



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

REZUMATUL RAPORTULUI ȘTIINȚIFIC FINAL pentru anii 2020-2023

20.80009.8007.40

„Integrarea mecanismelor epileptogenezei cu scopul creării rețelei de diagnostic și tratament multimodal a epilepsiei”

Programul de Stat

Conducător de proiect Groppa Stanislav

Rezultatele obținute în cadrul proiectului vizează direcțiile esențiale de cercetare în domeniul epilepsiei farmacorezistente și statusului epileptic la adulți și copii. Prin unificarea multidimensională a aspectelor clinice și instrumentale a fost elaborat un tipar fundamental de abordare a epilepsiei și a statusului epileptic pentru a genera răspunsuri exhaustive la provocările stringente în acest domeniu.

Prin cartografierea elementelor neurale a rețelelor epileptice au fost identificați biomarkerii plauzibili pentru a prezice generarea circadiană a crizelor. Prin studierea manifestărilor semiologice și electroencefalografice a crizelor mioclonice a fost posibilă descrierea unui polimorfism heterogen a acestui tip de crize epileptice. Totodată a fost demonstrat organizarea modulară și proprietățile dinamice a rețelelor cerebrale în perioada preictală la pacienții cu epilepsie mioclonică, anume reducerea flexibilității rețelelor fronto-parietale cu creșterea simultană a controlabilității imediat înainte de descărcările ictale. Prin aplicarea metodelor performante a fost descifrat preliminar profilul genetic al pacienților cu epilepsie genetică a familiilor din Republica Moldova. Prin utilizarea tehnicilor de procesare avansată a fost demonstrat că acestea cresc rata detectării leziunilor epileptogene omise prin analiza vizuală convențională a imaginilor prin rezonanță magnetică a pacienților incluși în Registrul Național de Neuroimagică. Prin evaluarea tulburărilor cognitiv-comportamentale și a traumatismului psihic au fost trasate principiile de diagnostic și tratament psihoterapeutic. Analizând domeniile cognitive a fost descris profilul neuropsihologic al pacienților cu epilepsie, caracterizat prin gândire încetinită, scăderea memoriei verbale și vizuale, dificultăți de identificare a cuvintelor, reducerea atenției, capacității de concentrare și a vitezei de reacție. Abordarea domeniilor afective a pacienților cu epilepsie a fost focusată pe evaluarea, intervenția și suportul medicamentos și psihoterapeutic, ce s-a soldat cu îmbunătățirea calității vieții pacienților cu epilepsie și cu optimizarea relațiilor și comunicării în cadrul familiei și societății. A fost elaborat și implementat protocolul de stimulare magnetică transcraniană de frecvență înaltă theta burst și înregistrare electroencefalografică de densitate



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

înaltă sincronă la pacienții cu epilepsie generalizată, epilepsie farmacorezistentă și status epileptic. Implementarea monitorizării prin video-electroencefalografie a pacienților critici cu tulburări de conștiință posedă un rol primordial în managementul acestor pacienți, deoarece permite identificarea precoce a statusului epileptic la adulți și copii. Un status epileptic de novo cât și statusul epileptic non-convulsiv au fost stabiliți drept predictorii unui status epileptic refractar. Rezultatele obținute în populația pediatrică au demonstrat că statusul epileptic la copii este frecvent întâlnit, fiind determinat de o multitudine de cauze, cele mai frecvente fiind convulsiile febrile complexe, care apar în urma infecțiilor respiratorii virale acute, a infecțiilor exantematoase, iar în anul 2021 frecvent au fost asociate cu infecția COVID-19. Etiologiile au variat în funcție de vârstă, cu toate acestea, mai mult de 80% dintre copiii sub vârsta de doi ani au avut o etiologie simptomatică febrilă, în timp ce la copiii mai mari a predominat etiologia criptogenă sau simptomatică la distanță. Au fost elaborate criteriile predictive a riscului de apariție a epilepsiei la copii cu status epileptic, precum și algoritmul de diagnostic și recomandări de a reduce riscul de epilepsie post-status epileptic în funcție de vârsta copilului și tipul statusului epileptic. Au fost elaborate recomandări pentru toate nivelele de asistență medicală în scopul reducerii morbidității și mortalității copiilor prin status epileptic și epilepsii farmacorezistente. Astfel, identificarea bazelor molecular-genetice, rețelelor epileptice, semiologiei circadiene, fenotipului psihoafectiv, stărilor paroxismale critice, factorilor de risc ai statusului epileptic reprezintă pilonii în stabilirea temeinică a unei abordări terapeutice moderne și personalizate a epilepsiei farmacorezistente.

The results obtained within the project address the essential research directions in the field of drug-resistant epilepsy and status epilepticus in adults and children. Through the multidimensional unification of clinical and instrumental aspects, a fundamental approach to epilepsy and status epilepticus was developed to generate exhaustive responses to the pressing challenges in this field.

By mapping the neural elements of epileptic networks, plausible biomarkers have been identified to predict the circadian generation of seizures. By studying the semiological and electroencephalographic manifestations of myoclonic seizures, it was possible to describe a heterogeneous polymorphism of this type of epileptic seizures. At the same time, we demonstrated the modular organization and dynamic properties of brain networks in the preictal period in patients with myoclonic epilepsy, namely the reduction of flexibility of fronto-parietal networks with the simultaneous increase of controllability immediately before ictal discharges. Through the application of high-performance methods, the genetic profile of patients with



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

genetic epilepsy of families from the Republic of Moldova was deciphered. Through the use of advanced processing techniques we have demonstrated that they increase the detection rate of epileptogenic lesions missed by conventional visual analysis of magnetic resonance images of patients included in the National Neuroimaging Registry. Through the assessment of cognitive-behavioral disorders and psychological trauma, the principles of diagnosis and psychotherapeutic treatment were drawn. Analyzing the cognitive domains, the neuropsychological profile of patients with epilepsy was described, characterized by slow thinking, decreased verbal and visual memory, difficulty identifying words, reduced attention, ability to concentrate and reaction speed. The approach to the affective domains of patients with epilepsy was focused on evaluation, intervention and medicinal and psychotherapeutic support, which resulted in the improvement of the quality of life of patients with epilepsy and the optimization of relationships and communication within the family and society. The protocol of high-frequency theta burst transcranial magnetic stimulation and synchronous high-density electroencephalographic recording in patients with generalized epilepsy, drug-resistant epilepsy and status epilepticus was developed and implemented. The implementation of video-electroencephalography monitoring of critical patients with disorders of consciousness has a primary role in the management of these patients, as it allows the early identification of status epilepticus in adults and children. Both de novo status epilepticus and non-convulsive status epilepticus have been established as predictors of refractory status epilepticus. The results obtained in the pediatric population demonstrated that status epilepticus in children is frequently encountered, being determined by a multitude of causes, the most frequent being complex febrile convulsions, which occur following acute viral respiratory infections, exanthematous infections, and in 2021 frequently have been associated with COVID-19 infection. Aetiologies varied by age, however, more than 80% of children under two years of age had a febrile symptomatic etiology, whereas cryptogenic or remote symptomatic etiology predominated in older children. The predictive criteria of the risk of epilepsy in children with status epilepticus were developed, as well as the diagnostic algorithm and recommendations to reduce the risk of post-status epileptic epilepsy depending on the age of the child and the type of status epilepticus. Recommendations were developed for all levels of medical assistance in order to reduce the morbidity and mortality of children due to status epilepticus and drug-resistant epilepsies. Thus, the identification of the molecular-genetic bases, epileptic networks, circadian semiology, psychoaffective phenotype, critical paroxysmal states, risk factors of status epilepticus represent the pillars in the fundamental establishment of a modern and personalized therapeutic approach to drug-resistant epilepsy.