești pacienți și îmbunătățirea calității vieții [186]. Calitatea vieții la pacienții cu epilepsie în general este afectată și de hormonii sexuali, ce explică hiposexualitatea și disfuncția sexuală la aproximativ 2/3 din pacienți [187]. Au fost raportate modificări endocrine, de exemplu nivel crescut de globulină de transport a hormonilor sexuali și testosteron liber redus la bărbații cu epilepsie, în special atunci când sunt tratați cu medicamente antiepileptice care induc enzime hepatice. Asocierea dintre aceste schimbări endocrine și hiposexualitate rămâne de a fi evaluată. Se explorează relația dintre crizele convulsive, hormonii și MAE la femei, concentrându-se asupra unor probleme cum ar fi epilepsia la bărbați, menopauza, terapia de substituție hormonală și sindromul ovarului polichistic [188].

Analiza comparativă a pacienților studenți, elevi și preșcolari evidențiază o predominare esențială a acestor subiecți în grupul cu crize epileptice nocturne, 67 subiecți (58,3%) în

comparație cu grupul de pacienți cu crize epileptice diurne (54 subiecți, 42,9%) și mixte (27 subiecți, 36,5%). aceste date se explică prin incidența și prevalența crescută a crizelor epileptice nocturne la elevi și copii de vârstă preșcolară, date ce au fost raportate de Tinuper și alți autori [71, 72].

După datele obținute în studiul nostru, crizele epileptice nocturne generează un grad mai redus de dizabilitate (2,6%) în comparație cu crizele epileptice diurne (5,6%) și mixte (9,5%). Iar predominanța pacienților neangajați în câmpul muncii în grupul de pacienți cu crize epileptice diurne ar putea fi explicată prin impactul major al crizelor epileptice diurne asupra angajării pacientului și stigmatizarea sa, în comparație cu grupurile de pacienți cu crize epileptice nocturne și mixte. Fapt menționat și în studiile de specialitate, de exemplu Calaghan raportează o rată de șomaj de 34% în comparație cu 13% în populație la momentul efectuării studiului [185], iar Smeets într-o largă revistă a literaturii chiar recomandă efectuarea training-ilor cu scopul de a crește rata angajării persoanelor ce suferă de epilepsie [189]. Iar Menghi [108] relatează un potențial de traumatizare mai redus în comparație cu crizele epileptice în stare de veghe. Nu am decelat diferențe statistice semnificative în grupurile de studiu în dependență de tipul activității, fizică sau intelectuală.

Analiza vârstei de debut a crizelor epileptice la pacienții din grupurile studiate evidențiază o prevalență statistică în perioada copilăriei și adolescenței a crizelor epileptice nocturne, în comparație cu grupurile de pacienți cu crize epileptice diurne și mixte, iar dacă să evidențiem vârsta de debut la pacienții la care au fost înregistrate crize epileptice hiperkinetice, a constituit $9,3 \pm 2,4$ ani; în grupul cu CEN – $14,9 \pm 1,33$ ani, comparative cu datele grupului de cercetători din Bologna, Italia, specializați în acest domeniu, care au determinat vârsta de debut fiind de 13 ± 10 ani [71], într-un studiu larg efectuat pe un număr de 139 pacienți, iar Tinuper relatează debutul epilepsiei cu crize epileptice nocturne în a doua decadă a vieții [72].

Durata medie a bolii la pacienții cu CEH înregistrate, de la momentul debutului până la adresare și până la efectuarea telemetriei video-EEG a constituit $6 \pm 1,9$ ani, comparativ cu pacienții din grupul cu CEN – $4,1 \pm 0,55$ ani; CED – $3,7 \pm 0,49$ ani și CEM – $6,6 \pm 0,85$ ani. Datele din literatură la acest subiect sunt destul de modeste [190], dar ceea ce ține de perioada de la debut până la adresare, ne impune să presupunem că aceste perioade la pacienții investigați în clinicile de peste hotare coincid, datorită conștientizării și suspiciunii patologiei de către pacient sau rudele sale. Ca comparație, în aspect evolutiv de vârstă, un debut aproximativ similar îl au și epilepsiile mioclonice, în special epilepsia mioclonică juvenilă, care revine perioadei preadolescenței și adolescenței [191]. În așa fel, analizând vârsta de adresare a pacienților în studiu, am determinat o frecvență mai mare a subiecților de vârstă preșcolară, școlară și a adolescenților în grupul de

pacienți cu crize epileptice nocturne ($18,9 \pm 1,3$ ani); în grupul de pacienți cu CED predomină la vârsta medie de $26,5 \pm 1,6$ ani, iar în grupul de pacienți cu CEM, după vârsta de adresabilitate, este reprezentată de pacienții de vârsta medie de $26,7 \pm 1,8$ ani.

La momentul adresării, diagnosticul de criză epileptică sau epilepsie a fost suspectat preponderent la pacienții cu CEN și CEM, în comparație cu pacienții din grupul cu CED, la care au fost primar suspectate evenimente nonepileptice [192]. Acest moment ar putea fi explicat prin faptul că crizele epileptice nocturne sunt preponderent hiperkinetice sau tonico-clonice generalizate, care se asociază mai frecvent în înțelegerea populației cu epilepsia.

Apresiasi prima criză epileptică suportată, ca provocată sau neprovocată, rata crizelor epileptice neprovocate a fost statistic semnificativ mai redusă la pacienții din grupul cu crize epileptice diurne (88,1%) în comparație cu grupurile de pacienți cu CEN (97,4%) și CEM (98,6%). Kotsopoulos și echipa au constatat că incidența mediană a epilepsiei a constituit 47,4 la 100000, iar a crizelor epileptice neprovocate a constituit 56 la 100000 populație [193]. În alt studiu [194] a fost raportată o incidență de 197 de cazuri de epilepsie, din 275 cazuri de crize neprovocate. Nu au fost de găsit date privind crizele provocate și neprovocate în dependență de timpul apariției lor pe parcursul zilei, dar rezultatele obținute în studiul nostru, posibil, ar putea de explicate prin o probabilitate mai mare pentru pacient de a fi expus la factorii provocatori pe parcursul perioadei diurne, în comparație cu cea nocturnă.

După tipul de crize epileptice, crizele epileptice focale predomină comparativ cu crizele epileptice generalizate în toate trei grupuri de pacienți, dar pentru grupul cu CEN rata celor generalizate este mai mare (40,9%) în comparație cu grupurile de pacienți cu CED (18,3%) și CEM (14,9%). Rezultate similare am obținut și în studiile precedente [124, 167], rata crizelor focale fiind 61,6%, celor generalizate – 28,1%, iar crizelor epileptice neclasificate – 10,3%. Foldvary-Schaefer și colegii săi raportează totuși sindroamele epileptice legate de somn fiind în marea lor majoritate focale [195], cum sunt epilepsia cu crize epileptice nocturne hiperkinetice, epilepsia autodelimitată cu spike-ri centro-temporale, sindromul Panayiotopoulos, sindromul Landau-Kleffner. Doar în sindromul Lennox-Gastaut se întâlnesc crize epileptice generalizate, iar în CSWS – descărcări epileptiforme primar generalizate continue în somn [177, 178]. Administrarea tratamentului antiepileptic nu a influențat semnificativ ponderea crizelor epileptice focale în raport cu crizele epileptice generalizate, iar datele din literatură sugerează doar posibile agravări clinice și/sau EEG în cazul administrării oxcarbazepinei la copii [196], iar renunțarea bruscă la carbamazepină și valproat crește semnificativ frecvența crizelor epileptice, mai pronunțată pentru carbamazepină, cu influență vădită asupra debutului focal sau generalizat și propagării crizei epileptice [197].

Am determinat frecvența crizelor epileptice la pacienții din grupurile de studiu. La pacienții din grupul de studiu cu CEN, evenimentele paroxistice au survenit preponderent cu o frecvență de la o criză epileptică în săptămână la o criză epileptică în 6 luni, pe când la pacienții cu crize epileptice diurne a predominat frecvența crizelor de la o criză epileptică în 6 luni și mai rar, cu o diferență statistică nesemnificativă și sunt comparabile cu frecvța crizelor epileptice la pacienții admiși în studiu indiferent de administrarea MAE. Nu este relatată frecvența crizelor epileptice în dependență de timpul apariției lor, dar tratamentul antiepileptic reduce frecvența crizelor epileptice, iar în cazul selectării corecte al primului MAE în monoterapie, rata succesului a fost raportată ca fiind în jurul 40-45% [198], iar rata farmacorezistenței – aproximativ 30% în orice tip de epilepsie [199], comparabilă chiar și cu epilepsia cu crize epileptice nocturne [102, 107].

Pacienții dreptaci în grupul cu crize epileptice nocturne au constituit 103 subiecți (89,6%), în grupul cu crize epileptice mixte 66 subiecți (89.2%), iar în grupul de pacienți cu crize epileptice diurne – 112 pacienți (88,9%). Datele obținute corelează cu datele din literatura internațională, care evidențiază o rată de 10-13% a persoanelor stângace în populația generală [151].

Menționăm, că în conformitate cu principiul de stabilire a diagnosticului la nivel de certitudine video-EEG documentat și analizând datele pacienților, la care au fost înregistrate crizele epileptice hiperkinetice, caracteristicile unui pacient cu epilepsie cu crize epileptice hiperkinetice ar fi următorul: copil de gen masculin, cu vârsta medie de debut de $5,3 \pm 3.1$ ani, s-a adresat la o vârstă medie de $9,3 \pm 2.4$ ani, cu durata medie a bolii de $6,0 \pm 1,9$ ani. Suportă crize epileptice hiperkinetice tip I, cu frecvența de la o criză pe săptămână la o criză pe lună, cu durata de 15-40 secunde. Evenimentul clinic debutează cu o postură distonică asimetrică, mișcări asimetrice în membrele superioare și inferioare cu debut brusc și sfârșit brusc. Pacientul în majoritatea cazurilor memorează evenimentul. Crizele epileptice la fiecare pacient sunt monomorfe și stereotipe. Electrofiziologic debutează în timpul somnului lent superficial sau profund. Datele obținute sunt în concordanță cu datele grupului de lucru din Bologna [45, 71, 95] și facilitează diagnosticul și diagnosticul diferențial al acestei entități nosologice.

Analizând datele neurofiziologice obținute la pacienții cu crizele epileptice nocturne, diurne și mixte în timpul telemetriei video-EEG, am determinat că la 13,9% pacienți cu crize epileptice nocturne nu au fost apreciate modificări epileptiforme care ar fi utile în determinarea sau precizarea diagnosticului. Studiile precoc, cât și cele actuale raportează că până la 44-55% de pacienți nu prezintă modificări patologice la video-EEG [45, 102] sau aceste date sunt neconcludente și insuficiente în acest scop. Pentru pacienții cu crize epileptice diurne această proporție a fost cu mult mai redusă și a atins 2,7%, iar în grupul de pacienți cu crize epileptice mixte – 16,7%. Acest moment ne convinge, că înregistrarea evenimentului clinic, la un nivel de

certitudine video-EEG documentat joacă un rol decisiv pentru stabilirea diagnosticului și inițierea unui tratament adecvat.

Modificările EEG calitative înregistrate în timpul telemetriei video-EEG posedă o caracteristică nespecifică în raport cu tipul epilepsiei sau tipul crizelor epileptice. O excepție în acest context sunt modificările epileptiforme caracterizate în studiu ca fiind tip 2, sau polyspike/polyspike-undă lentă. Acest tip de modificări EEG se determină la pacienții care suferă de epilepsie cu crize epileptice tip mioclonic. În studiul nostru au fost înregistrate cu predominanță la pacienții din grupurile cu crize epileptice diurne și mixte. Cercetătorii sunt de părerea că crizele epileptice mioclonice în cadrul epilepsiei mioclonice survin totuși mai frecvent în stare de veghe, și, respectiv, ziua, mai frecvent la trezire, în orele dimineții [200, 201].

O discuție aparte este atribuită în literatura de specialitate traseului EEG tip CSWS. În studiul nostru acest tip de modificări a fost înregistrat în exclusivitate în timpul telemetriei video-EEG, la pacienții de gen masculin, cu vârsta de până la 6 ani. Cercetătorii de specialitate evidențiază aceleași date epidemiologice și clinice [202, 203], doar că în studiul nostru am dovedit valoarea diagnostică exclusivă a telemetriei video-EEG și posibilitățile de diagnostic al acestui sindrom, în care importanța inițierii precoce a tratamentului este crucială.

De o deosebită importanță considerăm că sunt rezultatele obținute din analiza ratei modificărilor epileptiforme în funcție de durata bolii. Astfel noi am determinat o relație direct proporțională dintre aceste variabile. Cu cât durata bolii este mai mare, cu atât rata modificărilor epileptiforme crește, iar rata traseelor EEG fără modificări epileptiforme descrește. La fel direct proporțională este și relația dintre rata modificărilor epileptiforme și vârsta pacientului. Jansky raportează o relație asemănătoare [204], doar că în cadrul epilepsiei temporale. Aceste observații nu se referă la epilepsiile benigne ale copilăriei, sau în conformitate cu ultima clasificare a epilepsiei și crizelor epileptice așa numite auto-delimitate, în care spike-le interictale sunt caracterizate printr-o stabilitate longitudinală [205].

Un fenomen interesant și paradoxal a fost determinarea unei proporții reduse de modificări epileptiforme înregistrate la traseul EEG la pacienții care administrau tratament AE, în comparație cu traseele EEG ale pacienților care nu administrau tratament AE. Unele studii descriu fenomene asemănătoare. Medicamentele AE pot provoca și agrava crizele epileptice, ceea ce se numește efect paradoxal [206]. Agravarea stării pacientului cu creșterea frecvenței și gravității crizelor epileptice se poate întâlni ca o manifestare nespecifică a intoxicației medicamentoase și interacțiunilor medicamentoase în dependență de numărul de medicamente antiepileptice administrate. Celălalt tip este un tip specific, când medicamentele antiepileptice cu mecanismul de acțiune GABAergic și blocant pur al canalelor de sodiu provoacă crize epileptice mioclonice,

absențe și atonice în sindroamele epileptice ale copilăriei, în special în cazul epilepsiei generalizate idiopatice [207]. Exacerbarea crizelor epileptice induse de medicamente antiepileptice este o problemă clinică comună, adesea nerecunoscută, care poate fi evitată printr-un diagnostic sindromologic precaut și prin utilizarea de medicamente antiepileptice cu spectru larg de acțiune, la fel prin stabilirea inițială și corectă a diagnosticului și administrarea adecvată a remediilor antiepileptice.

O altă explicație fenomenului sus menționat ar putea fi adresabilitatea pacienților la nivel terțiar de asistență medicală și includerea în studiu anume a pacienților controversați, cu scop de diagnostic diferențial, care administrează deja remedii AE și, de obicei, în politerapie. La fel la nivel terțiar sunt direcționați și pacienții farmacorezistenți, cu scopul reevaluării diagnosticului, efectuarea investigațiilor suplimentare și a pacienților cu o durată lungă a bolii.

Analizând proporția rezultatelor neuroimagistice RMN pozitive și RMN negative am determinat că la pacienții cu crize epileptice nocturne proporția RMN pozitive a fost mai redusă în comparație cu grupurile de studiu cu crize epileptice diurne și mixte. Date asemănătoare, cu o proporție de până la 16% a rezultatelor RMN pozitive raportează și grupul din Bologna [71], iar un studiu recent descrie asocierea modificărilor structurale mici, și anume a displaziei corticale tip IIA și IIB cu epilepsia legată de somn/epilepsia cu crize epileptice nocturne [208], spre deosebire de studiul nostru, în care cazurile lezionale au fost caracterizate prin prezența chisturilor subarahnoidiene și a gliozelor subcorticale. În cazurile farmacorezistente, proporția cazurilor RMN pozitive ar putea ajunge până la 78,9% [209].

În funcție de vârsta pacienților am determinat că proporția cazurilor RMN pozitive crește odată cu vârsta la care a fost înregistrată prima criză epileptică, fiind redusă până la 12 ani și în continuă creștere după vârsta de 13-18 ani. Aceste date corelează cu datele din literatură [210] și sunt explicate prin creșterea ratei epilepsiei simptomatice, condiționate de modificări structurale achiziționate pe parcursul vieții, odată cu vârsta.

Modificările structurale în cadrul neuroimagisticii cerebrale a fost corelată cu frecvența crizelor epileptice, proporția maximă fiind la frecvența de la una pe săptămână până la o criză pe lună, iar în funcție de rezultatele real pozitive și real negative ale valorii diagnostice a telemetriei video-EEG, rata modificărilor structurale este direct proporțională cu modificările neurofiziologice. Nu au fost de găsit asemenea date corelative, doar că au fost raportate rezultate EEG și neuroimagistice neașteptate la pacienți cu comportament nocturn bizar [211], caracterizate prin prezența complexelor spike-undă lentă bitemporal la adormire și displazie corticală focală temporală stânga.

La momentul actual, nu este clar care sunt factorii cheie patologici și corelațiile anatomice care determină precipitarea crizelor în anumite perioade ale zilei. Investigarea modelelor de prezentare a crizelor epileptice legate de perioada zilei ar putea oferi perspective importante asupra rețelelor epileptogene implicate și o bază pentru predicția crizelor epileptice. În acest studiu am abordat proprietățile derivate din RMN structurale ale substraturilor corticale/subcorticale legate de apariția crizelor epileptice asociate în timpul zilei. Am inclus pacienți cu debut convulsiv diferit (focal și generalizat) pentru a identifica rețelele comune legate de tiparele specifice de apariție a crizelor epileptice în diferite sindroame epileptice.

Unul dintre factorii cheie care conduc la precipitarea crizelor în timpul zilei este pacemaker-ul cerebral situat în nucleul suprachiasmatic (SCN) al hipotalamusului anterior, care primește informații directe fotosensibile din retină. Proiecțiile nucleului supra-hiasmatic (SCN) cuprind hipotalamusul, nucleul paraventricular al talamusului și sistemul limbic, construind o rețea epileptică [212] care ar putea explica modularea excitabilității și susceptibilității crizelor epileptice în timpul zilei. Diferențele observate în volumele de hipocamp și amigdală între grupurile de pacienți cu CEN și CED ar putea fi fenomenul final al epileptogenezei care captează această rețea particulară, reieșind din conceptul epilepsiei ca fiind rezultatul unei tulburări de rețele neuronale [213].

Nucleul talamic și circuitele talamo-corticale care produc oscilații în timpul somnului modulează sincronizarea regiunilor corticale la distanță. Circuitele talamo-corticale care sunt implicate în generarea fusurilor de somn [214] sunt la fel de implicate în generarea de descărcări spike-undă lentă în crizele epileptice generalizate [215]. Activarea acestor circuite dependente de stare poate influența susceptibilitatea CED și a CEN în anumite forme de epilepsie [216]. Cu toate acestea, nu am găsit nici o diferență în volumul talamic, deoarece în CEN și CED, focalizate sau generalizate, talamusul este unul dintre nodurile esențiale ale rețelelor epileptogene. Sau, aceste modificări nu sunt capturate de analiza întregului volum al talamusului și este necesară evaluarea subregiunilor talamice [158].

Acest tip de cercetare, cu direcționare asupra ariilor corticale și volumelor corticale, până la urmă este unul de pionierat în domeniul neurologiei, epileptologiei și neuroimagingului, iar date asemănătoare încep a fi raportate în literatură. Astfel, au fost relatate modificări ale grosimii corticale în epilepsia operculo-insulară [217], iar grosimea corticală diminuată în asocierie cu focarul epileptogen înlăturat, sunt un indice pentru rezultate rezervate în tratamentul neurochirurgical al epilepsiei [218]. Particularități morfometrice structurale în asocierie cu modificări electrofiziologice au fost determinate și la pacienții cu epilepsie mioclonică [219].

Explorarea corelațiilor structurale și de rețea ale CEN și CED ar putea fi de mare valoare pentru o mai bună înțelegere a fiziopatologiei epilepsiei, pentru itinerariul procedurilor de diagnostic non-invazive și deciziilor personalizate de tratament în epilepsie. Ajustarea terapiei AE la modele individuale de epilepsie legate de timpul zilei poate îmbunătăți efectele medicației AE și poate obține o eficacitate mai mare în timpul de vârf al crizelor epileptice. În același timp, în cazul terapiei personalizate, ar trebui luate în considerare și alți factori modulatori (hormonali, genetici, de mediu etc.). Monitorizarea fluctuațiilor valorii diagnostice a crizelor asociate de timpul zilei poate servi la dezvoltarea modelelor bazate pe predicție a crizelor epileptice [220]. Mai mult decât atât, o delimitare mai bună a zonei epileptogene în timpul evaluării pre-chirurgicale [221] ar putea fi realizată prin cunoașterea tiparelor tipice ale crizelor epileptice, având în vedere periodicitatea zilei și ciclul de veghe-somn. Cu toate acestea, este necesară o cercetare mai cuprinzătoare în viitor pentru a investiga interacțiunea dintre modelele crizelor epileptice nocturne și diurne, oscilațiile circadiene/multidiene și ciclurile veghe-somn pentru a identifica markerii predictivi în scopul unei gestionări mai eficiente a epilepsiei.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

CONCLUZII GENERALE

1. În cadrul studiului am relevat că telemetria video-EEG este metoda de elecție în diagnosticul pacientului cu diagnosticul presupus de epilepsie cu crize epileptice nocturne datorită valorii diagnostice înalte a metodei, ce constituie 79,1%, fiind maximă, în comparație cu valoarea diagnostică a ei în diagnosticul epilepsiei cu crize epileptice diurne (valoare diagnostică 64,3%) și mixte (valoare diagnostică 66,2%), astfel poate fi utilizată pentru diagnosticul nu numai a epilepsiei cu crize epileptice nocturne, dar și al epilepsiei cu crize epileptice diurne și mixte, iar în funcție de tipul crizei epileptice, valoarea diagnostică a fost maximă pentru crizele epileptice hiperkinetice, urmată de valoarea diagnostică pentru crizele epileptice generalizate și cele focale.

2. Studiul a evidențiat, că telemetria video-EEG a fost demonstrată fiind sensibilă în comparație cu video-EEG standard pentru aprecierea modificărilor epileptiforme (80-100%) comparativ cu determinarea modificărilor patologice nonepileptiforme (67%) pentru grupul de pacienți cu crize epileptice nocturne și s-a dovedit de a avea o valoare diagnostică exclusivă pentru determinarea traseului EEG spike-undă lentă continuă în somn (CSWS) și pentru precizarea activității epileptiforme multifocale, atât în grupul de pacienți cu crize epileptice nocturne, cât și pentru lotul general de pacienți.

3. Rezultatele cercetării au determinat, că calitativ, la pacienții cu crize epileptice nocturne, modificările epileptiforme au lipsit 13,9% pacienți din acest grup, ceea ce ne permite să concluzionăm că aproximativ la fiecare al 7-lea pacient cu crize epileptice nocturne, cu un nivel de certitudine de martor, s-ar putea stabili un diagnostic fals negativ, ceea ce ulterior ar contribui la întârzierea administrării tratamentului AE și, ca consecință, dezvoltarea fenomenului de farmacorezistență, iar cantitativ și calitativ, odată cu durata bolii, crește rata și frecvența modificărilor epileptiforme, ce demonstrează importanța stabilirii precoce a diagnosticului.

4. Rezultatele studiului au precizat, că crizele epileptice nocturne prezintă un polimorfism clinic variat, manifestându-se atât prin CEH, cât și prin alte tipuri de crize epileptice focale și crize epileptice generalizate, dar, totodată, crizele epileptice hiperkinetice în cadrul unui și același pacient prezintă monomorfism clinic, iar datele video sunt de importanță superioară în diagnosticul crizelor hiperkinetice în comparație cu datele EEG ictale și interictale și necesită de a fi evaluate în comun.

5. În cercetarea actuală a fost efectuată în pionierat determinarea morfometriei corticale, iar pattern-urile crizelor epileptice, legate de perioada zilei, au corelații structurale distincte în diferite sindroame epileptice și pot fi interpretate ca proprietăți de protecție sau susceptibilitate care sunt modulate de stări de vigilență/somn. Prin cartografierea elementelor relevante de rețea și

organizarea lor topologică, descoperirea biomarkerilor pentru predicția crizelor epileptice și abordarea terapeutică personalizată a crizelor epileptice, legate de perioada zilei, este o cale promițătoare, fiind potențiale direcții de cercetare. Posibil, timpul de apariție a crizelor epileptice, diurn sau nocturn ar fi explicat printr-un mecanism comun, indiferent de localizarea focarelor epileptogene și cauza crizelor epileptice, care până la urmă rămân să fie determinate.

RECOMANDĂRI PRACTICE

La nivel național.

1. Se recomandă de a ridica nivelul de informare a populației ceea ce ține de epilepsie, astfel va fi sporită adresabilitatea timpurie la medic și necesitatea beneficierii de servicii medicale specializate, inclusiv și de nivel terțiar. Pe de altă parte este necesar de a facilita accesul populației rurale la serviciile medicale specializate și de nivel terțiar în contextul faptului că toate în toate grupurile de studiu, au predominat pacienții din mediul urban. Pe lângă o conștientizare mai bună a stării de sănătate, acești pacienți beneficiază de o accesibilitate sporită la serviciile medicale specializate, inclusiv și de nivel terțiar.

2. Înzestrarea instituțiilor medicale, în special ale celor de nivel secundar și terțiar, cu echipament contemporan pentru asigurarea posibilităților de diagnostic timpuriu al epilepsiei cu crize epileptice nocturne. Echipamentul pentru telemetria video-EEG și dispozitivele contemporane neuroimagistice (RMN) de înaltă rezoluție sunt de însemnătate vitală în această ordine de idei.

3. Includerea telemetriei video-EEG în lista investigațiilor, pentru care cheltuielile sunt acoperite de Compania Națională de Asigurări în Medicină și creșterea accesului pacienților la acest tip de investigații.

La nivelul sistemului de sănătate și al serviciului de epileptologie.

1. Includerea în programele de studiu la cursurile de perfecționare ale medicilor neurologi, neuropediatri, medicilor de familie a tematicii legate de epilepsiile cu crize epileptice nocturne și a parasomniilor, cu scopul optimizării evaluării diagnostice și terapeutice, adecvate și timpurii ale pacienților cu evenimente paroxistice nocturne, pentru obținerea unui control al crizelor epileptice în cazul pacienților cu epilepsie, în special nocturnă și reducerea ratei farmacorezistenței la acești pacienți.

2. Formarea profesională a specialiștilor, inclusiv prin training-uri în clinicile specializate naționale și de peste hotare cu scopul îmbunătățirii calității serviciilor medicale prestate, ceea ce

până la urmă va avea un impact economic pozitiv, reieșind din ameliorare calității vieții a pacienților cu epilepsie și creșterea numărului persoanelor apte de muncă.

3. Elaborarea unei strategii de evaluare clinico-instrumentală a pacienților cu crize epileptice nocturne primar depistate, selectarea metodelor de elecție pentru stabilirea diagnosticului acestor pacienți și actualizarea periodică a protocoalelor clinice naționale și a protocoalelor instituționale pentru fortificarea bazei de reglementare pentru acordarea asistenței medicale specializate în cadrul acestei patologii.

BIBLIOGRAFIE

1. Fiest, K.M., et al., *Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies*. Neurology, 2017. **88**(3): p. 296-303. ISSN:1526-632X (Electronic), 0028-3878 (Linking).
2. Fisher, R.S., 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): p. 470-2. ISSN:0013-9580 (Print), 0013-9580 (Linking).
3. Jacoby, A. and J.K. Austin, *Social stigma for adults and children with epilepsy*. Epilepsia, 2007. **48 Suppl 9**: p. 6-9. ISSN:0013-9580 (Print), 0013-9580 (Linking).
4. de Boer, H.M., *Epilepsy stigma: moving from a global problem to global solutions*. Seizure, 2010. **19**(10): p. 630-6. ISSN:1532-2688 (Electronic), 1059-1311 (Linking).
5. Faught, E., et al., *Incidence and prevalence of epilepsy among older US Medicare beneficiaries*. Neurology, 2012. **78**(7): p. 448-453. ISSN:0028-3878.
6. Picot, M.C., et al., *The prevalence of epilepsy and pharmaco-resistant epilepsy in adults: a population-based study in a Western European country*. Epilepsia, 2008. **49**(7): p. 1230-8. ISSN:1528-1167 (Electronic), 0013-9580 (Linking).
7. Pierzchala, K., *[Pharmaco-resistant epilepsy - epidemiology and current studies]*. Neurol Neurochir Pol, 2010. **44**(3): p. 285-90. ISSN:0028-3843 (Print), 0028-3843 (Linking).
8. Panayiotopoulos, C., *Epileptic syndromes and their treatment*. Neonatal seizures. Second edition. London. 2007. 185-206. ISBN:978-1-84996-160-8.
9. Groppa SA, et al., *Epilepsia la adult. Protocol clinic național. PCN 290*. 2017, Chișinău: Ministerul Sănătății al RM. 46. <http://89.32.227.76/files/15534-PCN%2520-%2520290%2520Epilepsia%2520la%2520adult.pdf>.
10. Sundaram, M., et al., *EEG in epilepsy: current perspectives*. Can J Neurol Sci, 1999. **26**(4): p. 255-62. ISSN:0317-1671 (Print), 0317-1671 (Linking).
11. Autret, A., et al., *Sleep and the epilepsies*. J Neurol, 1997. **244**(4 Suppl 1): p. S10-7. ISSN:0340-5354 (Print), 0340-5354 (Linking).
12. Méndez, M. and R.A. Radtke, *Interactions between sleep and epilepsy*. Journal of clinical neurophysiology, 2001. **18**(2): p. 106-127. ISSN:0736-0258.
13. Malow, B.A., *The interaction between sleep and epilepsy*. Epilepsia, 2007. **48**: p. 36-38. ISSN:0013-9580.
14. Bowden, A., et al., *The place of EEG telemetry and closed-circuit television in the diagnosis and management of epileptic patients*. 1975, SAGE Publications. ISSN: 0035-9157.

15. Logar, C., B. Walzl, and H. Lechner, *Role of long-term EEG monitoring in diagnosis and treatment of epilepsy*. Eur Neurol, 1994. **34 Suppl 1**(Suppl. 1): p. 29-32. ISSN:0014-3022 (Print), 0014-3022 (Linking).
16. Brenner, R.P., et al., *Guideline twelve: Guidelines for long-term monitoring for epilepsy*. 2008. **48**(4): p. 265-286. ISSN:2164-6821.
17. Fisher, R.S., et al., *ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy*. Epilepsia, 2014. **55**(4): p. 475-82. ISSN:1528-1167 (Electronic), 0013-9580 (Linking).
18. Angeles, D.K., *Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures*. Epilepsia, 1981. **22**(4): p. 489-501. ISSN:1528-1167.
19. Berg, A.T., et al., *Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009*. Epilepsia, 2010. **51**(4): p. 676-685. ISSN:1528-1167.
20. Fisher, R.S., et al., *Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology*. Epilepsia, 2017. **58**(4): p. 522-530. ISSN:1528-1167 (Electronic), 0013-9580 (Linking).
21. ILAE, *Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes*. Epilepsia, 1989. **30**(4): p. 389-399. ISSN:1528-1167.
22. Scheffer, I.E., et al., *ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology*. Epilepsia, 2017. **58**(4): p. 512-521. ISSN:1528-1167 (Electronic), 0013-9580 (Linking).
23. Panayiotopoulos, C.P., et al., *Benign childhood focal epilepsies: assessment of established and newly recognized syndromes*. Brain, 2008. **131**(Pt 9): p. 2264-86. ISSN:1460-2156 (Electronic), 0006-8950 (Linking).
24. Vezzani, A., et al., *Infections, inflammation and epilepsy*. Acta Neuropathol, 2016. **131**(2): p. 211-234. ISSN:1432-0533 (Electronic), 0001-6322 (Linking).
25. Lancaster, E. and J. Dalmau, *Neuronal autoantigens—pathogenesis, associated disorders and antibody testing*. Nature Reviews Neurology, 2012. **8**(7): p. 380. ISSN:1759-4766.
26. Brigo, F., et al., *Classification of epilepsies in the 18th century*. Lancet Neurol, 2018. **17**(5): p. 397-398. ISSN:1474-4465 (Electronic), 1474-4422 (Linking).
27. Ngugi, A.K., et al., *Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach*. Epilepsia, 2010. **51**(5): p. 883-90. ISSN:1528-1167 (Electronic), 0013-9580 (Linking).

28. Forsgren, L., et al., *The epidemiology of epilepsy in Europe—a systematic review*. European Journal of Neurology, 2005. **12**(4): p. 245-253. ISSN:1468-1331.
29. Cruz, M.E., et al., *Pilot study to detect neurologic disease in Ecuador among a population with a high prevalence of endemic goiter*. Neuroepidemiology, 1985. **4**(2): p. 108-116. ISSN:1423-0208.
30. [cited 2019 februarie]; Available from: www.statistica.md
31. Bremer, F., *L'activité cérébrale au cours du sommeil et de la narcose: Contribution à l'étude du mécanisme du sommeil*. 1937.
32. Moruzzi, G. and H.W. Magoun, *Brain stem reticular formation and activation of the EEG*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1949. **1**(4): p. 455-73. ISSN:0013-4694 (Print), 0013-4694 (Linking).
33. Pace-Schott, E.F. and J.A. Hobson, *The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks*. Nat Rev Neurosci, 2002. **3**(8): p. 591-605. ISSN:1471-003X (Print), 1471-003X (Linking).
34. Schwartz, M.D. and T.S. Kilduff, *The Neurobiology of Sleep and Wakefulness*. Psychiatr Clin North Am, 2015. **38**(4): p. 615-44. ISSN:1558-3147 (Electronic), 0193-953X (Linking).
35. Saper, C.B., *The neurobiology of sleep*. Continuum (Minneap Minn), 2013. **19**(1 Sleep Disorders): p. 19-31. ISSN:1538-6899 (Electronic), 1080-2371 (Linking).
36. Sinha, S.R., *Basic mechanisms of sleep and epilepsy*. J Clin Neurophysiol, 2011. **28**(2): p. 103-10. ISSN:1537-1603 (Electronic), 0736-0258 (Linking).
37. Niedermeyer, E. and F.L. da Silva, *Electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields*. 2005: Lippincott Williams & Wilkins. ISBN:0781751268.
38. Bazil, C.W., *Seizure modulation by sleep and sleep state*. Brain Res, 2019. **1703**: p. 13-17. ISSN:1872-6240 (Electronic), 0006-8993 (Linking).
39. Ng, M. and M. Pavlova, *Why are seizures rare in rapid eye movement sleep? Review of the frequency of seizures in different sleep stages*. Epilepsy Res Treat, 2013. **2013**: p. 932790. ISSN:2090-1348 (Print), 2090-1348 (Linking).
40. Kataria, L. and B.V. Vaughn, *Sleep and Epilepsy*. Sleep Med Clin, 2016. **11**(1): p. 25-38. ISSN:1556-4088 (Electronic), 1556-407X (Linking).
41. Matos, G., et al., *The relationship between sleep and epilepsy: evidence from clinical trials and animal models*. Journal of the Neurological Sciences, 2010. **295**(1-2): p. 1-7. ISSN:0022-510X.

42. Passouant, P., *Influence des etats de vigilance sur les epilepsies*. Sleep, 1976. **3**: p. 57-65
43. Brodie, M.J., *Modern management of juvenile myoclonic epilepsy*. Expert Rev Neurother, 2016. **16**(6): p. 681-8. ISSN:1744-8360 (Electronic), 1473-7175 (Linking).
44. Bazil, C.W., *Effects of sleep on the postictal state*. Epilepsy Behav, 2010. **19**(2): p. 146-50. ISSN:1525-5069 (Electronic), 1525-5050 (Linking).
45. Tinuper, P., et al., *Definition and diagnostic criteria of sleep-related hypermotor epilepsy*. Neurology, 2016. **86**(19): p. 1834-42. ISSN:1526-632X (Electronic), 0028-3878 (Linking).
46. Minecan, D., et al., *Relationship of epileptic seizures to sleep stage and sleep depth*. Sleep, 2002. **25**(8): p. 899-904. ISSN:0161-8105 (Print), 0161-8105 (Linking).
47. Steriade, M. and F. Amzica, *Sleep oscillations developing into seizures in corticothalamic systems*. Epilepsia, 2003. **44**: p. 9-20. ISSN:0013-9580.
48. Mallick, B.N. and A. Singh, *REM sleep loss increases brain excitability: Role of noradrenalin and its mechanism of action*. Sleep medicine reviews, 2011. **15**(3): p. 165-178. ISSN:1087-0792.
49. Halász, P., et al., *Strong relationship between NREM sleep, epilepsy and plastic functions—A conceptual review on the neurophysiology background*. 2019. ISSN:0920-1211.
50. Latreille, V., E.K. St Louis, and M. Pavlova, *Co-morbid sleep disorders and epilepsy: A narrative review and case examples*. Epilepsy Res, 2018. **145**: p. 185-197. ISSN:1872-6844 (Electronic), 0920-1211 (Linking).
51. Tachibana, N., et al., *Supplementary motor area seizure resembling sleep disorder*. Sleep, 1996. **19**(10): p. 811-6. ISSN:0161-8105 (Print), 0161-8105 (Linking).
52. Van Dongen, H.P., et al., *The cumulative cost of additional wakefulness: dose-response effects on neurobehavioral functions and sleep physiology from chronic sleep restriction and total sleep deprivation*. Sleep, 2003. **26**(2): p. 117-26. ISSN:0161-8105 (Print), 0161-8105 (Linking).
53. Walker, M.P., *Cognitive consequences of sleep and sleep loss*. Sleep Med, 2008. **9 Suppl 1**: p. S29-34. ISSN:1878-5506 (Electronic), 1389-9457 (Linking).
54. Ellenbogen, J.M., et al., *Human relational memory requires time and sleep*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007. **104**(18): p. 7723-8. ISSN:0027-8424 (Print), 0027-8424 (Linking).
55. Fountain, N.B., J.S. Kim, and S.I. Lee, *Sleep deprivation activates epileptiform discharges independent of the activating effects of sleep*. J Clin Neurophysiol, 1998. **15**(1): p. 69-75. ISSN:0736-0258 (Print), 0736-0258 (Linking).

56. Sánchez Fernández, I., et al., *Treatment for continuous spikes and waves during sleep (CSWS): Survey on treatment choices in North America*. Epilepsia, 2014. **55**(7): p. 1099-1108. ISSN:0013-9580.
57. Sammaritano, M., G.L. Gigli, and J. Gotman, *Interictal spiking during wakefulness and sleep and the localization of foci in temporal lobe epilepsy*. Neurology, 1991. **41**(2 (Pt 1)): p. 290-7. ISSN:0028-3878 (Print), 0028-3878 (Linking).
58. Lévesque, M., et al., *High-frequency (80–500 Hz) oscillations and epileptogenesis in temporal lobe epilepsy*. Neurobiology of disease, 2011. **42**(3): p. 231-241. ISSN:0969-9961.
59. Schevon, C.A., et al., *Spatial characterization of interictal high frequency oscillations in epileptic neocortex*. Brain, 2009. **132**(Pt 11): p. 3047-59. ISSN:1460-2156 (Electronic), 0006-8950 (Linking).
60. Bazil, C.W. *Sleep and Epilepsy*. in *Seminars in neurology*. 2017. Thieme Medical Publishers. ISBN:0271-8235.
61. Hindmarch, I., J. Dawson, and N. Stanley, *A double-blind study in healthy volunteers to assess the effects on sleep of pregabalin compared with alprazolam and placebo*. Sleep, 2005. **28**(2): p. 187-93. ISSN:0161-8105 (Print), 0161-8105 (Linking).
62. Kotagal, P. and N. Yardi. *The relationship between sleep and epilepsy*. in *Seminars in pediatric neurology*. 2008. Elsevier. ISBN:1071-9091.
63. Gann, H., et al., *The influence of carbamazepine on sleep-EEG and the clonidine test in healthy subjects: results of a preliminary study*. Biol Psychiatry, 1994. **35**(11): p. 893-6. ISSN:0006-3223 (Print), 0006-3223 (Linking).
64. Sadler, M., *Lamotrigine associated with insomnia*. Epilepsia, 1999. **40**(3): p. 322-5. ISSN:0013-9580 (Print), 0013-9580 (Linking).
65. Bazil, C.W., J. Battista, and R.C. Basner, *Effects of levetiracetam on sleep in normal volunteers*. Epilepsy Behav, 2005. **7**(3): p. 539-42. ISSN:1525-5050 (Print), 1525-5050 (Linking).
66. Ryvlin, P., et al., *Nocturnal hypermotor seizures, suggesting frontal lobe epilepsy, can originate in the insula*. Epilepsia, 2006. **47**(4): p. 755-765. ISSN:0013-9580.
67. Proserpio, P., et al., *Insular-opercular seizures manifesting with sleep-related paroxysmal motor behaviors: a stereo-EEG study*. Epilepsia, 2011. **52**(10): p. 1781-91. ISSN:1528-1167 (Electronic), 0013-9580 (Linking).
68. Staack, A.M., et al., *Hyperkinetic seizures in patients with temporal lobe epilepsy: clinical features and outcome after temporal lobe resection*. Epilepsia, 2011. **52**(8): p. 1439-46. ISSN:1528-1167 (Electronic), 0013-9580 (Linking).

69. Montavont, A., et al., *Hypermotor seizures in lateral and mesial parietal epilepsy*. *Epilepsy Behav*, 2013. **28**(3): p. 408-12. ISSN:1525-5069 (Electronic), 1525-5050 (Linking).
70. Mai, R., et al., *Sleep-related hyperkinetic seizures: always a frontal onset?* *Neurological Sciences*, 2005. **26**(3): p. s220-s224. ISSN:1590-1874.
71. Licchetta, L., et al., *Sleep-related hypermotor epilepsy: Long-term outcome in a large cohort*. *Neurology*, 2017. **88**(1): p. 70-77. ISSN:1526-632X (Electronic), 0028-3878 (Linking).
72. Tinuper, P. and F. Bisulli, *From nocturnal frontal lobe epilepsy to Sleep-Related Hypermotor Epilepsy: A 35-year diagnostic challenge*. *Seizure*, 2017. **44**: p. 87-92. ISSN:1532-2688 (Electronic), 1059-1311 (Linking).
73. Hippocrates, J.C. and W. Mann, *On the sacred disease*. 2000: DC Stevenson, Web Atomics.
74. Steriade, M., *Neuronal substrates of sleep and epilepsy*. 2003: Cambridge University Press. 522. ISBN:0521817072.
75. Gowers, W.R., *Epilepsy and other chronic convulsive diseases: their causes, symptoms & treatment*. 1885: William Wood & Company.
76. Langdon-Down, M. and W.R. Brain, *Time of day in relation to convulsions in epilepsy*. *The Lancet*, 1929. **213**(5516): p. 1029-1032. ISSN:0140-6736.
77. Hopkins, H., *The time of appearance of epileptic seizures in relation to age, duration and type of the syndrome*. *J Nerv Ment Dis*, 1933. **77**: p. 153-162.
78. Janz, D., *The Grand Mai épilepsies and the Sleeping- Waking Cycle*. *Epilepsia*, 1962. **3**(1): p. 69-109. ISSN:1528-1167.
79. Patry, F.L., *The relation of time of day, sleep, and other factors to the incidence of epileptic seizures*. *American Journal of Psychiatry*, 1931. **87**(5): p. 789-813. ISSN:0002-953X.
80. D'Alessandro, R., et al., *Pure sleep epilepsies: prognostic features*. *Prog Clin Biol Res*, 1983. **124**: p. 235-9. ISSN:0361-7742 (Print), 0361-7742 (Linking).
81. Tinuper, P., et al., *Movement disorders in sleep: guidelines for differentiating epileptic from non-epileptic motor phenomena arising from sleep*. *Sleep Med Rev*, 2007. **11**(4): p. 255-67. ISSN:1087-0792 (Print), 1087-0792 (Linking).
82. Tassinari, C.A., et al., *Pavor nocturnus of non-epileptic nature in epileptic children*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1972. **33**(6): p. 603-7. ISSN:0013-4694 (Print), 0013-4694 (Linking).

83. Pedley, T.A. and C. Guillemainault, *Episodic nocturnal wanderings responsive to anticonvulsant drug therapy*. Ann Neurol, 1977. **2**(1): p. 30-5. ISSN:0364-5134 (Print), 0364-5134 (Linking).
84. Lugaresi, E. and F. Cirignotta, *Hypnogenic paroxysmal dystonia: epileptic seizure or a new syndrome?* Sleep, 1981. **4**(2): p. 129-38. ISSN:0161-8105 (Print), 0161-8105 (Linking).
85. Peled, R. and P. Lavie, *Paroxysmal awakenings from sleep associated with excessive daytime somnolence: a form of nocturnal epilepsy*. Neurology, 1986. **36**(1): p. 95-8. ISSN:0028-3878 (Print), 0028-3878 (Linking).
86. Wada, J., *Oral and bimanual-bipedal activity as ictal manifestation of frontal lobe epilepsy*. Epilepsia, 1984. **25**: p. 668. ISSN:1528-1167.
87. Tinuper, P., et al., *Nocturnal paroxysmal dystonia with short-lasting attacks: three cases with evidence for an epileptic frontal lobe origin of seizures*. Epilepsia, 1990. **31**(5): p. 549-56. ISSN:0013-9580 (Print), 0013-9580 (Linking).
88. Meierkord, H., et al., *Is nocturnal paroxysmal dystonia a form of frontal lobe epilepsy?* Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society, 1992. **7**(1): p. 38-42. ISSN:0885-3185.
89. Scheffer, I.E., et al., *Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. A distinctive clinical disorder*. Brain, 1995. **118 (Pt 1)**(1): p. 61-73. ISSN:0006-8950 (Print), 0006-8950 (Linking).
90. Montagna, P., et al., *Paroxysmal arousals during sleep*. Neurology, 1990. **40**(7): p. 1063-6. ISSN:0028-3878 (Print), 0028-3878 (Linking).
91. Lüders, H., et al., *Semiological seizure classification*. Epilepsia, 1998. **39**(9): p. 1006-1013. ISSN:1528-1167.
92. Blume, W.T., et al., *Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology*. Epilepsia, 2001. **42**(9): p. 1212-8. ISSN:0013-9580 (Print), 0013-9580 (Linking).
93. Terzaghi, M., et al., *Sleep-related minor motor events in nocturnal frontal lobe epilepsy*. Epilepsia, 2007. **48**(2): p. 335-41. ISSN:0013-9580 (Print), 0013-9580 (Linking).
94. Oldani, A., et al., *Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. A video-polysomnographic and genetic appraisal of 40 patients and delineation of the epileptic syndrome*. Brain, 1998. **121 (Pt 2)**(2): p. 205-23. ISSN:0006-8950 (Print), 0006-8950 (Linking).
95. Nobili, L., et al., *Nocturnal frontal lobe epilepsy*. Curr Neurol Neurosci Rep, 2014. **14**(2): p. 424. ISSN:1534-6293 (Electronic), 1528-4042 (Linking).

96. Grigg-Damberger, M. and F. Ralls, *Primary sleep disorders and paroxysmal nocturnal nonepileptic events in adults with epilepsy from the perspective of sleep specialists*. J Clin Neurophysiol, 2011. **28**(2): p. 120-40. ISSN:1537-1603 (Electronic), 0736-0258 (Linking).
97. Jehi, L.E., *The role of semiology in the work-up of frontal lobe epilepsy: in the eye of the beholder*. Epilepsy Curr, 2014. **14**(4): p. 194-5. ISSN:1535-7597 (Print), 1535-7511 (Linking).
98. Nobili, L., et al., *Sleep-related hyperkinetic seizures of temporal lobe origin*. Neurology, 2004. **62**(3): p. 482-5. ISSN:1526-632X (Electronic), 0028-3878 (Linking).
99. Fogarasi, A., F. Boesebeck, and I. Tuxhorn, *A detailed analysis of symptomatic posterior cortex seizure semiology in children younger than seven years*. Epilepsia, 2003. **44**(1): p. 89-96. ISSN:0013-9580.
100. Gibbs, S.A., et al., *Seizure duration and latency of hypermotor manifestations distinguish frontal from extrafrontal onset in sleep-related hypermotor epilepsy*. Epilepsia, 2018. **59**(9): p. e130-e134. ISSN:1528-1167 (Electronic), 0013-9580 (Linking).
101. Kotagal, P., et al., *Complex partial seizures of frontal lobe onset statistical analysis of ictal semiology*. Seizure, 2003. **12**(5): p. 268-81. ISSN:1059-1311 (Print), 1059-1311 (Linking).
102. Provini, F., et al., *Nocturnal frontal lobe epilepsy. A clinical and polygraphic overview of 100 consecutive cases*. Brain, 1999. **122 (Pt 6)**(6): p. 1017-31. ISSN:0006-8950 (Print), 0006-8950 (Linking).
103. Plazzi, G., et al., *Epileptic nocturnal wanderings*. Sleep, 1995. **18**(9): p. 749-56. ISSN:0161-8105 (Print), 0161-8105 (Linking).
104. Rheims, S., et al., *Analysis of clinical patterns and underlying epileptogenic zones of hypermotor seizures*. Epilepsia, 2008. **49**(12): p. 2030-40. ISSN:1528-1167 (Electronic), 0013-9580 (Linking).
105. Andrade-Machado, R., *Understanding Hyper Motor Seizures*. J Epilepsy, 2016. **2**(108): p. 1000108. ISSN:2472-0895.
106. Alqadi, K., et al., *Semiology of hypermotor (hyperkinetic) seizures*. Epilepsy Behav, 2016. **54**: p. 137-41. ISSN:1525-5069 (Electronic), 1525-5050 (Linking).
107. Losurdo, A., et al., *Drug-resistant focal sleep related epilepsy: results and predictors of surgical outcome*. Epilepsy Res, 2014. **108**(5): p. 953-62. ISSN:1872-6844 (Electronic), 0920-1211 (Linking).
108. Menghi, V., et al., *Sleep-related hypermotor epilepsy: prevalence, impact and management strategies*. Nat Sci Sleep, 2018. **10**: p. 317-326. ISSN:1179-1608 (Print), 1179-1608 (Linking).

- 109.Licchetta, L., *In-Depth Clinical, Genetic and Neuropsychological Study of Familial and Sporadic Cases with Sleep-Related Hypermotor Epilepsy (SHE): Identification of New Genes by Whole Exome Sequencing (WES)*. 2017. ISSN:2038-7946.
- 110.Vignatelli, L., et al., *Prevalence of sleep-related hypermotor epilepsy—formerly named nocturnal frontal lobe epilepsy—in the adult population of the Emilia-Romagna Region, Italy*. Sleep, 2017. **40**(2). ISSN:0161-8105.
- 111.Vignatelli, L., et al., *Prevalence of nocturnal frontal lobe epilepsy in the adult population of Bologna and Modena, Emilia-Romagna region, Italy*. Sleep, 2015. **38**(3): p. 479-85. ISSN:1550-9109 (Electronic), 0161-8105 (Linking).
- 112.Heron, S.E., et al., *Missense mutations in the sodium-gated potassium channel gene KCNT1 cause severe autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy*. Nat Genet, 2012. **44**(11): p. 1188-90. ISSN:1546-1718 (Electronic), 1061-4036 (Linking).
- 113.McLellan, A., et al., *Phenotypic comparison of two Scottish families with mutations in different genes causing autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy*. Epilepsia, 2003. **44**(4): p. 613-7. ISSN:0013-9580 (Print), 0013-9580 (Linking).
- 114.Licchetta, L., et al., *Profile of neuropsychological impairment in Sleep-related Hypermotor Epilepsy*. Sleep Med, 2018. **48**: p. 8-15. ISSN:1878-5506 (Electronic), 1389-9457 (Linking).
- 115.Groppa, S., *Antiepilepticele și tratamentul epilepsiilor*. 2006, Chișinău. ISBN:978-9975-923-62-0.
- 116.Nobili, L., et al., *Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) and sleep*. Sleep Med Rev, 2011. **15**(4): p. 237-46. ISSN:1532-2955 (Electronic), 1087-0792 (Linking).
- 117.Mostacci, B., et al., *Incidence of sudden unexpected death in epilepsy in sleep-related hypermotor epilepsy, formerly named nocturnal frontal lobe epilepsy*. Sleep Med, 2017. **29**: p. 98. ISSN:1878-5506 (Electronic), 1389-9457 (Linking).
- 118.Li, J., Q. Ming, and W. Lin, *The insula lobe and sudden unexpected death in epilepsy: a hypothesis*. Epileptic Disord, 2017. **19**(1): p. 10-14. ISSN:1950-6945 (Electronic), 1294-9361 (Linking).
- 119.Lacuey, N., et al., *Left-insular damage, autonomic instability, and sudden unexpected death in epilepsy*. Epilepsy Behav, 2016. **55**: p. 170-3. ISSN:1525-5069 (Electronic), 1525-5050 (Linking).
- 120.**Chiosa, V.**, et al., *Successful surgical resection in non-lesional operculo-insular epilepsy without intracranial monitoring*. Epileptic disorders, 2013. **15**(2): p. 148-157. ISSN:1950-6945.
- 121.Scheffer, I.E., et al., *Autosomal dominant frontal epilepsy misdiagnosed as sleep disorder*. The Lancet, 1994. **343**(8896): p. 515-517. ISSN:0140-6736.

- 122.Carreño, M. and S. Fernández, *Sleep-related epilepsy*. Current treatment options in neurology, 2016. **18**(5): p. 23. ISSN:1092-8480.
- 123.Foldvary-Schaefer, N. and Z. Alsheikhtaha, *Complex nocturnal behaviors: nocturnal seizures and parasomnias*. Continuum (Minneap Minn), 2013. **19**(1 Sleep Disorders): p. 104-31. ISSN:1538-6899 (Electronic), 1080-2371 (Linking).
- 124.Groppa, S., **Chiosa V.**, Ignatenco, A., *Clasificarea și diagnosticul diferențial al crizelor epileptice: studiu clinic-neurofiziologic*. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2011. **1**(29): p. 65-67. ISSN:1857-0011.
- 125.Manni, R., M. Terzaghi, and E. Zambrelli, *REM sleep behavior disorder and epileptic phenomena: clinical aspects of the comorbidity*. Epilepsia, 2006. **47 Suppl 5**: p. 78-81. ISSN:0013-9580 (Print), 0013-9580 (Linking).
- 126.Vignatelli, L., et al., *Interobserver reliability of video recording in the diagnosis of nocturnal frontal lobe seizures*. Epilepsia, 2007. **48**(8): p. 1506-11. ISSN:0013-9580 (Print), 0013-9580 (Linking).
- 127.Derry, C.P., et al., *NREM arousal parasomnias and their distinction from nocturnal frontal lobe epilepsy: a video EEG analysis*. Sleep, 2009. **32**(12): p. 1637-1644. ISSN:1550-9109.
- 128.Smith, S.J., *EEG in the diagnosis, classification, and management of patients with epilepsy*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2005. **76 Suppl 2**(suppl 2): p. ii2-7. ISSN:0022-3050 (Print), 0022-3050 (Linking).
- 129.Bouma, H.K., et al., *The diagnostic accuracy of routine electroencephalography after a first unprovoked seizure*. Eur J Neurol, 2016. **23**(3): p. 455-63. ISSN:1468-1331 (Electronic), 1351-5101 (Linking).
- 130.Brodie, M.J., A.T. Elder, and P. Kwan, *Epilepsy in later life*. Lancet Neurol, 2009. **8**(11): p. 1019-30. ISSN:1474-4465 (Electronic), 1474-4422 (Linking).
- 131.Watson, P., et al., *Retrospective study of sensitivity and specificity of EEG in the elderly compared with younger age groups*. Epilepsy Behav, 2012. **25**(3): p. 408-11. ISSN:1525-5069 (Electronic), 1525-5050 (Linking).
- 132.Ahmad, O.B., et al. *Age standardization of rates: a new WHO standard*. in Geneva: World Health Organization; 2000 (GPE Discussion Paper No). 2009. Citeseer
- 133.Jallon, P., *Epidemiology of epilepsies*, in *A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment*, C. Panayiotopoulos, Editor. 2010, Medicinae: Oxford. p. 17-20. ISBN:978-1-84628-643-8.
- 134.Zarowski, M., et al., *Circadian distribution and sleep/wake patterns of generalized seizures in children*. Epilepsia, 2011. **52**(6): p. 1076-83. ISSN:1528-1167 (Electronic), 0013-9580 (Linking).

135. Gowers, W., *Epilepsy and other chronic diseases*. New York: William Wood and Company, 1885. **189**.
136. McLaughlin, D.P., N.A. Pachana, and K. McFarland, *Stigma, seizure frequency and quality of life: the impact of epilepsy in late adulthood*. *Seizure*, 2008. **17**(3): p. 281-7. ISSN:1059-1311 (Print), 1059-1311 (Linking).
137. Torres, C.V., et al., *Classification of structural lesions in magnetic resonance imaging. Surgical implications in drug-resistant epilepsy patients*. *Rev Neurol*, 2015. **61**(6): p. 241-8. ISSN:1576-6578 (Electronic), 0210-0010 (Linking).
138. Mani, R., et al., *Interrater reliability of ICU EEG research terminology*. *J Clin Neurophysiol*, 2012. **29**(3): p. 203-12. ISSN:1537-1603 (Electronic), 0736-0258 (Linking).
139. Shorvon, S.D., *The etiologic classification of epilepsy*. *Epilepsia*, 2011. **52**(6): p. 1052-7. ISSN:1528-1167 (Electronic), 0013-9580 (Linking).
140. Jurcak, V., D. Tsuzuki, and I. Dan, *10/20, 10/10, and 10/5 systems revisited: their validity as relative head-surface-based positioning systems*. *Neuroimage*, 2007. **34**(4): p. 1600-1611. ISSN:1053-8119.
141. Wellmer, J., et al., *Proposal for a magnetic resonance imaging protocol for the detection of epileptogenic lesions at early outpatient stages*. *Epilepsia*, 2013. **54**(11): p. 1977-1987. ISSN:1528-1167.
142. Dale, A.M., B. Fischl, and M.I. Sereno, *Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction*. *Neuroimage*, 1999. **9**(2): p. 179-94. ISSN:1053-8119 (Print), 1053-8119 (Linking).
143. Fischl, B. and A.M. Dale, *Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000. **97**(20): p. 11050-5. ISSN:0027-8424 (Print), 0027-8424 (Linking).
144. Fischl, B., et al., *Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain*. *Neuron*, 2002. **33**(3): p. 341-55. ISSN:0896-6273 (Print), 0896-6273 (Linking).
145. Desikan, R.S., et al., *An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest*. *Neuroimage*, 2006. **31**(3): p. 968-980. ISSN:1053-8119.
146. Hosseini, S.M., F. Hoeft, and S.R. Kesler, *GAT: a graph-theoretical analysis toolbox for analyzing between-group differences in large-scale structural and functional brain networks*. *PLoS One*, 2012. **7**(7): p. e40709. ISSN:1932-6203 (Electronic), 1932-6203 (Linking).

147. Fleischer, V., et al., *Graph Theoretical Framework of Brain Networks in Multiple Sclerosis: A Review of Concepts*. Neuroscience, 2019. **403**: p. 35-53. ISSN:1873-7544 (Electronic), 0306-4522 (Linking).
148. McManus, I.C., *Left-handedness and epilepsy*. Cortex, 1980. **16**(3): p. 487-91. ISSN:0010-9452 (Print), 0010-9452 (Linking).
149. Slezicki, K.I., et al., *Incidence of atypical handedness in epilepsy and its association with clinical factors*. Epilepsy Behav, 2009. **16**(2): p. 330-4. ISSN:1525-5069 (Electronic), 1525-5050 (Linking).
150. Lee, S.-A., et al., *High spirituality may be associated with right hemispheric lateralization in Korean adults living with epilepsy*. 2017. **76**: p. 51-55. ISSN:1525-5050.
151. Raymond, M., et al., *Frequency-dependent maintenance of left handedness in humans*. Proc Biol Sci, 1996. **263**(1377): p. 1627-33. ISSN:0962-8452 (Print), 0962-8452 (Linking).
152. Duncan, J.S., *Antiepileptic drugs and the electroencephalogram*. Epilepsia, 1987. **28**(3): p. 259-66. ISSN:0013-9580 (Print), 0013-9580 (Linking).
153. Martinez-Rios, C., et al., *MRI in the evaluation of localization-related epilepsy*. J Magn Reson Imaging, 2016. **44**(1): p. 12-22. ISSN:1522-2586 (Electronic), 1053-1807 (Linking).
154. Rüber, T., B. David, and C.E.J.C.o.i.n. Elger, *MRI in epilepsy: clinical standard and evolution*. 2018. **31**(2): p. 223-231. ISSN:1350-7540.
155. Feldman, R.E., et al., *7T MRI in epilepsy patients with previously normal clinical MRI exams compared against healthy controls*. PLoS One, 2019. **14**(3): p. e0213642. ISSN:1932-6203 (Electronic), 1932-6203 (Linking).
156. Kreilkamp, B., et al., *Neuroradiological findings in patients with “non-lesional” focal epilepsy revealed by research protocol*. 2019. **74**(1): p. 78. e1-78. e11. ISSN:0009-9260.
157. **Chiosa, V.**, et al., *What makes the difference: revealing the neuroanatomical correlates of nocturnal and diurnal seizures*. Moldovan Medical Journal, 2018. **61**: p. 63. ISSN:2537-6373.
158. **Chiosa, V.**, et al., *Large-scale network architecture and associated structural cortico-subcortical abnormalities in patients with sleep/awake-related seizures*. Sleep, 2019. **42**(4). ISSN:1550-9109 (Electronic), 0161-8105 (Linking).
159. Groppa, S., et al., *Nocturnal versus diurnal seizures: Brain MRI-derived structural distinctions*. Journal of the Neurological Sciences, 2017. **381**: p. 339. ISSN:0022-510X.
160. Vanasse, T.J., et al., *BrainMap VBM: An environment for structural meta-analysis*. Hum Brain Mapp, 2018. **39**(8): p. 3308-3325. ISSN:1097-0193 (Electronic), 1065-9471 (Linking).

161. de Boer, H.M., M. Mula, and J.W. Sander, *The global burden and stigma of epilepsy*. *Epilepsy Behav*, 2008. **12**(4): p. 540-6. ISSN:1525-5050 (Print), 1525-5050 (Linking).
162. Fisher, R.S., et al., *2017 International League Against Epilepsy classifications of seizures and epilepsy are steps in the right direction*. *Epilepsia*, 2019. ISSN:0013-9580.
163. Tufenkjian, K., Lüders, H.O., *Seizure semiology: its value and limitations in localizing the epileptogenic zone*. *Journal of Clinical Neurology*, 2012. **8**(4): p. 243-250. ISSN:1738-6586.
164. **Chiosa, V.**, Seeck, M., Vulliémoz, S., *Temporal Lobe Epilepsy: From Electro-Clinical Semiology to Surgical Outcome*. *Epileptologie*, 2010. **27**: p. 94-100. ISSN:1660-3656.
165. Beghi, E., et al., *Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016*. 2019. ISSN:1474-4422.
166. Gedzelman, E.R. and S.M. LaRoche, *Long-term video EEG monitoring for diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures*. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2014. **10**: p. 1979-86. ISSN:1176-6328 (Print), 1176-6328 (Linking).
167. Гроппа, С.А., **Киоса, В. А.**, Хангану, А. Т., *Особенности клинического полиморфизма острых эпилептических приступов. Клинико-телеметрическое видео-ЭЭГ исследование. Эпилепсия и пароксизмальные состояния*, 2010. **2**(2): p. 6-9. ISSN:2077-8333.
168. Groppa, S.A., Zota, E., **Chiosa, V.**, *Metode noi de diagnostic și tratament, implementate în practica neurologică medicală autohtonă*. INNO VIEWS, Academia de Științe a Moldovei, 2009. **6**: p. 3-4.
169. Groppa, S., **Chiosa, V.**, Zota, E., *Implementarea metodei de telemetrie video-EEG în evaluarea pacienților cu dereglări de conștiință și epilepsie, în Culegeri de lucrări științifice ale IMU, articole originale și activitatea inovativă 2015-2018*. 2019: Chișinău. p. 110. ISBN:978-9975-57-260-6.
170. Spinelli, L., et al., *Transition to modern epilepsy care in Moldova: A SCOPES grant experiment*, in *Geneva Health Forum*. 2008: Geneva. p. 18.
171. **Chiosa, V.**, et al., *Extinderea metodei de telemetrie video-EEG în asociere cu oculografia, EMG și EKG sincronizate, în Culegeri de lucrări științifice ale IMU, articole originale și activitatea inovativă 2015-2018*. 2019: Chișinău. p. 112. ISBN:978-9975-57-260-6.
172. Ignatenco, A., **Chiosa, V.**, Groppa, S.A., *Monitoring-ul video EEG în unitatea de terapie intensivă neurologică*. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2011. **1**(29): p. 91-92. ISSN:1857-0011.
173. Pillai, J. and M.R. Sperling, *Interictal EEG and the diagnosis of epilepsy*. *Epilepsia*, 2006. **47 Suppl 1**: p. 14-22. ISSN:0013-9580 (Print), 0013-9580 (Linking).

174. Meritam, P., et al., *Diagnostic yield of standard-wake and sleep EEG recordings*. Clin Neurophysiol, 2018. **129**(4): p. 713-716. ISSN:1872-8952 (Electronic), 1388-2457 (Linking).
175. Liu, X., et al., *The first-hour-of-the-day sleep EEG reliably identifies interictal epileptiform discharges during long-term video-EEG monitoring*. Seizure, 2018. **63**: p. 48-51. ISSN:1532-2688 (Electronic), 1059-1311 (Linking).
176. Koc, G., et al., *Latencies to First Interictal Epileptiform Discharges in Different Seizure Types During Video-EEG Monitoring*. Seizure: European Journal of Epilepsy, 2019. **69**: p. 235-240. ISSN:1059-1311.
177. Groppe SA, Ciolac D, and **Chiosa V**, *Diagnostic and Therapeutic Advances in Epileptic Encephalopathy with Continuous Spike-Wave of Sleep*. Glob J Intellect Dev Disabil, 2017. **1**(3): p. 555565. ISSN:2575-8586.
178. **Chiosa, V.**, *Epileptic Encephalopathy With Continuous Spike-Waves During Sleep: Clinical And Neurophysiological Features*. Archives of the Balkan Medical Union, 2017. **52**(1): p. 25-28. ISSN:0041-6940.
179. Lagerlund, T.D., et al. *Long-term electroencephalographic monitoring for diagnosis and management of seizures*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 1996. Elsevier. ISBN:0025-6196.
180. **Кюса, В.А.**, et al., *Клиническая электроэнцефалография (ЭЭГ)*, in *Авакян Г. Н., Гроппа С. А. Нейрофизиологические методы исследования в неврологии*. 2012, Центральная типография: Кишинев. p. 280. ISBN:978-9975-53-108-5.
181. **Кюса, В.А.**, et al., *Видео-энцефалографический мониторинг (ВЭМ)*, in *Нейрофизиологические методы исследования в неврологии*. 2012, Центральная Типография: Кишинев. p. 280. ISBN:978-9975-53-108-5.
182. Mbelesso, P., et al., *Sociocultural representations of epilepsy in the Central African Republic: A door-to-door survey*. Seizure, 2019. **67**: p. 23-26. ISSN:1532-2688 (Electronic), 1059-1311 (Linking).
183. Wang, M., et al., *Prevalence of epilepsy in rural China: a decreasing trend over 12 years*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2019: p. jnnp-2018-320131. ISSN:1468-330X (Electronic), 0022-3050 (Linking).
184. Wada, K., et al., *Marital status of patients with epilepsy with special reference to the influence of epileptic seizures on the patient's married life*. Epilepsia, 2004. **45 Suppl 8**: p. 33-6. ISSN:0013-9580 (Print), 0013-9580 (Linking).
185. Callaghan, N., M. Crowley, and T. Goggin, *Epilepsy and employment, marital, education and social status*. Ir Med J, 1992. **85**(1): p. 17-9. ISSN:0332-3102 (Print), 0332-3102 (Linking).
186. Louis, E., *To sleep, perchance to seize: the odd marriage of sleep and epilepsy*. American journal of electroneurodiagnostic technology, 2003. **43**(3): p. 130-163. ISSN:1086-508X.

- 187.Lambert, M.V., *Seizures, hormones and sexuality*. Seizure, 2001. **10**(5): p. 319-40. ISSN:1059-1311 (Print), 1059-1311 (Linking).
- 188.Iliescu, C., O. Tarta-Arsene, and D. Craiu, *Valproic acid, Polycystic ovary syndrome and the adolescent with epilepsy*. Hipocampus, 2017. **65**: p. 1
- 189.Smeets, V.M., et al., *Epilepsy and employment: literature review*. Epilepsy Behav, 2007. **10**(3): p. 354-62. ISSN:1525-5050 (Print), 1525-5050 (Linking).
- 190.Pisarenco, I., et al., *The duration between seizure onset and first time diagnosing the epilepsy in patients with nocturnal seizures versus diurnal seizures*, in *Book of Abstracts, 8th European Congress on Epileptology*. 2008: Berlin. p. 170. ISBN:ISSN:1528-1167.
- 191.Duca, V., **Chiosa, V.**, *Mioclonusul epileptic la femei sub aspect evolutiv de vârstă*. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale., 2011. **1**(29): p. 52-56. ISSN:1857-0011.
- 192.Pisarenco, I., et al., *The clinical presentation of nocturnal seizure*, in *Book of Abstracts, 11th EFNS Congress*. 2007: Brussels. p. 229. ISBN:1351-5101.
- 193.Kotsopoulos, I.A., et al., *Systematic review and meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures*. Epilepsia, 2002. **43**(11): p. 1402-9. ISSN:0013-9580 (Print), 0013-9580 (Linking).
- 194.Annegers, J.F., et al., *The incidence of epilepsy and unprovoked seizures in multiethnic, urban health maintenance organizations*. Epilepsia, 1999. **40**(4): p. 502-6. ISSN:0013-9580 (Print), 0013-9580 (Linking).
- 195.Foldvary-Schaefer, N. and Z. Alsheikhtaha, *Complex nocturnal behaviors: nocturnal seizures and parasomnias*. CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology, 2013. **19**(1, Sleep Disorders): p. 104-131. ISSN:1080-2371.
- 196.Vendrame, M., et al., *Aggravation of seizures and/or EEG features in children treated with oxcarbazepine monotherapy*. 2007. **48**(11): p. 2116-2120. ISSN:0013-9580.
- 197.Zhou, D., et al., *Influence on ictal seizure semiology of rapid withdrawal of carbamazepine and valproate in monotherapy*. Epilepsia, 2002. **43**(4): p. 386-93. ISSN:0013-9580 (Print), 0013-9580 (Linking).
- 198.Kwan, P. and M.J. Brodie, *Effectiveness of first antiepileptic drug*. Epilepsia, 2001. **42**(10): p. 1255-60. ISSN:0013-9580 (Print), 0013-9580 (Linking).
- 199.Kwan, P., et al., *Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies*. Epilepsia, 2010. **51**(6): p. 1069-77. ISSN:1528-1167 (Electronic), 0013-9580 (Linking).

200. Baykan, B. and P. Wolf, *Juvenile myoclonic epilepsy as a spectrum disorder: A focused review*. Seizure - European Journal of Epilepsy, 2017. **49**: p. 36-41. ISSN:1059-1311.
201. Yacubian, E., *Juvenile myoclonic epilepsy: Challenges on its 60th anniversary*. Seizure, 2017. **44**: p. 48-52. ISSN:1059-1311.
202. Gencpinar, P., et al., *Electrical status epilepticus in sleep (ESES)/continuous spikes and waves during slow sleep (CSWS) syndrome in children: An electroclinical evaluation according to the EEG patterns*. 2016. **61**: p. 107-111. ISSN:1525-5050.
203. Escobar, L.F., et al. *Continuous spike-waves during slow-wave sleep: Experience during 20 years*. in *Anales de pediatria (Barcelona, Spain: 2003)*. 2019. ISBN:1695-4033.
204. Janszky, J., et al., *Spike frequency is dependent on epilepsy duration and seizure frequency in temporal lobe epilepsy*. 2005. **7**(4): p. 355-359. ISSN:1294-9361.
205. Tenney, J.R., et al., *Longitudinal stability of interictal spikes in benign epilepsy with centrotemporal spikes*. 2016. **57**(5): p. 805-811. ISSN:0013-9580.
206. Santulli, L., et al., *The challenges of treating epilepsy with 25 antiepileptic drugs*. 2016. **107**: p. 211-219. ISSN:1043-6618.
207. Kelemen, A., *[CONVULSIVE EFFECTS OF ANTIEPILEPTIC AGENTS]*. Ideggyogy Sz, 2015. **68**(3-4): p. 89-91. ISSN:0019-1442.
208. Jin, B., et al., *Small lesion size is associated with sleep-related epilepsy in focal cortical dysplasia type II*. 2018. **9**: p. 106. ISSN:1664-2295.
209. Losurdo, A., et al., *Drug-resistant focal sleep related epilepsy: results and predictors of surgical outcome*. 2014. **108**(5): p. 953-962. ISSN:0920-1211.
210. Panayiotopoulos, C.P., *The epilepsies: seizures, syndromes and management*. 2005: Bladon Medical Publishing, Oxfordshire (UK). ISBN:1904218342.
211. Baldini, T., et al., *Nocturnal motor behaviors with unexpected EEG and brain MRI findings*. 2018. **52**: p. 116. ISSN:1878-5506.
212. Peng, Z.-C. and M.J.J.o.n. Bentivoglio, *The thalamic paraventricular nucleus relays information from the suprachiasmatic nucleus to the amygdala: a combined anterograde and retrograde tracing study in the rat at the light and electron microscopic levels*. 2004. **33**(1): p. 101-116. ISSN:0300-4864.
213. Ciolac, D., **Chiosa, V.**, Groppa, S.A., *Epilepsy as a dynamic disorder of neural networks*, in *Summaries of RoNeuro Brain Days, VIth European Teaching Course on Neurorehabilitation*. 2016: Cluj-Napoca. p. 28. ISBN:2501-7039.

214. Steriade, M., D.A. McCormick, and T.J. Sejnowski, *Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain*. Science, 1993. **262**(5134): p. 679-85. ISSN:0036-8075 (Print), 0036-8075 (Linking).
215. **Chiosa, V.**, et al., *Breakdown of Thalamo-Cortical Connectivity Precedes Spike Generation in Focal Epilepsies*. Brain Connect, 2017. **7**(5): p. 309-320. ISSN:2158-0022 (Electronic), 2158-0014 (Linking).
216. Beenhakker, M.P. and J.R.J.N. Huguenard, *Neurons that fire together also conspire together: is normal sleep circuitry hijacked to generate epilepsy?* 2009. **62**(5): p. 612-632. ISSN:0896-6273.
217. Obaid, S., et al., *Cortical thickness analysis in operculo-insular epilepsy*. 2018. **19**: p. 727-733. ISSN:2213-1582.
218. Kamson, D.O., et al., *Cortical thickness asymmetries and surgical outcome in neocortical epilepsy*. 2016. **368**: p. 97-103. ISSN:0022-510X.
219. Vataman, A., **Chiosa, V.**, Ciolac, D., *Epilepsy with Myoclonic seizures: Electrophysiological and Neuromorphological peculiarities*, in *The 7th International Medical Congress for Students and Young Doctors MedEspera. Book of abstracts*. 2018: Chisinau. p. 59-60.
220. Baud, M.O., et al., *Multi-day rhythms modulate seizure risk in epilepsy*. Nat Commun, 2018. **9**(1): p. 88. ISSN:2041-1723 (Electronic), 2041-1723 (Linking).
221. **Chiosa, V.**, et al., *Features of presurgical assesment of patients with pharmacoresistant epilepsy*. Archives of the Balkan Medical Union, 2016. **51**(1): p. 195-199. ISSN:0041-6940.
222. **Chiosa, V.**, Groppa, S.A., *Fișa de evaluare a pacientului cu diagnosticul presupus de epilepsie cu crize epileptice nocturne*, in *Culegeri de lucrări științifice ale IMU, articole originale și activitatea inovățională 2015-2018*. 2019: Chișinău. p. 113. ISBN: 978-9975-57-260-6.
223. **Chiosa, V.**, Groppa, S.A., *Metoda de evaluare a pacientului cu diagnosticul presupus de epilepsie cu crize epileptice nocturne. Certificat AGEPI MD seria OȘ 6220 din 28.11.2018*, in *Catalog oficial al Salonul internațional al cercetării, inovării și invenției „PRO INVENT-2019”*. Ed. a XVII-a. 2019, Ed. U.T.PRESS: Cluj-Napoca. p. 67. ISBN:978-606-737-356-1.

Chestionarul de colectare a datelor

”Fișa de evaluare a pacientului cu diagnosticul presupus de epilepsie cu crize epileptice nocturne” [222, 223]

ID pacientului:

6. preșcolar.

Data nașterii:**Data examinării:****7. Capacitatea de muncă:****1. Vârsta de adresare:**

1. la naștere;
2. până la 12 luni;
3. 1-6 ani;
4. 7-12 ani;
5. 13-18 ani;
6. 19-25 ani;
7. 26-45 ani;
8. >45 ani.

1. lucrează;
2. nu lucrează;
3. pensionar;
4. student;
5. elev;
6. preșcolar;
7. invalid.

2. Sexul:

1. masculin;
2. feminin.

8. Tip activitate:

1. muncă fizică zi;
2. muncă fizică noapte;
3. muncă intelectuală de zi;
4. muncă intelectuală de noapte;
5. pensionar;
6. student;
7. elev;
8. preșcolar;
9. invalid;
10. neorganizat.

3. Lateralitate:

1. dreptaci;
2. stângaci.

4. Locul de trai:

1. urban;
2. rural.

9. Diagnostic de trimitere:

1. epilepsie;
2. alt diagnostic.

5. Starea familială:

1. necăsătorit;
2. căsătorit.

10. Vârsta apariției primei crize epileptice:**6. Studii:**

1. superioare;
2. medii speciale;
3. medii generale;
4. medii neterminate;
5. elev;

1. la naștere;
2. până la 12 luni;
3. 1-6 ani;
4. 7-12 ani;
5. 13-18 ani;
6. 19-25 ani;

7. 26-45 ani;

8. >45 ani.

11. Circumstanțele apariției crizei epileptice:

1. neprovocată;
2. febrilă;
3. efort fizic;
4. întrebuițare alcool;
5. stres psiho-emoțional;
6. deprivare de somn;
7. HTA.

12. Tipul crizei epileptice după clasificarea ILAE 1981:

1. parțial simplă;
2. parțial complexă;
3. parțial simplă cu trecere în complexă;
4. parțial simplă cu trecere în complexă și generalizare secundară;
5. parțial simplă cu generalizare secundară;
6. parțial complexă cu generalizare secundară;
7. generalizată tonică;
8. generalizată clonică;
9. generalizată tonico-clonică;
10. generalizată atonică;
11. generalizată absență;
12. generalizată mioclonică;
13. hipermotorie (motorie complexă).

13. Timpul apariției crizei epileptice:

1. diurnă;
2. diurnă/nocturnă;
3. nocturnă la adormire;
4. nocturnă în timpul somnului;
5. nocturnă la trezire.

14. Frecvența apariției crizei epileptice:

1. o criza pe an;
2. o criza/6luni-1an;
3. o criza/lună-6luni;
4. o criza/săptămână-1/lună;

5. o criza/zi-1/săptămână;

6. >o criza/zi.

15. Rezultate neuroimagistice:

1. lipsa patologiei;
2. scleroză hipocampală;
3. displazie corticală;
4. atrofie corticală;
5. heterotopie a substanței cenușii;
6. malformații vasculare;
7. tumoare cerebrală;
8. chist subarahnoidian;
9. glioză subcorticală;
10. calcificate intracerebrale;
11. osteom.

16. Modificări EEG calitative:

1. epileptiforme: spike, spike-undă lentă, undă ascutită, undă ascutită-undă lentă;
2. epileptiforme: polyspike, polyspike-undă lentă;
3. epileptiforme: PLEDs;
4. epileptiforme: BIPLEDs;
5. epileptiforme: SIRPIDs;
6. epileptiforme: CSWS;
7. epileptiforme: descărcare-supresie;
8. lentoare teta;
9. lentoare delta;
10. FIRDA;
11. TIRDA;
12. OIRDA;
13. în limitele fiziologice.

17. Modificări EEG cantitative:

1. continuu >90% înregistrare;
2. abundent 50-89%;
3. frecvent 10-49%;
4. ocazional 1-9%;
5. rar <1% înregistrare;
6. în limitele fiziologice.

18. Localizarea modificărilor EEG:

1. generalizată;
2. lateralizată stângă;
3. lateralizată dreaptă;
4. bilateral independent;
5. multifocală;
6. în limitele fiziologice.

19. Factorii etiologici posibili:

1. infecții intrauterine ale SNC;
2. patologie perinatală;
3. TCC;
4. tumoare cerebrală;
5. patologie vasculară
6. infecții meningoencefalitice în afara perioadei perinatale;
7. ereditar;
8. abuz alcool;
9. PCI;
10. hipoxie în afara perioadei perinatale;
11. anamnestice fără patologie.

20. Tratamentul antiepileptic până la efectuarea telemetriei video-EEG/după efectuarea telemetriei video-EEG:

1. fără/fără;
2. fără/administrat;
3. administrat/administrat;
4. administrat/creșterea dozei;
5. administrat/modificarea preparatului;
6. administrat/adăugare MAE;

7. administrat/sistare MAE;
8. administrat/modificarea formei farmaceutice.

21. Structura (tipul) crizelor epileptice înregistrate:

1. absențe;
2. absențe mioclonice;
3. hipermotorii (motorii complexe);
4. mioclonice;
5. mioclonice-atonice;
6. parțial complexe;
7. parțial complexe cu generalizare secundară;
8. parțial simple;
9. parțial simple cu generalizare secundară;
10. parțial simple motorii;
11. tonice;
12. tonico-clonice generalizate.

22. Modificări epileptiforme înregistrate în timpul efectuării video-EEG standard vs telemetria video-EEG:

1. absentă standard – prezentă la monitoring; criză epileptică înregistrată; prezentă standard – precizare în mai multe regiuni la monitoring;
2. prezentă standard – prezentă monitoring;
3. absentă standard – absentă monitoring.

Caracteristica generală a pacienților din grupurile de studiu, reprezentată în tabele

Tabelul 3.2. Repartizarea pacienților în grupurile de studiu în funcție de gen

Sexul	Total		Grupurile de pacienți cu crize epileptice						χ^2	p
	N	%	nocturne		diurne		mixte			
			N	%	N	%	N	%		
masculin	152	48,3	71	61,7	51	40,5	30	40,5	13,191	<0,01
feminin	163	51,7	44	38,3	75	59,5	44	59,5		
Total	315	100,0	115	100,0	126	100,0	74	100,0		

Tabelul 3.3. Repartizarea pacienților în grupurile de studiu în funcție de mediul de reședință

Mediul de reședință	Total		Grupurile de pacienți cu crize epileptice						χ^2	p
	N	%	nocturne		diurne		mixte			
			N	%	N	%	N	%		
urban	243	77,1	90	78,3	100	79,4	53	71,6	1,714	>0.05
rural	72	22,9	25	21,7	26	20,6	21	28,4		
Total	315	100.0	115	100.0	126	100.0	74	100.0		

Tabelul 3.4. Caracteristica generală a pacienților din grupurile de studiu în funcție de starea familială (pacienți cu vârstă ≥ 18 ani)

starea familială (pacienți cu vârstă ≤ 18 ani)										
Starea familială	Total		Grupurile de pacienți cu crize epileptice						χ^2	p
	N	%	nocturne		diurne		mixte			
			N	%	N	%	N	%		
necăsătorit	89	48,4	31	58,5	35	45,5	23	42,6	3.158	>0.05
căsătorit	95	51,6	22	41,5	42	54,5	31	57,4		
Total	184	100.0	53	100.0	77	100.0	54	100.0		

Tabelul 3.5. Caracteristica generală a pacienților din grupurile de studiu în funcție de studiile efectuate sau obținute la momentul adresării

Studiile efectuate la momentul adresării	Total		Grupurile de pacienți cu crize epileptice:						χ^2	p
	N	%	nocturne		diurne		mixte			
			N	%	N	%	N	%		
superioare	78	24,8	21	18,3	32	25,4	25	33,8	19,214	<0,01
medii	109	34,6	34	29,6	49	38,9	26	35,1		
elev	92	29,2	37	32,2	38	30,2	17	23,0		
preșcolar	36	11,4	23	20,0	7	5,6	6	8,1		
Total	315	100,0	115	100,0	126	100,0	74	100,0		

Tabelul 3.6. Caracteristica generală a pacienților din grupurile de studiu în funcție de capacitatea de muncă și ocupație

Capacitatea de muncă și ocupație	Total		Grupurile de pacienți cu crize epileptice:						χ^2	p
	N	%	nocturne		diurne		mixte			
			N	%	N	%	N	%		
angajați în câmpul muncii	122	38,7	40	34,8	46	36,5	36	48,6	30,365	<0,01
neangajați în câmpul muncii	12	3,8	3	2,6	8	6,3	1	1,4		
pensionar	16	5,1	2	1,7	11	8,7	3	4,1		
invalid	17	5,4	3	2,6	7	5,6	7	9,5		
student	23	7,3	8	7,0	9	7,1	6	8,1		
elev	89	28,3	36	31,3	38	30,2	15	20,3		
preșcolar	36	11,4	23	20,0	7	5,6	6	8,1		
Total	315	100,0	115	100,0	126	100,0	74	100,0		

Tabelul 3.7. Caracteristica generală a pacienților din grupurile de studiu în funcție de tipul activității (fizică sau intelectuală)

Tip activitate	Total		Grupurile de pacienți cu crize epileptice:						χ^2	p
	N	%	nocturne		diurne		mixte			
			N	%	N	%	N	%		
muncă fizică	30	9,5	9	7,8	12	9,5	9	12,1	28,808	<0,05
muncă intelectuală	92	29,2	31	27,0	34	27,0	27	36,4		
pensionar	16	5,1	2	1,7	11	8,7	3	4,1		
invalid	17	5,4	3	2,6	7	5,6	7	9,5		
student	23	7,3	8	7,0	9	7,1	6	8,1		
elev	89	28,3	36	31,3	38	30,2	15	20,3		
preșcolar	36	11,4	23	20,0	7	5,6	6	8,1		
neorganizat	12	3,8	3	2,6	8	6,3	1	1,4		
Total	315	100,0	115	100,0	126	100,0	74	100,0		

Anexa 3

Determinarea valorii diagnostice a telemetriei video-EEG în comparație cu înregistrarea video-EEG standard, tabele

Tabelul 3.8. Valoarea diagnostică a telemetriei video-EEG la pacienții din grupurile cu crize epileptice nocturne, diurne și mixte, în funcție de rezultatele real pozitive și real negative ale metodei

Rezultatele investigațiilor prin telemetrie video-EEG	Total		Grupurile de pacienți cu crize epileptice:					
	N	%	nocturne		diurne		mixte	
			N	%	N	%	N	%
real pozitive	221	70,2	91	79,1	81	64,3	49	66,2
real negative <i>a</i>	60	19,0	10	8,7	27	21,4	23	31,1
real negative <i>b</i>	34	10,8	14	12,2	18	14,3	2	2,7
Total	315	100,0	115	100,0	126	100,0	74	100,0

$\chi^2=20,688$; $p<0,001$

Tabelul 3.9. Tipul de modificări patologice ale traseului EEG interictal în funcție de rezultatele investigațiilor prin telemetrie video-EEG (real pozitive sau real negative), pacienți din grupul cu crize epileptice nocturne

Rezultatele investigațiilor prin telemetrie video-EEG	Total		Modificări calitative ale traseului EEG									
	N	%	epileptiforme tip 1		epileptiforme tip 2		CSWS		lentoare intermitentă		fără modificări EEG	
			N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
real (+)	91	79,1	77	91,7	4	80	4	100	4	66,7	2	13
real (-) <i>a</i>	10	8,7	7	8,3	1	20			1	16,7	1	6,3
real (-) <i>b</i>	14	12,2							1	16,7	13	81
Total	115	100,0	84	100,0	5	100,0	4	100,0	6	100,0	16	100,0

$$\chi^2=86,760; p<0,001$$

Tabelul 3.10. Tipul de modificări patologice ale traseului EEG interictal în funcție de rezultatele investigațiilor prin telemetrie video-EEG (real pozitive sau real negative), pacienți din lotul general

Rezultatele investigațiilor prin telemetrie video-EEG	Total		Modificări calitative ale traseului EEG									
	N	%	epileptiforme tip 1		epileptiforme tip 2		CSWS		lentoare intermitentă		fără modificări EEG	
			N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
real (+)	221	70,2	181	80,1	15	83,3	5	100,0	16	59,3	4	10,3
real (-) <i>a</i>	60	19,0	45	19,9	3	16,7			10	37,0	2	5,1
real (-) <i>b</i>	34	10,8							1	3,7	33	84,6
Total	315	100,0	226	100,0	18	100,0	5	100,0	27	100,0	39	100,0

$$\chi^2=259,351; p<0,001$$

Tabelul 3.11. Modificări ale traseului EEG în funcție de localizare și rezultatele investigațiilor prin telemetrie video-EEG (real pozitive sau real negative), pacienți din grupul cu crize epileptice nocturne

Rezultatele investigațiilor prin telemetrie video-EEG	Total		Modificări ale traseului EEG în funcție de localizare									
	N	%	generalizată		lateralizată		bilateral independentă		multifocală		fără patologie	
			N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
real (+)	91	79,1	15	93,8	48	94,1	22	78,6	4	100,0	2	12,5
real (-) <i>a</i>	10	8,7	1	6,3	2	3,9	6	21,4			1	6,3
real (-) <i>b</i>	14	12,2			1	2,0					13	81,3
Total	115	100,0	16	100,0	51	100,0	28	100,0	4	100,0	16	100,0

$$\chi^2=91,128; p<0,001$$

Tabelul 3.12. Modificări ale traseului EEG în funcție de localizare și rezultatele investigațiilor prin telemetrie video-EEG (real pozitive sau real negative), pacienți din lotul general

Rezultatele investigațiilor or prin telemetrie video-EEG	Total		Modificări ale traseului EEG în funcție de localizare									
	N	%	generalizată		lateralizată		bilateral independentă		multifocală		fără patologie	
			N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
real (+)	221	70,2	44	89,8	107	77,5	57	72,2	9	90,0	4	10,3
real (-) <i>a</i>	60	19,0	5	10,2	30	21,7	22	27,8	1	10,0	2	5,1
real (-) <i>b</i>	34	10,8			1	0,7					33	84,6
Total	315	100,0	49	100,0	138	100,0	79	100,0	10	100,0	39	100,0

$\chi^2=259,228$; $p<0,001$

Anexa 4

Caracteristica neurofiziologică a pacienților cu crize epileptice nocturne, tabele

Tabelul 4.5. Modificările EEG calitative la pacienții din grupurile de studiu cu crize epileptice nocturne, diurne și mixte, inclusiv care administrau tratament AE la momentul efectuării telemetriei video-EEG

Modificări calitative ale traseului EEG	Total		Grupurile de pacienți cu crize epileptice:						χ^2	p
	N	%	nocturne		diurne		mixte			
			N	%	N	%	N	%		
epileptiforme tip 1	226	71,7	84	73,0	78	61,9	64	86,5	24,596	<0,01
epileptiforme tip 2	18	5,7	5	4,3	8	6,3	5	6,8		
CSWS	5	1,6	4	3,5	1	0,8				
lentoare intermitentă	27	8,6	6	5,2	18	14,3	3	4,1		
fără modificări EEG	39	12,4	16	13,9	21	16,7	2	2,7		
Total	315	100,0	115	100,0	126	100,0	74	100,0		

Tabelul 4.6. Modificările EEG calitative la pacienții din grupurile de studiu cu crize epileptice nocturne, diurne și mixte, care nu administrau tratament AE la momentul efectuării telemetriei video-EEG

Modificări calitative ale traseului EEG	Total		Grupurile de pacienți cu crize epileptice:						χ^2	p
	N	%	nocturne		diurne		mixte			
			N	%	N	%	N	%		
epileptiforme tip 1	93	62,0	37	68,5	36	50,7	20	80,0	17,131	<0.01
epileptiforme tip 2	9	6,0	2	3,7	4	5,6	3	12,0		
lentoare intermitentă	11	7,3	1	1,9	10	14,1				
fără modificări EEG	37	24,7	14	25,9	21	29,6	2	8,0		
Total	150	100.0	54	100.0	71	100.0	25	100.0		

Tabelul 4.7. Modificările EEG cantitative la pacienții din grupurile de studiu care administrau tratament AE la momentul efectuării telemetriei video-EEG

Modificări cantitative ale traseului EEG	Total		Grupurile de pacienți cu crize epileptice:						χ^2	p
	N	%	nocturne		diurne		mixte			
			N	%	N	%	N	%		
continue (>90%)	7	2,2	4	3,4	3	2,4			20,85	<0,05
abundente (50-89%)	17	5,4	7	6,1	5	4,0	5	6,8		
frecvente (10-49%)	93	29,5	31	27,0	42	33,3	20	27,0		
ocasionale (1-9%)	92	29,2	27	23,5	33	26,2	32	43,2		
rare (<1%)	67	21,3	30	26,1	22	17,5	15	20,3		
fără modificări EEG	39	12,4	16	13,9	21	16,7	2	2,7		
Total	315	100,0	115	100,0	126	100,0	74	100,0		

Tabelul 4.8. Modificările EEG cantitative la pacienții din grupurile de studiu care nu administrau tratament AE la momentul efectuării telemetriei video-EEG

Modificări cantitative ale traseului EEG	Total		Grupurile de pacienți cu crize epileptice:						χ^2	p
	N	%	nocturne		diurne		mixte			
			N	%	N	%	N	%		
continue (>90%)	2	1,3			2	2,8			10,131	>0,05
abundente (50-89%)	8	5,3	3	5,6	2	2,8	3	12,0		
frecvente (10-49%)	45	30,0	17	31,5	20	28,2	8	32,0		
ocasionale (1-9%)	33	22,0	10	18,5	16	22,5	7	28,0		
rare (<1%)	25	16,7	10	18,5	10	14,1	5	20,0		
fără modificări EEG	37	24,7	14	25,9	21	29,6	2	8,0		
Total	150	100,0	54	100,0	71	100,0	25	100,0		

Tabelul 4.9. Localizarea modificărilor EEG, la pacienții din grupurile de studiu, la care a fost efectuată telemetria video-EEG și care administrau tratament AE

Modificări EEG, localizare	Total		Grupurile de pacienți cu crize epileptice:						χ^2	p
	N	%	nocturne		diurne		mixte			
			N	%	N	%	N	%		
generalizată	49	15,6	16	13,9	25	19,8	8	10,8	16,419	<0,05
lateralizată	138	43,8	51	44,3	49	38,9	38	51,4		
bilateral independentă	79	25,1	28	24,3	26	20,6	25	33,8		
multifocală	10	3,2	4	3,5	5	4,0	1	1,4		
fără modificări EEG	39	12,4	16	13,9	21	16,7	2	2,7		
Total	315	100,0	115	100,0	126	100,0	74	100,0		

Tabelul 4.10. Localizarea modificărilor EEG, la pacienții din grupurile de studiu, la care a fost efectuată telemetria video-EEG și care nu administrau tratament AE

Modificări EEG, localizare	Total		Grupurile de pacienți cu crize epileptice:						χ^2	p
	N	%	nocturne		diurne		mixte			
			N	%	N	%	N	%		
generalizată	22	14,7	5	9,3	11	15,5	6	24,0	8,471	>0,05
lateralizată	61	40,7	22	40,7	27	38,0	12	48,0		
bilateral independentă	27	18,0	11	20,4	11	15,5	5	20,0		
multifocală	3	2,0	2	3,7	1	1,4				
fără modificări EEG	37	24,7	14	25,9	21	29,6	2	8,0		
Total	150	100,0	54	100,0	71	100,0	25	100,0		

Tabelul 4.11. Modificările patologice calitative ale traseului EEG interictal în funcție de durata bolii

Modificări calitative ale traseului EEG	Total		Durata bolii până la efectuarea telemetriei video-EEG										χ^2	p
	N	%	până la 1 an		1-2 ani		2-10 ani		11-20 ani		>20 ani			
			N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		
epileptiforme tip 1	226	71,7	56	59,6	34	70,8	96	76,8	28	77,8	12	100,0	35,483	<0,01
epileptiforme tip 2	18	5,7	2	2,1	5	10,4	7	5,6	4	11,1				
CSWS	5	1,6	2	2,1	1	2,1	2	1,6						
lentoare intermitentă	27	8,6	10	10,6	2	4,2	13	10,4	2	5,6				
fără modificări	39	12,4	24	25,5	6	12,5	7	5,6	2	5,6				
Total	315	100,0	94	100,0	48	100,0	125	100,0	36	100,0	12	100,0		

Tabelul 4.12. Modificările patologice ale traseului EEG interictal în funcție de localizare și durata bolii

Modificări EEG în funcție de localizare	Total		Durata bolii										χ^2	p
	N	%	până la 1 an		1-2 ani		2-10 ani		11-20 ani		>20 ani			
			N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		
generalizată	49	15,6	9	9,6	9	18,8	19	15,2	8	22,2	4	33,3	34,416	<0,01
lateralizată	138	43,8	36	38,3	21	43,8	63	50,4	13	36,1	5	41,7		
bilateral independentă	79	25,1	20	21,3	11	22,9	32	25,6	13	36,1	3	25,0		
multifocală	10	3,2	5	5,3	1	2,1	4	3,2						
fără modificări EEG	39	12,4	24	25,5	6	12,5	7	5,6	2	5,6				
Total	315	100,0	94	100,0	48	100,0	125	100,0	36	100,0	12	100,0		

Tabelul 4.13. Caracteristica generală a modificărilor patologice calitative ale traseului EEG interictal în funcție de vârsta de admitere la telemetria video-EEG

Modificări calitative ale traseului EEG	Total		Vârsta pacientului										χ^2	p
	N	%	<=6 ani		7-12 ani		13-18 ani		19-45		>45			
			N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		
epileptiforme tip 1	226	71,7	26	66,7	39	68,4	30	68,2	99	75,0	32	74,4	35.097	<0.01
epileptiforme tip 2	18	5,7	3	7,7	6	10,5	4	9,1	5	3,8				
CSWS	5	1,6	4	10,3	1	1,8								
lentoare intermitentă	27	8,6	1	2,6	7	12,3	5	11,4	11	8,3	3	7,0		
fără modificări EEG	39	12,4	5	12,8	4	7,0	5	11,4	17	12,9	8	18,6		
Total	315	100.0	39	100.0	57	100.0	44	100.0	132	100.0	43	100.0		

Tabelul 4.14. Modificările patologice calitative ale traseului EEG interictal în funcție de sexul pacientului

Modificări calitative ale traseului EEG	Total		Sexul				χ^2	p
	N	%	masculin		feminin			
			N	%	N	%		
epileptiforme tip 1	226	71,7	107	70,4	119	73,0	7,53	>0,05
epileptiforme tip 2	18	5,7	6	3,9	12	7,4		
CSWS	5	1,6	5	3,3				
lentoare intermitentă	27	8,6	13	8,6	14	8,6		
fără modificări	39	12,4	21	13,8	18	11,0		
Total	315	100,0	152	100,0	163	100,0		

Tabelul 4.15. Analiza comparativă a pacienților în grupurile de studiu în funcție de diagnosticul de trimitere la telemetria video-EEG

Diagnostic de trimitere	Total		Grupurile de pacienți cu crize epileptice:						χ^2	p
	N	%	nocturne		diurne		mixte			
			N	%	N	%	N	%		
epilepsie	275	87,3	101	87,8	104	82,5	70	94,6	6,156	<0,05
altul	40	12,7	14	12,2	22	17,5	4	5,4		
Total	315	100,0	115	100,0	126	100,0	74	100,0		

Tabelul 4.16. Repartizarea pacienților în grupurile de studiu în funcție de dextralitate

Dextralitate	Total		Grupurile de pacienți cu crize epileptice:						χ^2	p
	N	%	nocturne		diurne		mixte			
			N	%	N	%	N	%		
dreptaci	281	89,2	103	89,6	112	88,9	66	89,2	0,029	>0,05
stângaci	34	10,8	12	10,4	14	11,1	8	10,8		
Total	315	100,0	115	100,0	126	100,0	74	100,0		

Tabelul 4.17. Repartizarea pacienților în grupurile de studiu în funcție de circumstanțele dezvoltării crizei epileptice (provocată sau neprovocată)

Circumstanțele dezvoltării crizei epileptice	Total		Grupurile de pacienți cu crize epileptice:						χ^2	p
	N	%	nocturne		diurne		mixte			
			N	%	N	%	N	%		
neprovocată	296	94,0	112	97,4	111	88,1	73	98,6	12,905	<0,01
altele	19	6,0	3	2,6	15	11,9	1	1,4		
Total	315	100,0	115	100,0	126	100,0	74	100,0		

Tabelul 4.18. Caracteristica generală a pacienților din grupurile de studiu în funcție de tipul crizelor epileptice suportate

Tipul crizei epileptice	Total		Grupurile de pacienți cu crize epileptice:						χ^2	p
	N	%	nocturne		diurne		mixte			
			N	%	N	%	N	%		
focală	234	74,3	68	59,1	103	81,7	63	85,1	22,059	<0,001
generalizată	81	25,7	47	40,9	23	18,3	11	14,9		
Total	315	100.0	115	100.0	126	100.0	74	100.0		

Tabelul 4.19. Caracteristica generală a pacienților din grupurile de studiu în funcție de tipul crizelor epileptice suportate (telemetria video-EEG efectuată până la administrarea tratamentului AE)

Tipul crizei epileptice	Total		Grupurile de pacienți cu crize epileptice:						χ^2	p
	N	%	nocturne		diurne		mixte			
			N	%	N	%	N	%		
focală	118	78,7	36	66,7	62	87,3	20	80,0	7,831	<0,05
generalizată	32	21,3	18	33,3	9	12,7	5	20,0		
Total	150	100,0	54	100,0	71	100,0	25	100,0		

Tabelul 4.20. Caracteristica generală a pacienților din grupurile de studiu în funcție de frecvența crizelor până la efectuarea telemetriei video-EEG, inclusiv pacienții care administrau tratament AE

Frecvența crizelor epileptice	Total		Grupurile de pacienți cu crize epileptice:						χ^2	p
	N	%	nocturne		diurne		mixte			
			N	%	N	%	N	%		
o criză/6 luni-o criză/an	124	39,4	42	36,5	57	45,2	25	33,8	5,719	>0,05
o criză/săpt-o criză/6luni	149	47,3	57	49,6	51	40,5	41	55,4		
o criză/zi-o criză/săpt	31	9,8	13	11,3	13	10,3	5	6,8		
>o criză/zi	11	3,5	3	2,6	5	4,0	3	4,1		
Total	315	100,0	115	100,0	126	100,0	74	100,0		

Tabelul 4.21. Caracteristica generală a pacienților din grupurile de studiu în funcție de frecvența crizelor epileptice până la efectuarea telemetriei video-EEG, și care la momentul efectuării investigației nu administrau MAE

Frecvența crizelor epileptice	Total		Grupurile de pacienți cu crize epileptice:						χ^2	p
	N	%	nocturne		diurne		mixte			
			N	%	N	%	N	%		
o criză/6 luni-o criză/an	59	39,3	18	33,3	34	47,9	7	28,0	6,2	>0,05
o criză/săpt-o criză/6luni	68	45,3	27	50,0	26	36,6	15	60,0		
o criză/zi-o criză/săpt	19	12,7	8	14,8	9	12,7	2	8,0		
>o criză/zi	4	2,7	1	1,9	2	2,8	1	4,0		
Total	150	100,0	54	100,0	71	100,0	25	100,0		

Tabelul 4.22. Analiza comparativă a vârstei de debut a crizelor epileptice la pacienții din grupurile de studiu

Vârsta apariției primei crize epileptice	Total		Grupurile de pacienți cu crize epileptice:						χ^2	p
	N	%	nocturne		diurne		mixte			
			N	%	N	%	N	%		
până la 6 ani	90	28,6	41	35,7	29	23,0	20	27,0	18,159	>0,05
7-12 ani	71	22,5	33	28,7	27	21,4	11	14,9		
13-18 ani	48	15,2	14	12,2	20	15,9	14	18,9		
19-25 ani	28	8,9	8	7,0	14	11,1	6	8,1		
25-45 ani	42	13,3	11	9,6	16	12,7	15	20,3		
>45 ani	36	11,4	8	7,0	20	15,9	8	10,8		
Total	315	100,0	115	100,0	126	100,0	74	100,0		

Tabelul 4.23. Caracteristica generală a pacienților din grupurile de studiu în funcție de vârsta la care s-au adresat după ajutor medical și au fost admiși la telemetria video-EEG

Vârsta pacienților la adresare, în ani	Total		Grupurile de pacienți cu crize epileptice:						χ^2	p
	N	%	nocturne		diurne		mixte			
			N	%	N	%	N	%		
<=6	39	12,4	23	20,0	10	7,9	6	8,1	25,996	<0,01
7-12	57	18,1	29	25,2	22	17,5	6	8,1		
13-18	44	14,0	12	10,4	21	16,7	11	14,9		
19-45	132	41,9	42	36,5	50	39,7	40	54,1		
>45	43	13,7	9	7,8	23	18,3	11	14,9		
Total	315	100,0	115	100,0	126	100,0	74	100,0		

Tabelul 4.24. Caracteristica generală a pacienților din grupurile de studiu în funcție de posibili factori etiologici și de risc

Posibilii factori etiologici și de risc	Total		Grupurile de pacienți cu crize epileptice:						χ^2	p
	N	%	nocturne		diurne		mixte			
			N	%	N	%	N	%		
cu antecedente	184	58,4	68	59,1	73	57,9	43	58,1	0,039	>0,05
fără antecedente	131	41,6	47	40,9	53	42,1	31	41,9		
Total	315	100,0	115	100,0	126	100,0	74	100,0		

Tabelul 4.25. Caracteristica generală a pacienților din grupurile de studiu în funcție de înregistrarea crizelor epileptice

Crize înregistrate	Total		Grupurile de pacienți cu crize epileptice:						χ^2	p
	N	%	nocturne		diurne		mixte			
			N	%	N	%	N	%		
pacienți la care nu au fost înregistrate crize epileptice	269	85,4	96	83,5	114	90,5	59	79,7	4,852	>0,05
pacienți la care au fost înregistrate crize epileptice	46	14,6	19	16,5	12	9,5	15	20,3		
Total	315	100,0	115	100,0	126	100,0	74	100,0		

Anexa 5

Caracteristica neuroimagistică a pacienților cu crize epileptice nocturne, reprezentată în tabele

Tabelul 5.6. Modificări neuroimagistice (RMN 3 și 1,5T) la pacienții din grupurile de studiu, cu crize epileptice nocturne, diurne și mixte (absența și prezența modificărilor structurale)

Date neuro- imagistice	Total		Grupurile de pacienți cu crize epileptice:						χ^2	p
	N	%	nocturne		diurne		mixte			
			N	%	N	%	N	%		
RMN -	208	66,0	78	67,8	88	69,8	42	56,8	3,818	>0,05
RMN+	107	34,0	37	32,2	38	30,2	32	43,2		
Total	315	100,0	115	100,0	126	100,0	74	100,0		

Tabelul 5.7. Rata modificărilor structurale determinate cu ajutorul RMN cerebrale 3 și 1,5T în funcție de vârsta de debut

Date neuro-imagistice	Total		Vârsta apariției primei crize epileptice													
	N	%	până la 1an		1-6 ani		7-12 ani		13-18 ani		19-25 ani		25-45 ani		>45 ani	
			N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
RMN -	208	66,0	15	71,4	50	72,5	51	71,8	32	66,7	16	57,1	23	54,8	21	58,3
RMN+	107	34,0	6	28,6	19	27,5	20	28,2	16	33,3	12	42,9	19	45,2	15	41,7
Total	315	100,0	21	100,0	69	100,0	71	100,0	48	100,0	28	100,0	42	100,0	36	100,0

$\chi^2=6,934$; $p>0,05$

Tabelul 5.8. Rata modificărilor structurale determinate cu ajutorul RMN cerebrale 3 și 1,5T în funcție de frecvența crizelor epileptice suportate

Date neuro- imagistice	Total		Frecventa crizelor epileptice											
	N	%	o criză/an		o criză/6 luni		o criză/lună		o criză/săpt		o criză/zi		>o criză/zi	
			N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
RMN -	208	66,0	48	68,6	38	70,4	52	61,9	35	53,8	25	80,6	10	90,9
RMN+	107	34,0	22	31,4	16	29,6	32	38,1	30	46,2	6	19,4	1	9,1
Total	315	100,0	70	100,0	54	100,0	84	100,0	65	100,0	31	100,0	11	100,0

$\chi^2=11,582$; $p<0,05$

Tabelul 5.9. Rata modificărilor structurale determinate cu ajutorul RMN cerebrale 3 și 1,5T în funcție de rezultatele real pozitive sau real negative ale telemetriei video-EEG

Date neuro- imagistice	Total		Rezultate video-EEG standard/telemetrie video-EEG						χ^2	p
			real (+)		real (-) a		real (-) b			
	N	%	N	%	N	%				
							N	%		
RMN -	208	66,0	148	67,0	31	51,7	29	85,3	11,231	<0,01
RMN+	107	34,0	73	33,0	29	48,3	5	14,7		
Total	315	100,0	221	100,0	60	100,0	34	100,0		

Tabelul 5.10. Rata modificărilor structurale determinate cu ajutorul RMN cerebrale 3 și 1,5T în funcție de tipul crizei epileptice

Date neuro- imagistice	Total		Tipul crizei epileptice						χ^2	p
	N	%	focală		generalizată		hipermotorie			
			N	%	N	%	N	%		
RMN -	208	66,0	144	63,4	57	70,4	7	100,0	4,963	>0,05
RMN +	107	34,0	83	36,6	24	29,6				
Total	315	100,0	227	100,0	81	100,0	7	100,0		

Acte privind implementarea în practică, certificate de inovare și drept de autor



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



APROB

Director IMSP IMU

Dr. hab șt. med., prof. univ.,

M. CIOCANU

ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea propunerii de implementare:** "IMPLEMENTAREA METODEI DE TELEMETRIE VIDEO-EEG ÎN EVALUAREA PACIENȚILOR CU DEREGLĂRI DE CONȘTIENȚĂ ȘI EPILEPSIE".
2. **De cine a fost propusă:** GROPPA Stanislav, academician al AȘM, dr.hab șt.med., prof.univ.; CHIOSA Vitalie, cercetător științific; ZOTA Ereimei, conferențiar universitar, dr.șt.med.
3. **Unde a fost implementată:** departament clinic neurologie, STROKE și epileptologie.
4. **Anul implementării:** 2018.
5. **Rezultatele folosiri metodei:** telemetria video-EEG este utilizată în diagnosticul pacienților cu stări paroxismale pentru cu stabilirea corectă a diagnosticului și inițierea unui tratament adecvat. Metoda este adresată medicilor neurofiziologi, neurologi, epileptologi și este utilizată în practică în IMSP IMU.
6. **Eficacitatea implementării:** ca rezultat a aplicării metodei de telemetrie video-EEG se evidențiază o reducere a perioadei de la adresarea pacientului până la stabilirea corectă a diagnosticului.

Persoana responsabilă de implementare,

Șef departament clinic neurologie, STROKE și epileptologie

MANEA Diana



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



APROB

Director IMSP IMU

Dr. hab șt. med., prof. univ.,

M. CIOCANU

ACT DE IMPLEMENTARE

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

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

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

4. Anul implementării: 2018.

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

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

Persoana responsabilă de implementare,

Șef departament clinic neurologie, STROKE și epileptologie

MANEA Diana



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



APROB

Director IMSP IMU

Dr. hab șt. med., prof. univ.,

M. CIOCANU M. CIOCANU

ACT DE IMPLEMENTARE

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

Persoana responsabilă de implementare,

Șef departament clinic neurologie, STROKE și epileptologie

MANEA Diana MANEA Diana



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



APROB

Director IMSP IMU

Dr. hab șt. med., prof. univ.,

M. CIOCANU
M. CIOCANU

ACT DE IMPLEMENTARE

1. Denumirea propunerii de implementare: **"FIȘA DE EVALUARE A PACIENTULUI CU DIAGNOSTICUL PRESUPUS DE EPILEPSIE CU CRIZE EPILEPTICE NOCTURNE"**.

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

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

4. Anul implementării: 2018.

5. Rezultatele folosiri metodei: În rezultatul implementării fișei de evaluare a pacientului a fost determinată strategia de cercetare clinico-instrumentală a pacientului cu diagnosticul presupus de epilepsie cu crize epileptice nocturne.

Metoda este adresată medicilor neurofiziologi, neurologi, epileptologi, neurochirurghi și este utilizată în practică în IMSP IMU.

6. Eficacitatea implementării: Fișa de evaluare a pacientului cu crize epileptice nocturne permite de a stabili un diagnostic corect și de a aprecia strategia ulterioară de tratament.

Persoana responsabilă de implementare,

Șef departament clinic neurologie, STROKE și epileptologie

MANEA Diana



Republica Moldova
Ministerul Sănătății,
Muncii și Protecției Sociale

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5662

Pentru inovația cu titlul
**Implementarea metodei de telemetrie video-
EEG în evaluarea pacienților cu dereglări de
conștiență și epilepsie**

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

Se recunoaște calitatea de autor(i)
**GROPPA Stanislav, CHIOSA Vitalie,
ZOTA Eremei**

Data eliberării **08 octombrie 2018**

L.Ș.



(Semnătura autorizată)



Republica Moldova
Ministerul Sănătății,
Muncii și Protecției Sociale

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5664

Pentru inovația cu titlul

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

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

Se recunoaște calitatea de autor(i)

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

Data eliberării 08 octombrie 2018

L.Ș.



(Semnătura autorizată)





Republica Moldova
Ministerul Sănătății,
Muncii și Protecției Sociale

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5663

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

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

Se recunoaște calitatea de autor(i)
**GROPPA Stanislav, CHIOSA Vitalie,
CIOLAC Dumitru, VATAMAN Anatolie**

Data eliberării **08 octombrie 2018**

L.Ș.



(Semnătura autorizată)





Republica Moldova
Ministerul Sănătății,
Muncii și Protecției Sociale

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5667

Pentru inovația cu titlul

**Fișa de evaluare a pacientului cu diagnosticul
presupus de epilepsie cu crize
enilentice nocturne**

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

Se recunoaște calitatea de autor(i)
CHIOSA Vitalie ,GROPPA Stanislav

Data eliberării **10 octombrie 2018**

L.Ș.



(Semnătură autorizată)





REPUBLICA MOLDOVA

Agenția de Stat pentru
Proprietatea Intelectuală

CERTIFICAT

DE ÎNREGISTRARE A OBIECTELOR DREPTULUI DE AUTOR ȘI DREPTURILOR CONEXE

SERIA OȘ NR. 6220

DIN 28.11.2018

Eliberat în temeiul Legii nr.139/2010 privind dreptul de autor
și drepturile conexe, obiectul de pe verso a fost înregistrat în Registrul
de Stat al obiectelor protejate de dreptul de autor și drepturile conexe



Director General

[Signature]

CHIȘINĂU

Seria: OȘ (operă științifică)

Numărul de înregistrare: 6220

Data înregistrării: 14.11.2018

Numărul cererii: 975

Denumirea obiectului: „FIȘA DE EVALUARE A PACIENTULUI CU
DIAGNOSTICUL PRESUPUS DE EPILEPSIE
CU CRIZE EPILEPTICE NOCTURNE”

Autori:

Chiosa Vitalie **IDNP:** 2001001022451

Groppa Stanislav **IDNP:** 0962102893536

Titularii drepturilor patrimoniale:

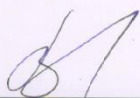
Instituția Medico-Sanitară Publică "INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ"

IDNO: 1003600152606

Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae
Testemițanu" din Republica Moldova

IDNO: 1007600000794

L.S.



Sef Directie Drept de Autor



DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

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

Numele, prenumele

Chiosa Vitalie

Semnătura

Data

CURRICULUM VITAE

Numele/Prenumele Chiosa Vitalie
Data și locul nașterii 23.07.1973, Orhei, Republica Moldova
Cetățenia Republica Moldova



Studii:

IP USMF "Nicolae Testemițanu" – 1992-1998, – studii la facultatea Medicină Generală, specializarea medic de profil general
IP USMF "Nicolae Testemițanu" – 1998-2001 – studii de rezidențiat, specializarea Medicină de Familie
IP USMF "Nicolae Testemițanu" – 2007-2009 – studii de secundariat clinic, specializarea neurofiziologie clinică
Clinica Universitară din Geneva – 2009-2010 – training în neurofiziologie clinică

Activitatea profesională:

2003-2009 – IMSP CNȘPMU, medic de urgență
2007-până în prezent – cercetător științific, Laboratorul Neurobiologie și Genetică Medicală, IP USMF "Nicolae Testemițanu"
2009-până în prezent – asistent universitar, catedra neurologie nr. 2, USMF "Nicolae Testemițanu"

Participări la foruri științifice locale, naționale, internaționale:

- Al X-lea Forum Internațional de Epileptologie "Epilepsia și stările paroxistice", 2019, 18-20 aprilie, Soci, Rusia
- Al IX-lea Forum Internațional de Epileptologie "Epilepsia și stările paroxistice", 2018, 26-27 octombrie, Rostov-pe-Don, Rusia
- Al IV-lea Congres Național de Radiologie și Imagistică Medicală din Republica Moldova, 2018, Mai, 31-iunie, 2; Chișinău, Moldova
- Al VII-lea Congres Medical Internațional pentru studenți și medici tineri MedEspera, 2018, 3-5 mai, Chișinău, Moldova
- Al VI-lea Congres de Neurologie din Republica Moldova. 2017, 2-5 octombrie; Chișinău, Moldova
- Conferința XXIV a Ligii de Combatere a Epilepsiei din România, 2016, noiembrie, 17-19, București, Romania
- Al VI-lea Forum Internațional de Epileptologie "Epilepsia și stările paroxistice", 2015, 2-3 octombrie, Soci, Rusia;
- Al V-lea Congres de Neurologie din Republica Moldova. Al XIV Symposium de Neurologie și Neurochirurgie Chișinău-Iași. 2015, octombrie 1-3, Chișinău, Moldova
- Congresul XI European în Epileptologie, 2014, 29 iunie-3 iulie, Stockholm, Suedia

- Al IV-lea Forum Internațional de Epileptologie "Epilepsia și stările paroxistice", 2013, 17-18 octombrie, Minsk, Belarus
- A XIX-a Sesiune a Zilelor Balcanice de Medicină și al II-lea Congres al Medicinii de Urgență din Republica Moldova, 2013, 22-24 septembrie, Chișinău, Moldova
- Forumul European de Cercetare în Epilepsie, 2013, Mai, 25-27, Dublin, Irlanda
- Conferința II Internațională "Epilepsia și stările paroxistice", 2010, Octombrie, 2-3, Yalta, Ucraina

Cursuri educaționale

- Al IX-lea Curs Avansat ILAE în Chirurgia Epilepsiei EPODES, 2019, 21-25 ianuarie, Brno, Cehia
- Al IV-a Curs Est-European de Epilepsie, 2018, 13-15 iunie, Cernihiv, Ucraina
- Cursul de Predare Regional EAN, 2017, 27-29 aprilie, Odesa, Ucraina
- Al III-lea Curs de Vară Est-European privind Epilepsia: "Abordarea comprehensivă al medicamentelor epileptice rezistente", 2017, iulie 05-08, Borovets, Bulgaria
- Curs Internațional Avansat: Explorarea Creierului și Chirurgia Epileptică, 2016, 10-22 iulie, San Servolo (Veneția), Italia
- Al II-a Curs Est-European de Epilepsie, 2016, 15-17 iunie, Cheile Gradiștei, România
- Instruire în Neurofiziologia Clinică, 2015, 15 octombrie-1 noiembrie, Mainz, Germania
- Al 5-a Curs European de Predare în Neuroreabilitare și al 14-lea Congres al Societății Europene în Neurofarmacologia Clinică, 2015, 1-5 iunie; Cluj Napoca, România
- Curs de Predare privind Tulburările de Mișcare, 2014, 28-29 noiembrie, Chișinău, Moldova
- Primul Curs Est-European de Epilepsie, 2014, 11-13 iunie, Cheile Gradiștei, România
- Curs Educațional: RMN în Epilepsie, 2014, 23-26 martie, Chișinău, Moldova
- Curs de Predare privind Moartea Cerebrală, 2014, 13-15 ianuarie, Tours, Franța

Lucrări științifice:

Au fost publicate 37 de lucrări științifice (inclusiv 3 capitole în monografie, 3 articole cu factor de impact). Au fost autorizate 4 certificate de inovație, 4 acte de implementare și un brevet de invenție.

• Limbile cunoscute:

româna – C2, rusa – C2, engleza – C1, franceza – B2

Date de contact:

Republica Moldova, MD 2072, USMF "Nicolae Testemițanu", bd Stefan cel Mare și Sfânt 165, telefon de serviciu: +373 22 205326; GSM.069770111

e-mail: vitalie.chiosa@usmf.md