

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

“CAROL DAVILA”

BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL MEDICINĂ



REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**Importanța stimulării nervului vag în conduita
terapeutică din epilepsia farmaco-rezistentă**

Coordonator științific:

Acad. Prof. Univ. Dr. Alexandru Vlad Ciurea

Doctorand:

Dr. Urian Flavius Iuliu

BUCUREȘTI

-2025-

Cuprins

I. PARTEA GENERALĂ	5
1. Fundamentele epilepsiei farmaco-rezistente – de la diagnostic la tratament.....	5
1.1 Definiții și concepte	6
1.2 Scorul 5-SENSE.....	7
2 Modele de neurostimulator și indicațiile acestora	8
2.1. Indicațiile VNS în epilepsia farmaco-rezistentă	9
2.2 Tehnica chirurgicală	9
2.3 Alte metode de stimulare vagală	9
2.4 Perspectivele viitoare ale VNS	9
II. PARTEA SPECIALĂ	10
3. Ipoteza de lucru și obiectivele studiului.....	10
3.1 Obiectivele generale	10
3.2 Obiectivele secundare	10
4. Metodologia generală a cercetării	11
5. Scorul 5-SENSE	13
5.1. Introducere	13
5.2. Ipoteza de lucru	14
5.3. Metodologie.....	14
5.4. Rezultate.....	14
5.5. Discuții.....	15
5.6 Concluzii.....	16
6. Scorul IRES	17
6.1. Introducere	17
6.2. Ipoteza de lucru	17
6.3. Metodologie.....	18
6.4. Rezultate.....	18
6.5. Discuții.....	25
6.6. Concluzii.....	25
7. Evaluarea eficacității stimulării nervului vag în raport cu crize epileptice „minore” și „majore”	26
7.1. Introducere	26
7.2. Ipoteza de lucru	26
7.3. Metodologie.....	27

7.4. Rezultate.....	27
7.5. Discuție	28
7.6. Concluzii.....	28
8. Concluzii generale și contribuții personale	28
BIBLIOGRAFIE.....	30

INTRODUCERE

Cercetarea explorează modalități inovatoare de optimizare a terapiei prin stimulare a nervului vag (VNS) în epilepsia farmacorezistentă, punând accent pe dezvoltarea scorurilor IRES și 5-SENSE pentru stratificarea pacienților și monitorizarea eficienței tratamentului. Scorul IRES, validat în acest studiu, oferă o evaluare detaliată a răspunsului terapeutic, integrând reducerea frecvenței, intensității și duratei crizelor, alături de îmbunătățirea calității vieții. Rezultatele au demonstrat că valori mai mari ale scorului IRES sunt corelate cu îmbunătățiri clinice semnificative, transformând acest instrument într-un ghid esențial pentru monitorizarea longitudinală a pacienților.

Complementar, scorul 5-SENSE, inițial utilizat pentru ghidarea SEEG, a fost adaptat pentru a prezice răspunsul la VNS, bazându-se pe variabile precum prezența leziunilor structurale, activitatea EEG bilaterală și semiologia localizatoare. Pacienții cu scoruri scăzute au prezentat o reducere semnificativă a frecvenței crizelor, în timp ce cei cu scoruri ridicate au beneficiat mai puțin de terapie, sugerând utilitatea acestui scor în selectarea candidaților pentru VNS sau intervenții alternative.

Analiza diferențelor dintre tipurile de crize a evidențiat o eficiență mai mare a VNS în cazul crizelor majore, cum ar fi cele tonico-clonice, comparativ cu crizele minore, subliniind importanța personalizării tratamentului în funcție de semiologia acestora. Integrarea scorurilor IRES și 5-SENSE contribuie la o selecție mai precisă a pacienților și la optimizarea intervențiilor, transformând VNS într-o soluție terapeutică de primă alegere pentru epilepsia farmacorezistentă și deschizând calea spre o medicină personalizată.

I. Partea generală

1. Fundamentele epilepsiei farmaco-rezistente – de la diagnostic la tratament

Epilepsia este o tulburare neurologică cronică care afectează peste 70 de milioane de persoane la nivel mondial. În pofida disponibilității a peste 20 de medicamente antiepileptice (MAE) pentru tratamentul simptomatic al crizelor epileptice, aproximativ o treime dintre pacienții cu epilepsie au crize refractare la farmacoterapie [1].

Pacienții cu Epilepsie Rezistentă la Medicamente întâmpină provocări semnificative, inclusiv un risc crescut de deces prematur, leziuni, și probleme psihosociale, necesitând dezvoltarea unor terapii mai eficiente. Înțelegerea mecanismelor epilepsiei și dezvoltarea de modele experimentale sunt esențiale pentru progresul în acest domeniu. Eforturile recente au condus la identificarea de noi terapii promițătoare, inclusiv medicamente specifice etiologiei și abordări terapeutice cu ținte multiple [2].

Printre opțiunile de tratament non-farmacologic se numără stimularea nervului vag (VNS), stimularea profundă cerebrală și stimularea corticală, care oferă alternative valoroase pentru îmbunătățirea controlului crizelor epileptice [3].

În special, VNS, implicând aplicarea impulsurilor electrice la nervul vag printr-un dispozitiv implantabil, a demonstrat beneficii în reducerea frecvenței și intensității crizelor la pacienții cu epilepsie refractară la medicamente [4].

De asemenea, chirurgia epilepsiei poate oferi libertate de crize pe termen lung în cazurile selecționate de epilepsie focală rezistentă la medicamente [2,5].

Evaluarea pacienților în centre terțiare de epilepsie este crucială pentru discutarea eligibilității lor pentru aceste terapii inovatoare. Pe lângă controlul crizelor, este importantă abordarea impactului psihologic și a integrării sociale prin îngrijiri comprehensive, pentru a îmbunătăți calitatea vieții pacienților cu epilepsie farmaco-rezistentă [6].

1.1 Definiții și concepte

Epilepsia rezistentă la tratament (ERT) este definită prin eșecul consecutiv al două medicamente antiepileptice administrate corect, indiferent de tipul acestora, conform observațiilor și standardelor clinice [7][8]. În ciuda progreselor tehnologice și a noilor medicamente, 20-30% dintre pacienți rămân refractari la tratament [9]. Definiția ILAE („Kwan et al., 2010”) consideră un pacient farmaco-refractor dacă, după 2 ani, nu menține libertatea de crize în urma utilizării a două scheme de medicamente tolerate și adecvate [10]. Alte definiții, precum cea a lui „Camfield și Camfield” [11], subliniază persistența crizelor frecvente în ciuda tratamentelor multiple. Un studiu canadian a identificat eșecul răspunsului la primul medicament ca un factor de risc pentru ERT [10][12].

1.1.1 Evaluarea pacienților cu epilepsie refractară la tratament medicamentos

Evaluarea pacienților cu epilepsie farmaco-rezistentă implică o abordare multidisciplinară, incluzând anamneză detaliată, examinare clinică, investigații imagistice structurale și funcționale, monitorizare video-EEG și teste neuropsihologice. Aceste etape sunt esențiale pentru localizarea zonei epileptogene și pentru determinarea eligibilității pentru chirurgie [13].

1.1.2 Anamneza și examenul clinic

Anamneza trebuie să includă detalii despre istoricul crizelor, tipurile și frecvența acestora, factori declanșatori, răspunsul la tratamente și istoricul medical al pacientului și familiei [14-18]. Examenul clinic trebuie să evalueze funcțiile neurologice, cognitive și psihosociale, utilizând instrumente precum MMSE și MoCA pentru disfuncții cognitive și QOLIE-31 pentru calitatea vieții [14][19-22].

Documentarea episoadelor paroxistice prin jurnale ale crizelor și înregistrări video este esențială pentru clasificarea și evaluarea acestora. Impactul asupra funcționării sociale și profesionale, capacitatea de a conduce și necesitățile de sprijin psiho-social completează procesul de evaluare [14][23][24]

Epilepsiile pot fi focale, generalizate, mixte sau necunoscute. Etiologia epilepsiei poate fi structurală, genetică, infecțioasă, metabolică, imună sau de necunoscută[25,26]

1.1.3 EEG și Video-EEG

Un studiu din 2022 al lui Zorgör et al. a demonstrat superioritatea video-EEG față de EEG de rutină, cu o rată de detecție de 52% pentru descărcările epileptiforme, comparativ cu 21% prin EEG simplu ($p < 0.001$) [25]. Video-EEG este mai eficient în identificarea descărcărilor epileptiforme focale și generalizate, în special în timpul somnului, susținându-i statutul de standard de aur în diagnosticarea epilepsiei [25,26]. Utilizarea sa previne gestionarea inadecvată a pacienților și este indicată pentru diagnosticul diferențial al crizelor, clasificarea sindroamelor electroclinice, evaluarea prechirurgicală și cuantificarea crizelor [27]. Centrul Național pentru Evaluarea Pre-chirurgicală a Epilepsiei, înființat de dr. Ioana Mîndruță, a introdus această tehnologie în România.

1.1.4 Explorări imagistice actuale

Tomografia computerizată (CT) și RM clasice sunt utilizate pentru diagnosticul structural, dar multe substraturi patologice rămân nedetectabile [28]. Tehnologii avansate precum PET-CT, SPECT și magnetoencefalografia (MEG) oferă o localizare precisă a focarelor epileptogene în cazurile dificile [29-30]. PET, utilizând trăsori precum 18F-FDG sau TSPO, explorează metabolismul cerebral și neuroinflamația [31-34]. SPECT evidențiază fluxul sanguin cerebral în timpul crizelor, utilizând radiotrasori precum Tc-99m [35,36-37]. MEG detectează câmpurile magnetice asociate activității neuronale cu o rezoluție temporală superioară [38].

1.1.5 Metode invazive de diagnostic

Electrozii intracranieni, precum cei de adâncime (stereo-EEG) sau subdurali, sunt esențiali în evaluarea zonelor epileptogene la pacienții cu epilepsie focală intractabilă [39-41]. Aceștia permit delimitarea precisă a zonelor epileptogene și cartografierea funcțiilor cerebrale prin stimulare electrică [42-43]. Plasarea se realizează sub anestezie generală, iar datele obținute sunt corelate cu semnele clinice și imagistica. Cartografierea funcțională identifică zonele elocvente cerebrale, esențiale pentru planificarea intervențiilor. Stimularea corticală și studiile CCEP relevă conectivitatea patologică și optimizarea strategiilor chirurgicale [44-45]

1.2 Scorul 5-SENSE

Scorul 5-SENSE este un instrument valoros dezvoltat pentru prezicerea focalității zonei de debut al crizelor la pacienții investigați prin stereoelectroencefalografie (SEEG), bazându-

se pe cinci variabile predictive: leziune focală pe RM, absența descărcărilor bilaterale pe EEG de scalp, deficite neuropsihologice de lateralizare, semiologie puternic localizantă și debut ictal regional pe EEG [46]. Cu o sensibilitate și specificitate validate, acest instrument gratuit, accesibil online la https://lab-frauscher.github.io/Sense_calc/, sprijină selecția pacienților pentru explorări invazive, reducând investigațiile inutile și utilizarea excesivă a resurselor chirurgicale [46-47].

Arsenalul terapeutic al epilepsiei farmaco-rezistente (EFR) implică strategii farmacologice și non-farmacologice:

- **Managementul farmacologic** prin politerapia cu medicamente antiepileptice (MAE), adaptată fiecărui pacient [48].
- **Chirurgia epilepsiei** poate oferi libertatea de la crize pentru pacienții cu epilepsie focală rezistentă la medicamente [49,50].
- **Terapiile de stimulare** (VNS, DBS, RNS) completează opțiunile pentru cazurile complexe [51-52].
- **Dieta ketogenică** este eficientă, mai ales la copii, necesitând ajustări medicamentoase pentru evitarea interacțiunilor [53-54].

Gestionarea cuprinzătoare a EFR depășește tratamentul crizelor, incluzând suport multidisciplinar (neurologi, psihiatri, psihologi, dieteticieni) pentru a aborda impactul bolii asupra calității vieții pacienților [55]. Strategiile contemporane și inovatoare necesită o abordare personalizată pentru a optimiza rezultatele și starea pacienților [56-59].

2 Modele de neurostimulator și indicațiile acestora

Terapia prin stimulare a nervului vag (VNS) a evoluat semnificativ de-a lungul decadelor, fiecare generație de dispozitive aducând îmbunătățiri și extinzând indicațiile terapeutice. Primul model, NCP M100 (1997), a fost aprobat de FDA pentru tratarea epilepsiei refractare la medicamente și a introdus parametri de stimulare programați și o baterie de durată [60-62]. Modelele următoare, precum PulseTM M102 și AspireHC® M105, au menținut indicațiile pentru epilepsie și au introdus îmbunătățiri precum prelungirea duratei de viață a bateriilor și o stimulare mai eficientă [63-65]. SenTiva® M1000 a extins aplicațiile pentru epilepsie și depresie, inclusiv în pediatrie [60].

2.1. Indicațiile VNS în epilepsia farmaco-rezistentă

Indicațiile pentru VNS în epilepsia refractară includ forme de epilepsie cu multiple focare, epilepsie generalizată criptogenă și epilepsii idiopatice refractare la tratament. Terapia este utilizată și pentru pacienții care nu beneficiază de succes în urma chirurgiei pentru epilepsie și pentru cei care nu pot suferi intervenții chirurgicale din motive de sănătate [66-72].

2.2 Tehnica chirurgicală

Implantarea stimulatorului de nerv vag presupune mai mulți pași esențiali: poziționarea pacientului, realizarea inciziilor, disecția nervului vag și plasarea electrozilor. Procedura este realizată cu mare atenție pentru a evita leziunile nervului și pentru a se asigura o funcționare corectă a dispozitivului [73-75].

2.2.1 Complicațiile peri și post-operatorii ale VNS

Studiile privind complicațiile asociate implantării VNS indică riscuri precum infecțiile, paralizia corzilor vocale și defecțiuni ale dispozitivului, însă aceste evenimente sunt relativ rare și pot fi tratate prin intervenții chirurgicale corective [75-77].

2.3 Alte metode de stimulare vagală

VNS cervicală dreapta și stimularea transcutanată (t-VNS) reprezintă abordări non-invazive utilizate pentru tratamente precum migrenele și cefaleele. Aceste metode sunt eficiente și sigure, având aplicabilitate și în tratamentele pentru epilepsie și depresie [78-80].

2.4 Perspectivele viitoare ale VNS

Viitorul VNS este promițător, cu extinderea aplicațiilor clinice în diverse afecțiuni și utilizarea tehnologiilor closed-loop care permit personalizarea tratamentului în funcție de răspunsurile fiziologice ale pacientului. Cercetările viitoare vizează și validarea VNS în tratamentele pentru depresia rezistentă la tratament, așa cum se observă în trialul RECOVER [81,82].

II. PARTEA SPECIALĂ

3. Ipoteza de lucru și obiectivele studiului

Obiectivele generale

Determinarea eficienței VNS în funcție de tipurile de crize

Identificarea diferențelor în răspunsul terapeutic la crizele majore (tonico-clonice generalizate, focale cu bilateralizare) și minore (focale fără alterarea conștienței, crize de tip absente), cu scopul de a personaliza tratamentul.

Validarea scorului 5-SENSE ca predictor pre-terapeutic

Utilizarea scorului 5-SENSE ca instrument predictiv pentru selecția pacienților, analizând corelația lui cu reducerea frecvenței, duratei, intensității crizelor și îmbunătățirea calității vieții.

Evaluarea longitudinală a răspunsului la tratament

Monitorizarea modificărilor de răspuns la tratamentul prin VNS la 6, 12 și 18 luni post-implantare evaluate prin scorul cumulat IRES.

Analiza factorilor clinici, paraclinici și imagistici

Identificarea rolului variabilelor clinice (debutul epilepsiei, frecvența crizelor, tipul de crize, istoricul tratamentelor, statusul neuropsihic), paraclinice (video-EEG) și imagistice (leziuni structurale pe CT, RM sau PET-CT), în influențarea răspunsului terapeutic.

Obiectivele secundare

Caracterizarea răspunsului în funcție de scorul 5-SENSE

Analiza comparativă a rezultatelor obținute la pacienții cu focalitate scăzută (0–1 puncte), moderată (2–3 puncte) și ridicată (4–5 puncte).

Determinarea factorilor predictivi ai răspunsului suboptimal

Evaluarea caracteristicilor clinice și imagistice ale pacienților care nu ating o reducere de $\geq 50\%$ a frecvenței crizelor, pentru optimizarea protocoalelor terapeutice.

Impactul leziunilor structurale asupra răspunsului

Analizarea influenței leziunilor observate pe imagistica structurală asupra eficienței tratamentului.

Analiza parametrilor de răspuns și variabile precum:

- Determinarea vârstei, sexului și debutului epilepsiei ca factori predictivi pentru eficiența tratamentului.
- Frecvența crizelor anuale înainte și după stimulare.
- Clasificarea crizelor conform ILAE-2017 (tipurile de crize majore și minore).
- Numărul medicamentelor antiepileptice administrate.
- Numărul mediu lunar de crize înainte și după stimulare.
- Prezența complicațiilor post-operatorii și reacțiile adverse în urma stimulării.
- Parametrii curentului de stimulare (OC-actual, mA, folosirea magnetului, lungimea de undă).
- Etiologia epilepsiei și anomaliile genetice asociate.
- Preponderența circadiană a crizelor.
- Ameliorarea statusului post-ictal.
- Evaluarea dezvoltării psihomotorii în raport cu răspunsul la VNS.

4. Metodologia generală a cercetării

Introducere

Acest studiu retrospectiv analizează eficiența stimulării nervului vag (VNS) în tratamentul epilepsiei rezistente la medicamente. Scopul principal este evaluarea răspunsului clinic prin intermediul scorurilor 5-SENSE și IRES înainte și după implantarea dispozitivului,

concentrându-se pe selectarea optimă a pacienților și îmbunătățirea rezultatelor terapeutice. Metodologia integrează date clinice, imagistice, electrofiziologice și analize predictive.

Designul studiului

Studiul este retrospectiv, descriptiv și exploratoriu, bazat pe datele pacienților cu epilepsie rezistentă la tratament, tratați la Centrul de Epileptologie al Spitalului Universitar de Urgență București. Implantarea dispozitivului Aspire SR 106 a avut loc între anii 2021 și 2024. Evaluările preoperatorii au inclus imagistică (RMN, CT, PET-CT), monitorizare electroencefalografică și scoruri clinice pentru a stabili tipologia epilepsiei și localizarea leziunilor epileptogene. Evaluarea postoperatorie a fost realizată prin utilizarea scorului IRES, care reflectă frecvența, durata și intensitatea crizelor, dar și îmbunătățirea calității vieții.

Populația studiată

Studiul a inclus 76 de pacienți (59,2% femei și 40,8% bărbați), cu vârsta medie de 36 de ani, diagnosticați cu epilepsie rezistentă la tratament.

Evaluarea preoperatorie

Selectarea pacienților a fost realizată pe baza unor evaluări detaliate, incluzând imagistica medicală (RMN, CT, PET-CT) și analiza electrofiziologică (EEG), pentru a identifica zonele epileptogene. Clasificarea tipurilor de crize conform standardelor ILAE-2017 și calcularea scorului 5-SENSE au fost esențiale pentru stratificarea pacienților în funcție de focalitatea epilepsiei.

Ajustarea parametrilor VNS și monitorizare

Dispozitivul Aspire SR 106 a fost setat inițial la o curent de 0,25 mA, frecvență de 30 Hz și durată de impuls de 500 μ s. Ajustările au fost realizate bi-săptămânal, pe baza răspunsului clinic al pacienților.

Evaluarea postoperatorie

Evaluarea postoperatorie s-a realizat utilizând scorul IRES, care analizează reducerea frecvenței și intensității crizelor, durata acestora și îmbunătățirea calității vieții. Scorul total

variază între 0 și 8, indicând lipsa răspunsului sau o îmbunătățire semnificativă a stării pacientului.

Analiza statistică

S-au folosit teste statistice pentru a analiza diferențele între grupurile de pacienți, cum ar fi testele Kruskal-Wallis și ANOVA, regresia logistică și tehnici de învățare automată. Aceste metode au permis identificarea factorilor care influențează răspunsul la VNS și corelarea acestora cu caracteristicile pacientului.

Aspecte etice

Studiul respectă standardele internaționale de cercetare medicală, iar pacienții au oferit consimțământ informat. Datele utilizate au fost anonimizate, conform Regulamentului General privind Protecția Datelor (GDPR), și au fost folosite exclusiv în scopuri de cercetare.

Limitări și perspective

Studiul retrospectiv impune limitări legate de variabilitatea datelor și de informațiile incomplete, dar oferă perspective pentru îmbunătățirea eficienței VNS prin selectarea mai precisă a pacienților. Sunt necesare studii suplimentare, prospective, cu un număr mai mare de pacienți și o perioadă de urmărire mai lungă pentru a valida aceste rezultate.

5. Scorul 5-SENSE

5.1. Introducere

Scorul 5-SENSE reprezintă un progres semnificativ în managementul epilepsiei, oferind o stratificare mai precisă a pacienților eligibili pentru SEEG și având un potențial real în selectarea candidaților pentru terapia cu stimulare vagală (VNS). Acesta utilizează o metodă rafinată pentru analiza focalității zonei de debut a crizelor, completând lacunele acolo unde evaluările non-invazive nu oferă claritate. Scorul se bazează pe cinci variabile predictive fundamentale: leziuni focale pe RMN, absența undelor bilaterale independente pe EEG,

deficit neurologic localizat, semiologie localizatoare și debut ictal regional detectat prin video-EEG. Aceste variabile sunt esențiale pentru evaluarea focalității și stratificarea pacienților în vederea intervențiilor terapeutice adecvate. Studiile recente subliniază și eficiența tehnicilor de învățare automată în predicția crizelor și optimizarea terapiei VNS. De asemenea, inovațiile tehnologice permit dezvoltarea unor sisteme non-invazive pentru inițierea stimulării VNS, evidențiind importanța predicției precise a crizelor și a selecției adecvate a pacienților.

5.2. Ipoteza de lucru

Ipoteza principală este că scorul 5-SENSE, prin variabilele sale predictive (leziuni focale, absența undelor bilaterale independente pe EEG, semiologie localizatoare, debut ictal regional și deficite neurologice), poate prezice eficacitatea stimulării nervului vag (VNS). Astfel, ar putea deveni posibilă selecția pacienților pentru VNS fără a recurge la SEEG invaziv, procedura invazivă fiind rezervată doar cazurilor unde beneficiile depășesc riscurile. Validarea scorului 5-SENSE pentru acest scop ar putea îmbunătăți personalizarea tratamentului și optimizarea siguranței și resurselor clinice.

5.3. Metodologie

Studiul retrospectiv a evaluat 76 de pacienți cu epilepsie rezistentă la medicamente, tratați între 2021 și 2024 la Spitalul Universitar de Urgență București. Scopul principal a fost corelarea scorului 5-SENSE cu reducerea frecvenței crizelor după VNS. Pacienții au fost evaluați preoperator prin imagistică avansată și EEG video, iar semiologia crizelor a fost documentată conform ghidurilor ILAE-2017. După terapia VNS, rezultatele au fost urmărite pentru a evalua eficacitatea tratamentului. Scorul 5-SENSE a fost utilizat pentru a clasifica pacienții în trei grupuri de focalitate: scăzută (0-1 puncte), moderată (2-3 puncte) și înaltă (4-5 puncte). Reducerea frecvenței crizelor a fost evaluată pe baza schimbării procentuale a frecvenței lunare a crizelor. Testul Kruskal-Wallis și testele t-pereche au fost utilizate pentru analiza statistică.

5.4. Rezultate

Cea mai mare parte a pacienților a fost în grupul cu focalitate scăzută, având o reducere semnificativă a crizelor (50,69%). Grupul cu focalitate moderată a avut o reducere de 34,71%, iar grupul cu focalitate înaltă a înregistrat o creștere a frecvenței crizelor cu 72,98%.

Aceste rezultate subliniază o relație inversă între focalitate și eficiența terapiei VNS. Testele statistice au arătat diferențe semnificative între grupul cu focalitate scăzută și cel cu focalitate înaltă. Scorul 5-SENSE a demonstrat capacitatea de a stratifica pacienții și de a ghida selecția acestora pentru terapia VNS sau pentru investigații suplimentare prin SEEG, promovând o abordare personalizată în tratamentul epilepsiei rezistente la medicamente.

5.5. Discuții

Stimularea de intensitate mare prin VNS pare să fie mai eficientă în reducerea frecvenței crizelor epileptice, chiar și în cazul leziunilor focale, comparativ cu stimularea de intensitate mică. Analiza a arătat un raport de risc (RR) de 1,73 pentru o reducere de 50% sau mai mare a frecvenței crizelor (interval de încredere de 95%: 1,13–2,64), oferind dovezi de certitudine moderată [83].

Rezultatele terapiei VNS în epilepsiile structurale versus non-structurale au arătat că crizele generalizate au avut cel mai semnificativ răspuns la această formă de tratament. Printre pacienții cu antecedente de status epilepticus (SE) înainte de implantarea VNS, 67% nu au mai prezentat recurențe ale SE după tratament [84].

Rezultatele post-chirurgicale în epilepsie au variat în funcție de histopatologie, evidențiind diferențe semnificative în ratele de succes. Tumorile asociate cu epilepsia, malformațiile vasculare și scleroza hipocampică au prezentat cele mai bune rezultate în ceea ce privește controlul crizelor la doi ani după intervenția chirurgicală. Procentul pacienților care au rămas fără crize debilitante a fost de 77,5% pentru tumorile de grad scăzut, 74,0% pentru malformațiile vasculare și 71,5% pentru scleroza hipocampică [85].

Perspectiva asupra limbajului și chirurgiei epilepsiei arată că tehnicile chirurgicale avansate actuale, cum ar fi ablația laser stereotactică și ablația prin radiofrecvență, joacă un rol crucial atât în tratamentul eficient al epilepsiei, cât și în înțelegerea rețelilor limbajului. Aceste metode moderne permit o intervenție extrem de precisă asupra leziunilor focale, contribuind nu doar la controlul crizelor, dar și la explorarea relației dintre regiunile cerebrale implicate în limbaj și activitatea epileptiformă [86].

Un studiu realizat în 2021 de Zhu și colaboratorii a arătat o reducere medie mai mare a frecvenței crizelor epileptice în intervalele de urmărire pentru pacienții supuși stimulării cerebrale profunde a nucleului anterior al talamusului (ANT-DBS), comparativ cu cei tratați

cu stimulare a nervului vag (VNS). Aceste rezultate sugerează că ANT-DBS poate fi mai eficient în anumite cazuri, deschizând calea pentru integrarea unor caracteristici clinice specifice pacienților în personalizarea strategiilor de tratament [87].

Tehnicile avansate de imagistică și modelarea personalizată au făcut posibilă cartografierea rețelelor epileptogene, oferind un sprijin crucial în planificarea intervențiilor chirurgicale. Aceste metode nu doar că permit o localizare mai precisă a zonelor epileptogene, dar au și potențialul de a îmbunătăți semnificativ rezultatele tratamentelor la pacienții cu epilepsie rezistentă la medicamente [88].

5.6 Concluzii

Scorul 5-SENSE permite identificarea mai precisă a pacienților pentru care VNS poate fi mai puțin eficientă din cauza unei focalități extrem de marcate a zonei de debut a crizelor, redirecționându-i către strategii terapeutice mai potrivite.

Studiul nostru nu doar că a validat utilizarea scorului 5-SENSE dincolo de contextul său inițial, dedicat SEEG, dar a și stimulat o regândire a modului în care instrumentele de diagnostic pot fi integrate pentru a îmbunătăți procesul decizional în gestionarea epilepsiei. Acest lucru subliniază potențialul scorului 5-SENSE de a deveni un instrument central în personalizarea tratamentelor prin stimulare vagală, optimizând rezultatele clinice, complicațiile SEEG și procedurile chirurgicale, îmbunătățind astfel calitatea vieții pacienților.

Deopotrivă, explicația pentru heterogenitatea semnificativă a răspunsurilor la tratament observată în grupul cu focalitate înaltă nu a fost încă pe deplin elucidată. Aceste rezultate preliminare sugerează că scorul 5-SENSE ar trebui utilizat cu prudență și cu o finețe deosebită în scopuri prognostice. Ele atrag atenția asupra faptului că tratamentul epilepsiei trebuie individualizat pentru fiecare caz în parte.

Studiile viitoare vor trebui să investigheze mai în detaliu motivele acestei heterogenități pentru a rafina valoarea predictivă a scorului 5-SENSE și pentru a adapta tratamentele în consecință. Astfel, vor putea fi dezvoltate abordări tot mai personalizate în tratamentele standard. Investigațiile extinse, cum ar fi cele care implică scorul 5-SENSE, vor deveni esențiale pentru identificarea celei mai bune modalități de tratament pentru fiecare pacient în parte.

Această direcție va contribui la optimizarea îngrijirii standard și va conduce la o calitate a vieții mai bună pentru pacienții cu epilepsie rezistentă la medicamente. Personalizarea tratamentului nu doar că va îmbunătăți rezultatele clinice, dar va oferi și o abordare adaptată nevoilor individuale ale pacienților.

6. Scorul IRES

6.1. Introducere

Progresele tehnologice au îmbunătățit tratamentele pentru epilepsia rezistentă la medicamente, iar terapia prin stimularea nervului vag (VNS) a devenit o opțiune terapeutică viabilă [89,90]. Rezultatele post-implantare ale dispozitivelor VNS variază, subliniind necesitatea unor metodologii robuste de monitorizare, incluzând reducerea crizelor și îmbunătățirea calității vieții [91-94]. Studiile au demonstrat că VNS poate duce la îmbunătățiri semnificative pe termen lung, dar eficiența acestei terapii depinde de factori precum etiologia lezională și vârsta la implantare[90,95]. De asemenea, terapia poate induce modificări ale ritmului cardiac, sugerând utilizarea acestora pentru monitorizarea tratamentului[91,96]. Variabilitatea rezultatelor VNS reflectă complexitatea epilepsiei farmaco-refractare și beneficiile neurostimulării[97,98]. VNS nu doar că reduce crizele, ci îmbunătățește și calitatea vieții[93,99-103], iar analiza genetică devine esențială pentru personalizarea tratamentului[96,103,104-107].

6.2. Ipoteza de lucru

Lucrarea investighează eficiența VNS în tratamentul epilepsiei farmaco-rezistente folosind un nou instrument de evaluare, Indexul de Răspuns la Stimulare (IRES). Ipoteza este că scorul IRES reflectă răspunsul terapeutic prin parametri clinici, imagistici, electrofiziologici, genetici, neuropsihici și demografici. Răspunsul la VNS variază semnificativ în funcție de caracteristicile crizelor, vârstă, sex, etiologia epilepsiei și alți factori. Obiectivele generale sunt evaluarea eficienței VNS pe baza scorului IRES și explorarea factorilor pre-operatori care influențează răspunsul la tratament. Obiectivele secundare includ evaluarea dinamicii răspunsului și corelarea scorului IRES cu alte măsuri de stratificare, precum scorul 5-SENSE.

6.3. Metodologie

Studiul, realizat între ianuarie 2021 și mai 2024 la Spitalul Universitar de Urgență București, a inclus 76 de pacienți cu epilepsie farmaco-rezistentă, tratați cu VNS (dispozitivul ASPIRE SR 106). Scorul IRES a fost utilizat pentru evaluarea răspunsului la tratament, incluzând patru componente: reducerea duratei, intensității și frecvenței crizelor, și îmbunătățirea calității vieții. Evaluările au avut loc la 6, 12 și 18 luni post-implantare. Parametrii dispozitivului au fost ajustați pentru a optimiza răspunsul terapeutic. Scorul IRES a fost interpretat pe o scală de la 0 la 8, indicând variabilitatea răspunsului la tratament, de la minimal la semnificativ. Scorurile IRES între 0 și 2 reflectă un răspuns minim, între 3 și 6 sugerează îmbunătățiri moderate, iar peste 6 indică un răspuns semnificativ.

6.4. Rezultate

Un total de 76 de pacienți cu epilepsie farmaco-rezistentă la care s-a efectuat implant VNS la Spitalul Universitar de Urgență București, au fost urmăriți retrospectiv pe o perioadă de 18 luni (ianuarie 2021-mai 2024) prin interpretarea scorului IRES (tabel 6.1.) Caracteristicile pacienților, datele clinice, clasificările epilepsiei și informațiile de urmărire sunt prezentate în.

Tabelul 6.1. Evaluarea scorului IRES după stimularea vagală.			
Componentă	0 Puncte	1 Punct	2 Puncte
<i>Scăderea duratei crizelor</i>	0-25% îmbunătățire	25-50% îmbunătățire	>50% îmbunătățire
<i>Scăderea intensității crizelor</i>	0-25% îmbunătățire	25-50% îmbunătățire	>50% îmbunătățire
<i>Îmbunătățirea calității vieții</i>	Fară schimbări în rutina zilnică	Se simte puțin mai bine	Îmbunătățire observată
	Fară îmbunătățiri ale calității vieții (somn, simptome depresive, capacitate funcțională, ameliorare cognitivă)	Ușoară îmbunătățire în desfășurarea activităților zilnice	Scăderi semnificative ale simptomelor depresive și o îmbunătățire generală a dispoziției și funcționalității.
<i>Scăderea frecvenței crizelor</i>	0-25% improvement	25-50% improvement	>50% improvement
Total IRES:	0-2 puncte	3-6 puncte	>6 puncte
<i>Interpretare:</i>	<i>Răspuns minimal sau absent</i>	<i>Răspuns parțial</i>	<i>Răspuns semnificativ sau complet</i>

Studiul a inclus pacienți cu vârsta mediană de 36 de ani, majoritatea având debutul epilepsiei la 10 ani. Cele mai frecvente anomalii EEG au fost multifocale (52,6%), iar majoritatea pacienților nu aveau leziuni pe imagistica creierului. Crizele erau predominant de tip bilateralizare (46,1%) și mixte (26,3%). Terapia VNS a avut un răspuns favorabil pentru 65,8% dintre pacienți, cu o scădere semnificativă a frecvenței crizelor (de la 19,29 la 8,79 pe lună). Majoritatea pacienților au folosit 3-5 medicamente, iar capturarea crizelor prin magnet a fost raportată în 18,4%.

Scorul IRES a crescut pe parcursul studiului, atingând valori medii de 1,88 la 6 luni, 3,25 la 12 luni și 3,83 la 18 luni. La 6 luni, majoritatea pacienților aveau scoruri între 0 și 2, iar 34,21% aveau scoruri între 3 și 6. La 12 luni, 67,11% dintre pacienți au avut scoruri între 3 și 6, iar la 18 luni, 60,53% au înregistrat scoruri similare, iar 13,16% au avut scoruri între 7 și 8, indicând un răspuns semnificativ sau complet Figura 6.1.

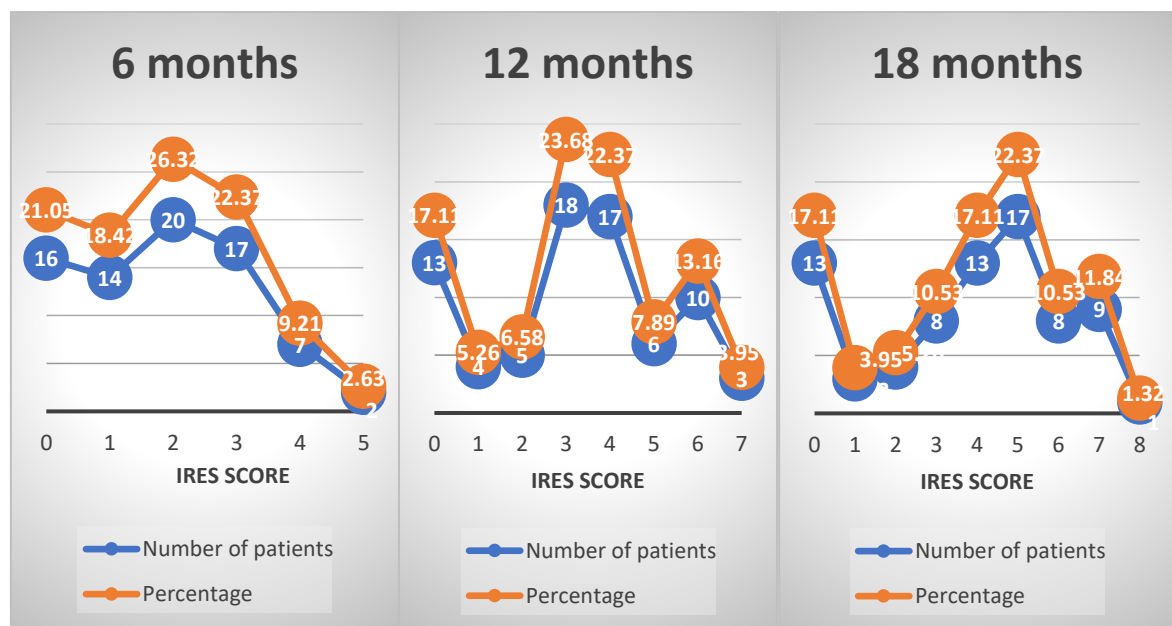


Figura 6.1 Distribuția scorurilor IRES după terapia VNS: **A.** la 6 luni, **B.** la 12 luni, **C.** la 18 luni.

Valorile t și p sunt rezultatele testelor statistice utilizate pentru compararea scorurilor medii IRES între două momente temporale. O valoare t negativă indică faptul că scorul

mediu IRES la momentul ulterior este mai mare decât la momentul anterior, ceea ce reflectă o îmbunătățire a răspunsului terapeutic de-a lungul timpului (tabelul 6.2.)

Tabelul 6.2. Scorurile medii IRES la 6, 12 și 18 luni pentru fiecare grupă de vârstă și sex, împreună cu valorile t și p corespunzătoare, indică semnificația modificărilor în timp ca răspuns la terapia VNS.

Category	IRES 6 Months Mean	IRES 12 Months Mean	IRES 18 Months Mean	6-12 Months T-Value	6-12 Months P-Value	12-18 Months T-Value	12-18 Months P-Value
19-29	2.08	3.33	3.92	-5.23945	<0.05	-4.98573	<0.05
30-40	1.80	3.17	3.83	-7.69827	<0.05	-4.99831	<0.05
>40	1.93	3.32	3.82	-7.43701	<0.05	-4.52522	<0.05
Sex F	1.88	3.18	3.70	-9.00464	<0.05	-5.87516	<0.05
Sex M	1.90	3.35	4.03	-7.21193	<0.05	-4.7678	<0.05

Analizând distribuția frecvenței componentelor IRES, se pot evidenția grade variate de eficacitate pe parcursul timpului pentru fiecare variabilă a scorului. Componentele sistemului includ SDC (Scăderea Duratei Crizelor), SIC (Scăderea Intensității Crizelor), ICV (Creșterea Calității Vieții) și SFC (Scăderea Frecvenței Crizelor). Această evaluare evidențiază contribuția fiecărei componente la performanța generală a sistemului, punând în lumină schimbările și tendințele de impact în diferite intervale de timp Figura 6.2.

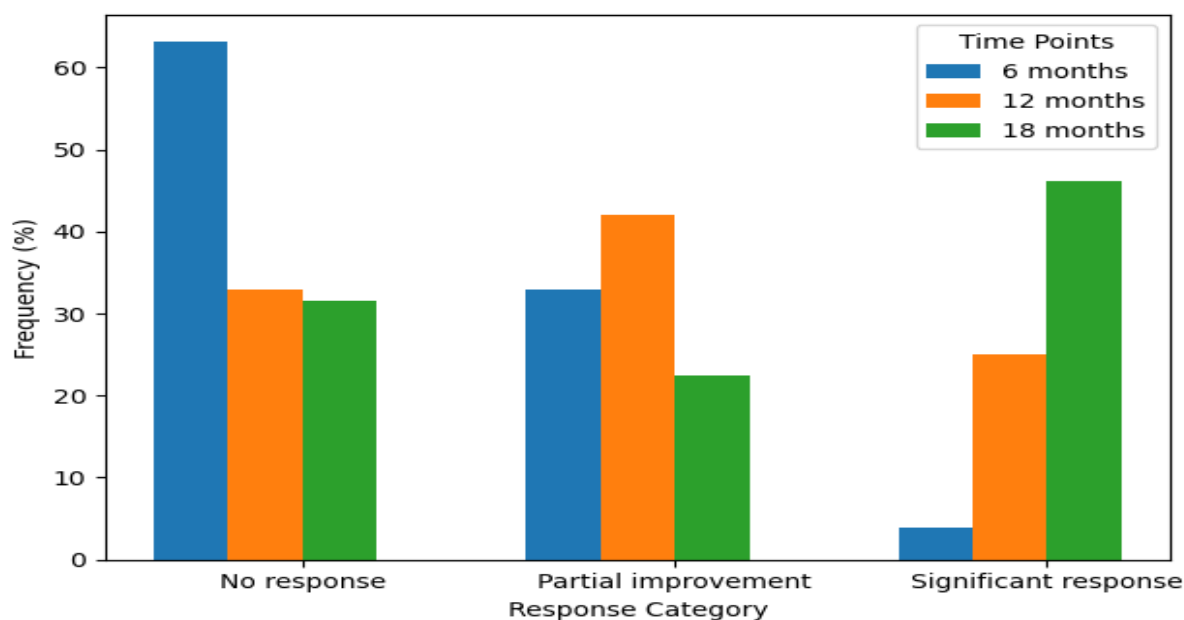


Figura 6.2. Distribuția categoriilor de răspuns pentru SFC (Scăderea Frecvenței Crizelor) pe parcursul timpului, la intervale de 6, 12 și 18 luni.

La 6 luni, majoritatea pacienților (63,2%) nu au avut răspuns la terapie, 32,9% au avut îmbunătățiri parțiale, iar 3,9% au prezentat un răspuns semnificativ. La 12 luni, proporția celor fără răspuns a scăzut la 32,9%, iar categoriile de îmbunătățire parțială și răspuns semnificativ au crescut la 42,1%, respectiv 25%. La 18 luni, 46,1% dintre pacienți au avut un răspuns semnificativ, în timp ce categoria fără răspuns a scăzut la 31,6%.

În ceea ce privește scăderea duratei crizelor, 55,3% dintre pacienți nu au avut răspuns la 6 luni, iar 6,6% au avut un răspuns semnificativ. La 12 luni, răspunsul semnificativ a crescut la 21,1%, iar la 18 luni a ajuns la 30,3%. Pentru îmbunătățirea calității vieții, majoritatea pacienților au avut o îmbunătățire parțială la 6 luni (71,1%), iar procentul celor cu răspuns semnificativ a crescut la 35,5% la 18 luni. În ceea ce privește scăderea intensității crizelor, 77,6% nu au avut răspuns la 6 luni, iar răspunsul semnificativ a crescut la 9,2% la 18 luni.

Se observă o scădere a cazurilor fără răspuns și o creștere a cazurilor cu îmbunătățire parțială pe parcursul timpului, cu un număr redus de pacienți cu răspuns semnificativ sau complet

Figura 6.3.

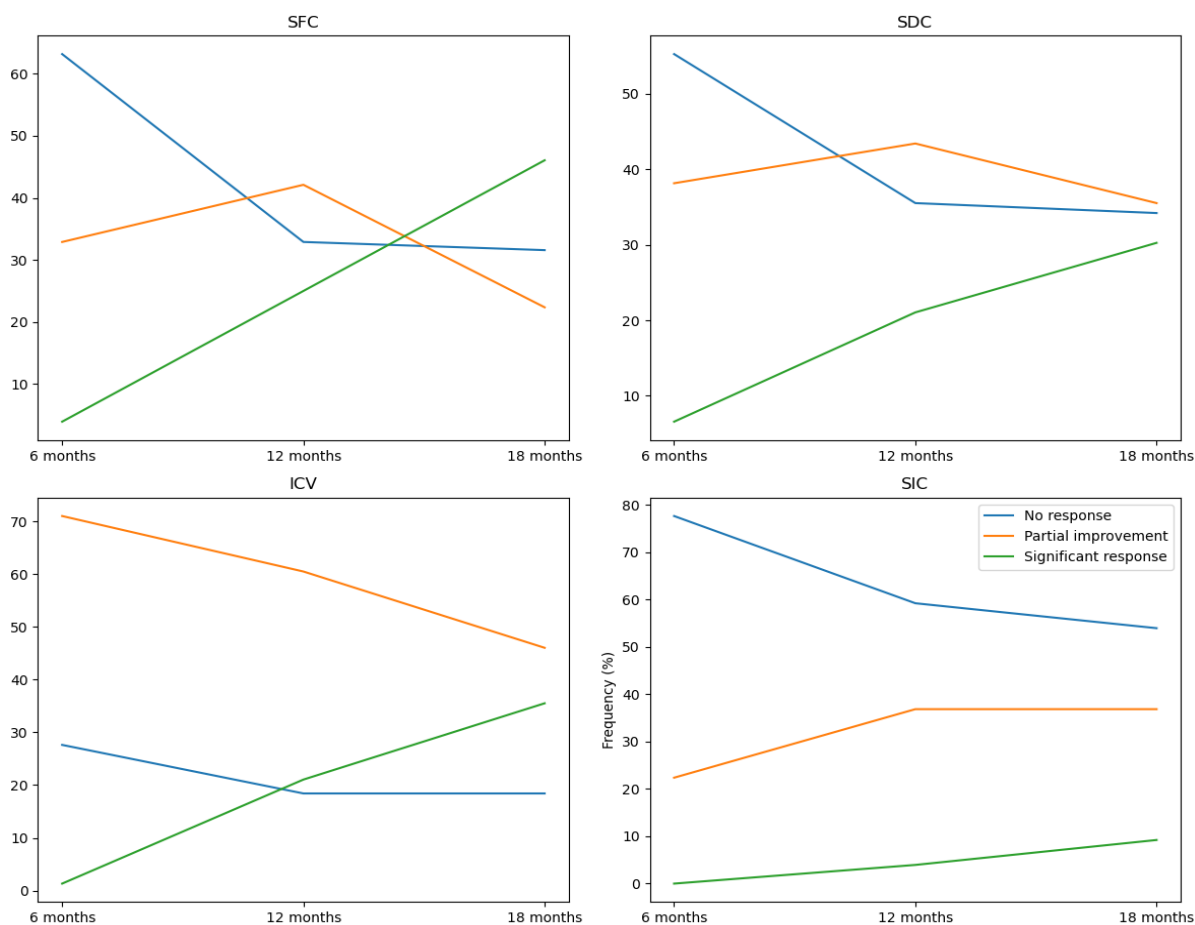


Figura 6.3. Perspectivă completă asupra celor patru componente ale IRES (SFC - Scăderea Frecvenței Crizelor, SDC - Scăderea Duratei Crizelor, ICV - Îmbunătățirea Calității Vieții și SIC - Scăderea Intensității Crizelor).

La început, majoritatea cazurilor erau fără răspuns, dar această proporție a scăzut în timp, iar cazurile cu îmbunătățire parțială și răspuns semnificativ au crescut treptat. Scorurile IRES, care măsoară eficiența tratamentului, au fost analizate statistic la 6, 12 și 18 luni, iar distribuția lor a fost normală, validând utilizarea testelor statistice pentru compararea eficienței tratamentului.

Rezultatele au arătat că prezența leziunilor pe imagistică a avut un impact semnificativ asupra scorurilor IRES, cu valori mai mari în absența acestora. De asemenea, utilizarea magnetului a fost asociată cu scoruri IRES mai mici, iar pacienții cu răspunsuri clinice favorabile au avut scoruri semnificativ mai bune. Prezența anomaliilor genetice a fost corelată cu scoruri mai scăzute, iar analiza post-hoc a identificat diferențe semnificative între grupuri.

Testele pentru variabile precum clasificarea crizelor și prevalența circadiană a crizelor au arătat diferențe semnificative, mai ales la 12 și 18 luni. Frecvența crizelor înainte de tratament a prezentat diferențe semnificative pe parcursul timpului. De asemenea, s-au observat variații semnificative între grupuri pe baza scorului 5-SENSE și al debutului epilepsiei.

Comparațiile numărului de crize pre și post-VNS au arătat schimbări semnificative după tratament, cu o reducere a simptomelor și o eficacitate crescută, confirmată de testele statistice adecvate pentru datele non-normale.

Rezultatele testelor de corelație dintre scorurile IRES și variabilele numerice înainte de tratamentul VNS sunt reprezentate în tabelul 6.3.

Tabelul 6.3. Corelația scorului IRES cu variabilele numerice			
	IRES - 6 luni	IRES - 12 luni	IRES - 18 luni
% scădere crize	0.773 (0.000)**	0.747 (0.000)	0.789 (0.000)
Numar mediu crize lunar înainte de stimulare	-0.267 (0.020)*	-0.219 (0.057)	-0.207 (0.073)
Zile interval liber fără crize înainte de VNS	0.462 (0.000)*	0.388 (0.001)	0.360 (0.001)

* Spearman's Correlation test. Correlation coefficient (P value)

** Pearson's Correlation test

Rezultatele analizei statistice arată o corelație pozitivă semnificativă între scorurile IRES și reducerea crizelor epileptice la 6, 12 și 18 luni ($p=0,000$, corelații de 0,773, 0,747 și 0,789). Testele au indicat, de asemenea, o corelație negativă moderată la 6 luni între numărul mediu lunar de crize înainte de stimulare și scorurile IRES (-0,267, $p=0,020$), sugerând că un scor mai mare IRES este asociat cu mai puține crize, deși la 12 și 18 luni această corelație nu mai este semnificativă statistic.

Corelațiile pozitive semnificative între numărul de zile fără crize înainte de stimulare și scorurile IRES au fost observate la toate intervalele de timp, indicând că perioadele mai lungi fără crize sunt asociate cu scoruri mai mari. Regresia logistică multinomială a fost utilizată pentru a evalua impactul factorilor predictivi asupra rezultatelor, iar analiza a arătat semnificație statistică în toate cazurile, cu valoarea Nagelkerke R^2 indicând că predictorii explică o mare parte din variația scorurilor IRES (53,7% la 6 luni, 71,1% la 12 luni și 81,8% la 18 luni).

Printre predictorii semnificativi identificați în modelele de regresie logistică, numărul mediu de crize și numărul de zile fără crize înainte de stimulare au avut o influență majoră asupra răspunsului la tratament, atât pe termen scurt, cât și pe termen lung. La 12 luni, un impact semnificativ a fost observat și pentru etiologie și anomaliile genetice, iar la 18 luni, vârsta debutului epilepsiei a avut un efect major asupra eficienței tratamentului.

Modelul a fost utilizat și pentru clasificarea pacienților în trei grupuri pe baza răspunsului la tratament: cei care nu beneficiază semnificativ de tratament, cei cu o îmbunătățire moderată și cei cu beneficii terapeutice substanțiale. Factori precum vârsta, sexul, etiologia epilepsiei, prezența anomaliilor genetice și alte variabile clinice și demografice au fost incluși în regresia logistică, iar analiza acestora a permis personalizarea tratamentului și optimizarea îngrijirii pacienților.

Modelul a fost rafinat în trei etape pentru a optimiza acuratețea predicțiilor, eliminând caracteristicile care nu au avut un impact semnificativ asupra rezultatelor la 6, 12 și 18 luni. În urma ajustărilor, a fost obținut un model robust, care a permis identificarea factorilor cheie ce influențează succesul tratamentului și a contribuit la îmbunătățirea managementului pacienților cu epilepsie tratați prin stimulare vagală (VNS).

Tabelul 6.4 prezintă metricile de evaluare pentru modelul de clasificare utilizat pentru predicția scorurilor IRES la trei momente distincte: 6 luni, 12 luni și 18 luni.

<i>Tabelul 6.4.</i> Evaluarea performanțelor modelelor de clasificare				
	Acuratețe	Sensibilitate	Specificitate	Valoare P*
6 luni IRES, Model (1)	0.75	[0.75, 0.75]	[0.9, 0.5]	<0.001
12 luni IRES, Model (2)	0.875	[0.667, 1]	[1.0, 0.833]	<0.001
18 luni IRES, Model (3)	0.75	[0.667, 0.875, 0.5]	[1.0, 0.833, 0.75]	<0.001

* P-value calculat utilizand test one-sample multinomial.

La 6 luni, modelul a demonstrat o acuratețe de 75%, ceea ce înseamnă că trei sferturi din predicții au fost corecte. Această performanță sugerează că, încă din stadiile timpurii, modelul reușește să identifice pacienții care beneficiază sau nu de tratament.

După un an, acuratețea modelului a crescut semnificativ la 87,5%, subliniind îmbunătățirea predicțiilor odată cu acumularea de date și timpul mai lung de urmărire. Această creștere reflectă o mai bună înțelegere a factorilor predictivi și a modului în care aceștia influențează eficiența tratamentului în timp.

La 18 luni, acuratețea a revenit la 75%, indicând o consistență a modelului pe termen lung. Deși nu s-a menținut performanța de la 12 luni, modelul continuă să fie robust și să ofere predicții relevante.

6.5. Discuții

Eficiența terapiei VNS este tot mai des explorată în ultima perioadă, numeroase studii raportând diverse metode de monitorizare a pacienților și rezultatele obținute în gestionarea epilepsiei farmacorezistente [89-107]. Deși utilizarea unui scor personalizat, precum IRES, oferă o abordare nuanțată în evaluarea progresului pacienților post-terapie VNS, literatura de specialitate indică o varietate de metrici și metodologii disponibile pentru evaluarea eficacității terapiei VNS în cadrul unor populații diverse.

6.6. Concluzii

Scorul IRES reprezintă o platformă solidă pentru evaluarea rezultatelor terapiei VNS pe termen lung, cu corelații puternice între componentele scorului (SFC, SDC, SIC, ICV) și scorul general, demonstrând capacitatea acestuia de a detecta efectele subtile ale terapiei asupra controlului crizelor și calității vieții. Studiul evidențiază eficiența crescută a VNS în gestionarea epilepsiei farmacorezistente, cu îmbunătățiri semnificative în scorurile IRES la 6, 12 și 18 luni, precum și o reducere a frecvenței crizelor majore și o creștere a intervalelor fără crize. Predictorii principali ai unui răspuns pozitiv la VNS sunt preponderența circadiană a crizelor, frecvența crizelor anuale înainte de tratament și zilele fără crize înainte de tratament.

7. Evaluarea eficacității stimulării nervului vag în raport cu crize epileptice „minore” și „majore”

7.1. Introducere

Răspunsul la stimularea vagală (VNS) în epilepsia farmacorezistentă variază semnificativ între diferitele tipuri de crize. Studiile arată că VNS are un impact mai mare asupra crizelor majore, cum ar fi cele tonico-clonice, comparativ cu crizele minore, precum aurele sau crizele focale fără afectarea conștiinței [108-110]. De asemenea, există dovezi că VNS poate îmbunătăți funcțiile cognitive și comportamentale, chiar și în cazul crizelor minore [111–114]. Eficiența tratamentului depinde de parametrii terapeutici, care trebuie ajustați pentru fiecare pacient în parte [115, 116].

7.2. Ipoteza de lucru

Se presupune că terapia VNS este mai eficientă în cazul crizelor majore decât al celor minore și că pacienții care au ambele tipuri de crize vor prezenta un răspuns terapeutic mai variabil. Astfel, este necesară o abordare personalizată a tratamentului pentru a optimiza rezultatele.

Obiectivele principale

- Evaluarea diferențelor în răspunsul clinic la VNS între pacienții cu crize majore și cei cu crize minore.
- Investigarea eficienței VNS la pacienții cu ambele tipuri de crize.
- Determinarea eficacității globale a VNS în reducerea crizelor, în funcție de tipul acestora.

Obiectivele secundare

- Analiza influenței severității crizelor asupra răspunsului terapeutic.
- Investigarea interacțiunii între crizele majore și minore și impactul asupra eficacității terapiei.
- Explorarea diferențelor în efectele VNS în primele 12 luni de tratament.

7.3. Metodologie

Studiul retrospectiv a inclus 76 de pacienți cu epilepsie farmacorezistentă tratați cu VNS în Spitalul Universitar de Urgență București între anii 2021 și 2024. Pacienții au fost clasificați în funcție de tipul de crize în „minore” și „majore” pentru a evalua răspunsul diferit la VNS. Terapia a fost ajustată la intervale de două săptămâni, iar analiza a fost realizată după 12 luni de tratament. Reducerea crizelor cu mai mult de 50% a fost considerată un răspuns favorabil.

7.4. Rezultate

În cohorta studiată, 51,32% dintre pacienți au avut crize majore, 21,05% crize minore, iar 27,63% au avut ambele tipuri de crize. Răspunsul la terapia VNS a fost:

- 25% dintre pacienții cu crize minore au obținut un răspuns favorabil, în timp ce 75% nu.
- 82,05% dintre pacienții cu crize majore au avut un răspuns favorabil.
- 38,10% dintre pacienții cu crize combinate au răspuns favorabil, iar 61,90% nu.

Testul Chi-pătrat a arătat o diferență semnificativă între tipurile de crize și răspunsul la VNS (Chi-pătrat = 19,82, $p = 0,00005$). În cazul crizelor majore, valoarea Chi-pătrat a fost 7,37 ($p = 0,0066$), indicând o asociere semnificativă a acestora cu un răspuns favorabil la tratament. Crizele minore au avut o valoare Chi-pătrat de 17,20 ($p = 0,000034$), semnificând o asociere puternică între acestea și răspunsurile nefavorabile Figura 7.1.

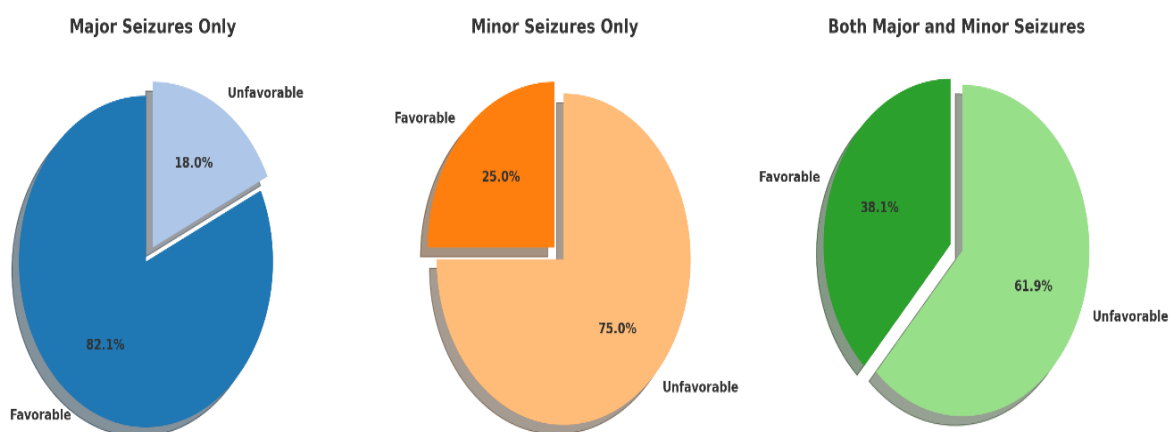


Figura 7.1. Distribuția răspunsurilor clinice la terapia VNS în funcție de tipul de criză. Un răspuns favorabil este definit ca o reducere a frecvenței crizelor cu peste 50% după 12 luni

de terapie VNS, în timp ce un răspuns nefavorabil se referă la o reducere de sub 50% în aceeași perioadă.

7.5. Discuție

Rezultatele susțin faptul că VNS este mai eficient în tratarea crizelor majore comparativ cu crizele minore, ceea ce este în concordanță cu studiile anterioare [108, 110, 111]. De asemenea, pacienții cu crize combinate au un răspuns terapeutic mixt, iar ajustările personalizate ale terapiei sunt esențiale pentru a obține rezultate favorabile [112, 113]. În concluzie, terapia VNS poate oferi beneficii semnificative, dar este necesară o monitorizare atentă și personalizată a tratamentului pentru pacienții cu crize de tip mixt.

7.6. Concluzii

Rezultatele studiului au arătat că terapia VNS este extrem de eficientă în tratarea crizelor majore, cum ar fi crizele focale care devin tonico-clonice bilaterale sau crizele motorii generalizate, având o rată de răspuns de 82,05%. Acest lucru indică faptul că VNS contracarează efectele grave ale epilepsiei farmacorezistente. Pe de altă parte, pacienții cu crize mai puțin intense, cum ar fi crizele focale conștiente sau non-motorii (absențe), au avut un răspuns mai modest, cu doar 25% obținând rezultate favorabile. Pacienții care au ambele tipuri de crize au prezentat răspunsuri mixte, necesitând o abordare individualizată pentru o gestionare adecvată a tratamentului. Aceste diferențe subliniază importanța ajustării personalizate a terapiei VNS, deoarece interacțiunea crizelor majore și minore poate influența eficacitatea generală.

8. Concluzii generale și contribuții personale

Această cercetare doctorală explorează aprofundat terapia VNS în epilepsia farmacorezistentă, cu accent pe trei direcții majore: integrarea scorului 5-SENSE pentru stratificarea pacienților, dezvoltarea scorului IRES pentru monitorizarea longitudinală a răspunsului terapeutic și analiza diferențiată a tipurilor de crize (majore și minore). Studiul contribuie semnificativ la rafinarea criteriilor de selecție și la optimizarea tratamentului, promovând o abordare personalizată în epileptologie.

Scorul 5-SENSE reprezintă o inovație metodologică esențială, fiind adaptat din procedurile SEEG pentru stratificarea pacienților în funcție de focalitatea zonelor epileptogene și răspunsul la VNS. Bazat pe cinci factori predictivi – leziuni structurale (IRM), activitate EEG bilaterală, semne neurologice de lateralitate, semiologia localizatoare și debutul EEG ictal – scorul 5-SENSE permite caracterizarea pacienților înainte de tratament. Analizele au arătat că pacienții cu scoruri scăzute (0-1 puncte) au beneficiat de o reducere medie de 50,69% a frecvenței crizelor și o rată de răspuns favorabil de 86,67%, în timp ce pacienții cu scoruri ridicate (4-5 puncte) au înregistrat creșteri ale frecvenței crizelor (72,98%). Aceste rezultate ($p < 0,001$) validează scorul 5-SENSE ca instrument esențial pentru selecția pacienților și ghidarea intervențiilor alternative, precum rezecția chirurgicală.

Scorul IRES (indicele de răspuns la stimulare) a fost creat pentru a evalua eficiența longitudinală a VNS, cuantificând reducerea frecvenței, intensității și duratei crizelor, alături de îmbunătățirea calității vieții. Acesta a fost calculat la 6, 12 și 18 luni, evidențiind o creștere semnificativă a scorurilor pentru pacienții cu răspunsuri favorabile (1,93 la 6 luni vs. 5,14 la 18 luni). Factorii preoperatori, precum intervalul fără crize înainte de VNS, au fost asociați cu scoruri mai mari, subliniind importanța controlului activității epileptice pre-tratament. Scorul IRES nu doar monitorizează progresul terapeutic, ci și identifică pacienții care pot beneficia cel mai mult de VNS. Analiza răspunsului la VNS în funcție de tipurile de crize a evidențiat eficiența mai mare a terapiei în cazul crizelor majore (tonico-clonice generalizate și focale cu bilateralizare), cu o rată de răspuns favorabil de 82,05%. Pacienții cu crize minore (absențe, crize focale conștiente) au înregistrat o rată de răspuns mai modestă (25%), iar cei cu crize mixte au prezentat o complexitate suplimentară (răspuns favorabil 38,10%). Aceste rezultate ($\text{Chi-square} = 19,82$, $p < 0,001$) susțin necesitatea ajustării parametrilor de stimulare în funcție de semiologia crizelor pentru optimizarea tratamentului.

Această lucrare doctorală contribuie fundamental la personalizarea terapiei cu VNS, stabilind noi standarde pentru selecția pacienților, monitorizarea progresului și ajustarea intervențiilor terapeutice în epilepsia farmacorezistentă.

BIBLIOGRAFIE

1. Löscher W, Potschka H, Sisodiya SM, et al. Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options. *Pharmacol Rev.* 2020 Jul;72(3):606-638.
2. Guery D, Rheims S. Clinical Management of Drug Resistant Epilepsy: A Review on Current Strategies. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2021 Jul 12;17:2229-2242.
3. Alqahtani F, Imran I, Pervaiz H, et al. Non-pharmacological Interventions for Intractable Epilepsy. *Saudi Pharm J.* 2020;28(8):951-962.
4. Batson S, Shankar R, Conry J, et al. Efficacy and safety of VNS therapy or continued medication management for treatment of adults with drug-resistant epilepsy: systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2022 Jun;269(6):2874-2891.
5. Brodie MJ, Barry SJE, Bamagous GA, et al. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology.* 2012;78(20):1548–1554.
6. Schiller Y, Najjar Y. Quantifying the response to antiepileptic drugs: effect of past treatment history. *Neurology.* 2008;70(1):54–65.
7. Assenza G. Diagnosis and Treatment of Drug-Resistant Epilepsy: Present and Future Perspectives. *Brain Sci.* 2020 Oct 26;10(11):779.
8. Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A.T., et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia.* 2010;51:1069–1077.
9. Fattorusso A, Matricardi S, Mencaroni E, et al. The Pharmacoresistant Epilepsy(2021): An Overview on Existant and New Emerging Therapies.
10. Kwan P. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med.* (2000) 342:314–9.
11. Camfield PR, Camfield CS, Gordon KE, et al. If a first antiepileptic drug fails to control a child's epilepsy, what are the chances of success with the next drug? *J Pediatr.* (1997) 131:821–4.
12. Blond BN, Hirsch LJ, Mattson RH. Misperceptions on the chance of seizure freedom with antiseizure medications after two failed trials. *Epilepsia.* (2020) 61:1789–90.
13. Rathore C, Radhakrishnan K. Concept of epilepsy surgery and presurgical evaluation. *Epileptic Disord.* 2015 Mar;17(1):19-31; quiz 31.
14. Panayiotopoulos CP. The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management. Oxfordshire (UK): Bladon Medical Publishing; 2005. Chapter 1, Clinical Aspects of the Diagnosis of Epileptic Seizures and Epileptic Syndromes.
15. Engel J Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2001;42:796–803
16. Gates JR. Nonepileptic seizures: Classification, coexistence with epilepsy, diagnosis, therapeutic approaches, and consensus. *Epilepsy Behav.* 2002;3:28–33.
17. Murtagh J. Fits, faints and funny turns. A general diagnostic approach. *Aust Fam Physician.* 2003;32:203–6
18. Gates JR. Nonepileptic seizures: Classification, coexistence with epilepsy, diagnosis, therapeutic approaches, and consensus. *Epilepsy Behav.* 2002;3:28–33.

19. Saadi A, Patenaude B, Mateen FJ. Quality of life in epilepsy-31 inventory (QOLIE-31) scores: A global comparison. *Epilepsy Behav.* 2016 Dec;65:13-17.22.
20. Souza MC, de Paulo CO, Miyashiro L, et al. Comparison of screening tests in the evaluation of cognitive status of patients with epilepsy. *Dement Neuropsychol.* 2021 Jan-Mar;15(1):145-152.
21. Montañó-Lozada JM, López N, Espejo-Zapata LM, et al. Cognitive changes in patients with epilepsy identified through the MoCA test during neurology outpatient consultation. *Epilepsy Behav.* 2021;122:108158.
22. Lin F, Han J, Xue T, et al. Predicting cognitive impairment in outpatients with epilepsy using machine learning techniques. *Sci Rep.* 2021 Oct 8;11(1):20002.
23. Ricci L, Boscarino M, Assenza G, et al. Clinical utility of home videos for diagnosing epileptic seizures: a systematic review and practical recommendations for optimal and safe recording. *Neurol Sci.* 2021 Apr;42(4):1301-1309.
24. Patel P, Moshé SL. The evolution of the concepts of seizures and epilepsy: What's in a name? *Epilepsia Open.* 2020 Jan 10;5(1):22-35.
25. Zorgör G, Eren F, Gül G, Baştuğ Gül Z. A comparison of video EEG monitoring and routine EEG for diagnosis of epilepsy. *Arch Epilepsy.* 2022;28(2):85-88.
26. Jules Fidele N. Additional overnight video EEG for the diagnosis of epilepsy: Experiences from Western Kenya. *Clin Neurophysiol Pract.* 2023 Aug 7;8:164-168. .
27. Baumgartner C, Pirker S. Video-EEG. *Handb Clin Neurol.* 2019;160:171-183.
28. Yassin A, El-Salem K, Al-Mistarehi AH., et al. Use of Innovative SPECT Techniques in the Presurgical Evaluation of Patients with Nonlesional Extratemporal Drug-Resistant Epilepsy. *Mol Imaging.* 2021 Mar 2;2021:6614356.
29. Rathore C., Dickson J. C., Teotonio R, et al. The utility of 18F-fluorodeoxyglucose PET (FDG PET) in epilepsy surgery. *Epilepsy Research.* 2014;108(8):1306–1314.
30. Ray A, Bowyer SM. Clinical applications of magnetoencephalography in epilepsy. *Ann Indian Acad Neurol.* 2010 Jan;13(1):14-22.
31. Sarikaya I. PET studies in epilepsy. *Am J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;5:416–430.
32. Turkheimer FE, Rizzo G, Bloomfield PS, et al. The methodology of TSPO imaging with positron emission tomography. *Biochem Soc Trans.* 2015;43(4):586–592.
33. Gershen LD, Zanotti-Fregonara P, Dustin et al. Neuroinflammation in Temporal Lobe Epilepsy Measured Using Positron Emission Tomographic Imaging of Translocator Protein. *JAMA Neurol.* 2015;72:882–888.
34. Hirvonen J, Kreisl WC, Fujita M, et al. Increased in vivo expression of an inflammatory marker in temporal lobe epilepsy. *J Nucl Med.* 2012;53:234–240.
35. Kim S, Mountz JM. SPECT Imaging of Epilepsy: An Overview and Comparison with F-18 FDG PET. *Int J Mol Imaging.* 2011;2011:813028.
36. Walovitch RC, Hill TC, Garrity ST, et al. Characterization of technetium-99m-L,L-ECD for brain perfusion imaging, part 1: pharmacology of technetium-99m ECD in nonhuman primates. *Journal of Nuclear Medicine.* 1989;30(11):1892–1901
37. Cikrit DF, Dalsing MC, Harting PS, et al. Cerebral vascular reactivity assessed with acetazolamide single photon emission computer tomography scans before and after carotid endarterectomy. *American Journal of Surgery.* 1997;174(2):193–197

38. Proudfoot M, Woolrich MW, Nobre AC, et al. Magnetoencephalography. *Practical Neurology*. 2014;14:336–343.
39. Nair DR, Burgess R, McIntyre CC, et al. Chronic subdural electrodes in the management of epilepsy. *Clin Neurophysiol* 119: 11– 28, 2008.
40. Zumsteg D, Wieser HG: Presurgical evaluation: current role of invasive EEG. *Epilepsia* 41 (Suppl 3): S55– S60, 2000
41. Kahane P, Francione S: Stereoelectroencephalography, in Lüders HO. (ed): *Textbook of Epilepsy Surgery*. London, Informa Healthcare, Taylor & Francis distributor, 2008, pp 649– 658
42. Watts AD, Herrick IA, McLachlan RS, et al. The effect of sevoflurane and isoflurane anesthesia on interictal spike activity among patients with refractory epilepsy. *Anesth Analg* 89: 1275– 1281, 1999.
43. Adrian ED: The spread of activity in the cerebral cortex. *J Physiol (Lond)* 88: 127– 161, 1936.
44. Barth DS, Sutherling W: Current source-density and neuromagnetic analysis of the direct cortical response in rat cortex. *Brain Res* 450: 280– 294, 1988.
45. Enatsu R, Jin K, Elwan S, et al. Correlations between ictal propagation and response to electrical cortical stimulation: a cortico-cortical evoked potential study. *Epilepsy Res* 101: 76– 87, 2012.
46. Astner-Rohracher A, Zimmermann G, Avigdor T, et al. Development and Validation of the 5-SENSE Score to Predict Focality of the Seizure-Onset Zone as Assessed by Stereoelectroencephalography. *JAMA Neurol*. 2022;79(1):70–79.
47. Gallagher RS, Sinha N, Pattnaik AR, et al. Quantifying interictal intracranial EEG to predict focal epilepsy. 2023;1:9-10.
48. Callaghan B, Schlesinger M, Rodemer W, et al. Remission and relapse in a drug-resistant epilepsy population followed prospectively: drug-resistant epilepsy population. *Epilepsia*. 2011;52(3):619–626.
49. Perucca E, French J, Bialer M. Development of new antiepileptic drugs: challenges, incentives, and recent advances. *Lancet Neurol*. 2007;6(9):793–804.
50. Thieffry S, Klein P, Baulac M, et al. Understanding the challenge of comparative effectiveness research in focal epilepsy: a review of network meta-analyses and real-world evidence on antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2020;61(4):595–609.
51. Guery D, Rheims S. Is the mechanism of action of antiseizure drugs a key element in the choice of treatment? *Fundam Clin Pharmacol*. 2020;fcp.12614.
52. Ryvlin P, Cross JH, Rheims S. Epilepsy surgery in children and adults. *Lancet Neurol*. 2014;13(11):1114–1126.
53. Lambrechts DAJE, de Kinderen RJA, Vles JSH, et al. A randomized controlled trial of the ketogenic diet in refractory childhood epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2017;135(2):231–239.
54. Kverneland M, Taubøll E, Molteberg E, et al. Pharmacokinetic interaction between modified Atkins diet and antiepileptic drugs in adults with drug-resistant epilepsy. *Epilepsia*. 2019;60(11):2235–2244.
55. Leidy NK, Elixhauser A, Vickrey B, et al.. Seizure frequency and the health-related quality of life of adults with epilepsy. *Neurology*. 1999;53(1):162.
56. Jacoby A, Baker GA, Steen N, et al. The clinical course of epilepsy and its psychosocial correlates: findings from a U.K. Community Study. *Epilepsia*. 1996;37(2):148–161.
57. Ramos-Perdigués S, Baillés E, Mané A, et al. A prospective study contrasting the psychiatric outcome in drug-resistant epilepsy between patients who underwent surgery and a control group. *Epilepsia*. 2016;57(10):1680–1690.

58. Mehdizadeh, A., Barzegar, M., Negargar, S. *et al.* The current and emerging therapeutic approaches in drug-resistant epilepsy management. *Acta Neurol Belg* **119**, 155–162 (2019).
59. Devinsky O, Marsh E, Friedman De, et.al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol*. 2016 Mar;15(3):270-8.
60. LivaNova Inc. *VNS Therapy Physician's Manual*. LivaNova, Inc., 26-0009-7600/6 (U.S.) (2020).
61. Cyberonics Inc. *NeuroCybernetic Prothesis System Physician's Manual*. Cyberonics, Inc., 26-0006-0900/1 U.S. Domestic Version (2002).
62. Terry R, Tarver B, Zabara J. An implantable neurocybernetic prothesis system. *Epilepsia*. (1990) 31(Suppl.2):S33–7.
63. Cyberonics Inc. *VNS Therapy® System Physician's Manual*. Cyberonics, Inc., 76-0006-4400/0 (U.S.). (2015).
64. Eggleston KS, Olin BD, Fisher RS. Ictal tachycardia: the head-heart connection. *Seizure*. (2014) 23:496–505.
65. Boon P, Vonck K, van Rijckevorsel K, et al. A prospective, multicenter study of cardiac-based seizure detection to activate vagus nerve stimulation. *Seizure*. (2015) 32:52–61
66. Elliott RE, Morsi A, Kalhorn SP, et al. Vagus nerve stimulation in 436 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy: long-term outcomes and predictors of response. *Epilepsy Behav*. 2011;20:57-63.
67. Elliott RE, Rodgers SD, Bassani L, et al. Vagus nerve stimulation for children with treatment-resistant epilepsy: a consecutive series of 141 cases. *J Neurosurg Pediatr*. 2011;7:491-500.
68. Lancman G, Virk M, Shao H, et al. Vagus nerve stimulation vs. corpus callosotomy in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome: a meta-analysis. *Seizure*. 2013;22:3-8.
69. Musselman ED, Pelot NA, Grill WM. Empirically Based Guidelines for Selecting Vagus Nerve Stimulation Parameters in Epilepsy and Heart Failure. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2019 Jul 1;9(7):a034264.
70. Ng M, Devinsky O. Vagus nerve stimulation for refractory idiopathic generalised epilepsy. *Seizure*. 2004;13:176-178.
71. Amar AP, Apuzzo MLJ, Liu CY. Vagus nerve stimulation therapy after failed cranial surgery for intractable epilepsy: results from the vagus nerve stimulation therapy patient outcome registry. *Neurosurgery*. 2004;55:1086-1093.
72. Valencia I, Holder DL, Helmers SL, Madsen JR, Riviello JJ. Vagus nerve stimulation in pediatric epilepsy: a review. *Pediatr Neurol*. 2001;25:368-376.
73. Yang J, Phi JH. The Present and Future of Vagus Nerve Stimulation. *J Korean Neurosurg Soc*. 2019 May;62(3):344-352.
74. Samala R, Agrawal M, Doddamani RS, et al. Pearls and Nuances in Vagal Nerve Stimulator Implantation Surgery. 2021 Nov 3;5:19-23.
75. Giordano F, Zicca A, Barba C, Guerrini R, Genitori L. Vagus nerve stimulation: surgical technique of implantation and revision and related morbidity. *Epilepsia*. 2017;58 Suppl 1:85–90.
76. Révész D, Rydenhag B, Ben-Menachem E. Complications and safety of vagus nerve stimulation: 25 years of experience at a single center. *J Neurosurg Pediatr*. 2016 Jul;18(1):97-104.
77. Kahlow H, Olivecrona M. Complications of vagal nerve stimulation for drug-resistant epilepsy: A single center longitudinal study of 143 patients. Department of Pharmacology and Clinical Neuroscience, Umeå University, Section of Neurosurgery, Umeå University Hospital, Umeå, Sweden. 15 July 2013.

78. Dietrich S, Smith J, Scherzinger C, et al. A novel transcutaneous vagus nerve stimulation leads to brainstem and cerebral activations measured by functional MRI. *Biomed Tech (Berlin)*. 2008;53:104–11.
79. Ventureyra EC. Transcutaneous vagus nerve stimulation for partial onset seizure therapy. A new concept. *Childs Nerv Syst*. 2000;16:101
80. Kraus T, Hosl K, Kiess O, et al. BOLD fMRI deactivation of limbic and temporal brain structures and mood enhancing effect by transcutaneous vagus nerve stimulation. *J Neural Transm*. 2007;114:1485–93.
81. Peuker ET, Filler TJ: The nerve supply of the human auricle. *Clin Anat* 2002; 15:35–37
82. Badran BW, Austelle CW. The Future Is Noninvasive: A Brief Review of the Evolution and Clinical Utility of Vagus Nerve Stimulation. *Novel Neurotherapeutics*. Winter 2022;20(1):3-7.
83. Panebianco M, Rigby A, Marson A, et al. - Vagus nerve stimulation for focal seizures. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022, 7
84. Limura Y, Suzuki H, Mitsuhashi T, et al. - Effect of vagus nerve stimulation against generalized seizure and status epilepticus recurrence, *Frontiers in Neurology*, 2023, 14
85. Lamberink HJ, Otte WM, Blümcke I, et al. - Seizure outcome and use of antiepileptic drugs after epilepsy surgery according to histopathological diagnosis: a retrospective multicentre cohort study. *The Lancet Neurology*. 2020, 19(9), 748-757
86. Drane DL, Pedersen NP. - Knowledge of language function and underlying neural networks gained from focal seizures and epilepsy surgery. *Brain and Language*. 2019, 189, 20-33
87. Zhu J, Wang X, Xu C, et al. - Comparison of efficiency between VNS and ANT-DBS therapy in drug-resistant epilepsy: A one year follow-up study. *J Clin Neurosci*. 2021, 90, 112-117
88. Wang HE, Woodman M, Triebkorn P, et al. - Delineating epileptogenic networks using brain imaging data and personalized modeling in drug-resistant epilepsy. *Sci Transl Med*. 2023, 15
89. Kawai K, Tanaka T, Baba H, et al. - Outcome of vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy: the first three years of a prospective Japanese registry. *Epileptic Disord*. 2017;19(3):327-38
90. Colicchio G, Montano N, Fuggetta F, et al. - Vagus nerve stimulation in drug-resistant epilepsies. Analysis of potential prognostic factors in a cohort of patients with long-term follow-up. *Acta Neurochir (Wien)*. 2012;154:2237-40
91. Liu H, Yang Z, Meng F, et al. - Chronic vagus nerve stimulation reverses heart rhythm complexity in patients with drug-resistant epilepsy: An assessment with multiscale entropy analysis. *Epilepsy Behav*. 2018;83:168-74
92. Wang H, Tan G, Zhu L, et al. - Predictors of seizure reduction outcome after vagus nerve stimulation in drug-resistant epilepsy. *Seizure*. 2019;66:53-60
93. Elliott RE, Morsi A, Kalhorn SP, et al. - Vagus nerve stimulation in 436 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy: Long-term outcomes and predictors of response. *Epilepsy Behav*. 2011;20(1):57-63
94. Rong P, Liu A, Zhang J, et al. - An alternative therapy for drug-resistant epilepsy: transcutaneous auricular vagus nerve stimulation. *Chin Med J*. 2014;127(2):300-4
95. Hajtovic S, LoPresti M, Zhang L, et al. - The role of vagus nerve stimulation in genetic etiologies of drug-resistant epilepsy: a meta-analysis. *J Neurosurg Pediatr*. 2022;1-14.8. Constantinescu V, Matei D,

96. Constantinescu V, Matei D, Constantinescu I, Cuciureanu DI. Cardiac autonomic modulation in drug-resistant epilepsy patients after vagus nerve stimulation therapy. *Neurol Neurochir Pol.* 2020;54(4):329-336.
97. Sen A, Verner R, Valeriano J, et al. - Vagus nerve stimulation therapy in people with drug-resistant epilepsy (CORE-VNS): rationale and design of a real-world post-market comprehensive outcomes registry. *BMJ Neurol Open.* 2021;3:e000218
98. Liu HY, Yang Z, Meng F, et al. - Preoperative heart rate variability as predictors of vagus nerve stimulation outcome in patients with drug-resistant epilepsy. *Sci Rep.* 2018;8:1-11
99. Bauer S, Baier H, Baumgartner C, et al. - Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (tVNS) for treatment of drug-resistant epilepsy: A randomized, double-blind clinical trial (cMPsE02). *Brain Stimul.* 2016;9(3):356-63
100. Zhang Y, Qian R, Fu XM, et al. - Efficacy analysis of vagus nerve stimulation for the treatment of drug-resistant epilepsy: A report of 110 cases. *Chin J Neurosurg.* 2019;35:1059-63
101. Lagae L, Verstrepen A, Nada A, et al. - Vagus nerve stimulation in children with drug-resistant epilepsy: age at implantation and shorter duration of epilepsy as predictors of better efficacy? *Epileptic Disord.* 2015;17(3):308-14
102. Benedetti-Isaac JC, Torres-Zambrano M, Fandiño-Franky J, et al. - Vagus nerve stimulation therapy in patients with drug-resistant epilepsy and previous corpus callosotomy, *Neurocirugia (Astur).* 2012;23(6):244-9
103. Nalbantoğlu M, Ozkara C, Yeni N, et al. - Efficacy of Vagus Nerve Stimulation in Patients with Drug Resistant Epilepsy. *J Turk Epilepsi Soc.* 2014;20:23-2
104. Verrier RL, Nearing BD, Olin B, et al. - T-wave alternans levels and cardiac electrical stability response to vagus nerve stimulation: a heart rhythm study. *Heart Rhythm.* 2016;13(4):982-7.
105. Shan H, Zhang X, Zhao X, et al. - Clinical outcome and safety of vagus nerve stimulation in drug resistant epilepsy: a single center experience. *Front Neurol.* 2022;13:716487.
106. Bao EL, Chao LY, Ni P, et al. - Vagus Nerve Stimulation for Epilepsy: Long-term therapy outcomes in a Chinese population. *Chin Med J.* 2011;124(15):2336-40.
107. Tanaka M, Toda K, Hayashida Y, et al. - Efficacy and safety of transcutaneous vagus nerve stimulation in drug-resistant epilepsy: a randomized clinical trial. *Clin Neurophysiol.* 2017;128(6):992-9.
108. Danielsson, S., Viggedal, G., Gillberg, C., et al. (2008). Lack of effects of vagus nerve stimulation on drug-resistant epilepsy in eight pediatric patients with autism spectrum disorders: A prospective 2-year follow-up study. *Epilepsy & Behavior*, 12(3), 298-304.
109. Borghetti, D., Pizzanelli, C., Maritato, P., et al. (2007). Mismatch negativity analysis in drug-resistant epileptic patients implanted with a vagus nerve stimulator. *Brain Research Bulletin*, 73(1), 81-85.
110. Alshahrani, A., Eriksson, A., Røste, G. K., et al. (2020). Vagal nerve stimulation in children with drug-resistant epilepsy, 126(7), 896-898.
111. Manca, C., Coa, R., Murru, E., et al. (2023). Identification of Metabolic Biomarkers of Chronic Vagus Nerve Stimulation (VNS) in Subjects with Drug-Resistant Epilepsy (DRE). *Epilepsia Open*.
112. Panebianco, M., Rigby, A., Weston, J., et al. (2015). Vagus nerve stimulation for partial seizures. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4, CD002896.

113. Elliott, R. E., Rodgers, S. D., Bassani, L., et al. (2011). Vagus nerve stimulation for children with treatment-resistant epilepsy: a consecutive series of 141 cases. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 7(5), 491-500.
114. Fisher, B., Desmarteau, J. A., Koontz, E. H., et al. (2021). Responsive Vagus Nerve Stimulation for Drug Resistant Epilepsy: A Review of New Features and Practical Guidance for Advanced Practice Providers. *Frontiers in Neurology*, 11.
115. Lattanzi, S., Cagnetti, C., Matricardi, S., et al. (2018). Palliative non-respective surgery for drug-resistant epilepsy. *Brain and Development*, 40, 512-513.
116. Müller K, Fabó D, Entz L, et al. Outcome of vagus nerve stimulation for epilepsy in Budapest. *Epilepsia*. 2010 Jul;51(Special Issue: 10th Workshop on the Neurobiology of Epilepsy):98-101.

Lista lucrărilor științifice publicate

1. Urian FI, Rizea RE, Costin HP, Corlatescu AD, Iacob G, Ciurea AV. "INTEGRATING THE 5-SENSE SCORE FOR PATIENT SELECTION IN VAGUS NERVE STIMULATION FOR DRUG-RESISTANT EPILEPSY" *Cureus*. 2024 Aug 28;16(8):e68003.
2. Urian, FI., Corneliu Toader, Razvan-Adrian Covache Busuioc, Antonio-Daniel Corlatescu, Costin, H. P., Iacob, G., Alexadru Vlad Ciurea. . INTRODUCING THE INDEX OF RESPONSE TO STIMULATION (IRES): A NOVEL METRIC FOR ASSESSING VAGUS NERVE STIMULATION OUTCOMES IN DRUG-RESISTANT EPILEPSY. *Medicina*. 2025
3. Urian FI, Toader C, Busuioc R-AC, Glavan L-A, Corlatescu AD, Iacob G, Ciurea AV. "EVALUATING THE EFFICACY OF VAGUS NERVE STIMULATION ACROSS ‘MINOR’ AND ‘MAJOR’ SEIZURE TYPES: A RETROSPECTIVE ANALYSIS OF CLINICAL OUTCOMES IN PHARMACORESISTANT EPILEPSY" *Journal of Clinical Medicine*. 2024; 13(14):4114.