

Coordonator:
Prof. Dr. Ovidiu Alexandru BĂJENARU

Dr. Anca Adriana ARBUNE

STUDIUL ELECTROFIZIOLOGIC AL REȚELELOR NEURONALE ÎN TIMPUL SOMNULUI



EDITURA MEDICALĂ AMALTEA
www.amaltea.ro

„It is as if the Milky Way entered upon some cosmic dance. Swiftly the brain becomes an enchanted loom, where millions of flashing shuttles weave a dissolving pattern, always a meaningful pattern though never an abiding one; a shifting harmony of subpatterns”.

- SIR CHARLES SCOTT SHERRINGTON

CUPRINS

INTRODUCERE.....	9
I. PARTEA GENERALĂ	
1. Aspecte actuale ale epilepsiei și electrofiziologiei rețelelor neuronale.....	13
1.1 Epilepsia farmacorezistentă.....	13
1.2 Chirurgia epilepsiei și stimularea intracerebrală.....	32
1.2.1 Chirurgia epilepsiei.....	32
1.2.2 Explorarea cu electrozi intracerebrali.....	34
1.2.3 Stimulări corticale funcționale.....	39
1.2.4 Stimularea prin pulsuri electrice unice.....	39
1.3 Somnul și epilepsia.....	40
II. CONTRIBUȚII PERSONALE	
2. Ipoteza studiului și obiectivele generale.....	47
3. Metodologia generală a cercetării.....	48
4. Aria motorie suplimentară - semiologia clinică și rezultatele stimulării electrice directe în timpul explorării cu electrozi intracerebrali.....	55
4.1 Introducere.....	55
4.2 Material și metode.....	56
4.3 Rezultate.....	58
4.4 Discuții.....	64
4.5 Concluzii.....	65
5. Somnul modulează conectivitatea efectivă: Un studiu electroencefalografic de stimulare și înregistrare intracraniană.....	67
5.1 Introducere.....	67
5.2 Material și metode.....	68
5.2.1 Selecția pacienților și explorarea intracraniană.....	68
5.2.2 Localizarea contactelor electrozilor și definirea zonei epileptogene.....	70
5.2.3 Protocolul de stimulare.....	72
5.2.4 Analiza conectivității.....	72

5.2.5 Analiza statistică.....	73
5.3 Rezultate.....	74
5.3.1 Analiza populației.....	76
5.3.2 Modularea răspunsurilor induse de somn în structuri nonepileptogene.....	78
5.3.3 Modularea răspunsului indus de somn în structurile epileptogene.....	90
5.4 Discuții.....	95
5.5 Concluzii.....	101
6. Zona epileptogenă, parametrii de somn și deficitul cognitiv ușor - un studiu caz-control al pacienților cu epilepsie focală rezistentă la tratament explorată SEEG.....	102
6.1 Introducere.....	102
6.2 Material și metode.....	103
6.3 Rezultate.....	105
6.3.1 Vârsta și genul.....	105
6.3.2 Starea cognitivă.....	105
6.3.3 Cronotip.....	107
6.3.4 Parametri de somn.....	108
6.3.5 Anxietatea și depresia.....	110
6.3.6 Caracteristicile pacienților cu epilepsie.....	111
6.3.7 Corelații.....	112
6.4 Discuții.....	115
6.5 Concluzii.....	116
Concluzii și contribuții personale.....	118
BIBLIOGRAFIE.....	125
ANEXE	
<i>Anexa 1: Formular de consimțământ.....</i>	<i>143</i>
<i>Anexa 2: Avizul Comitetului de Etică.....</i>	<i>145</i>
<i>Anexa 3: Chestionare.....</i>	<i>146</i>

LISTA CU ABREVIERI ȘI SIMBOLURI

al	-	anterior insula
A	-	amygdala
AASM	-	American Academy of Sleep Medicine
ACC	-	anterior cingulum
AG	-	angular gyrus
C	-	Cuneus
CCEP	-	cortico-cortical evoked potentials
DLPFC	-	dorsolateral prefrontal cortex
DMPFC	-	dorsomedial prefrontal cortex
E	-	entorhinal cortex
ER	-	early responses
EZ	-	epileptogenic zone
F	-	fusiform gyrus
FEF	-	frontal eye fields
Hc	-	hippocampus
IPL	-	inferior parietal lobule
ITG	-	inferior temporal gyrus
LG	-	lingual gyrus
MCC	-	middle cingulum
MoCA	-	Montreal Cognitive Assessment Test
MOFC	-	medial orbitofrontal cortex
MTG	-	middle temporal gyrus
NEZ	-	non-epileptogenic zone
O	-	lateral occipital cortex
OFC	-	orbitofrontal cortex
OpF	-	frontal operculum
OpP	-	parietal operculum
OpR	-	Rolandic operculum
OpT	-	temporal operculum
pl	-	posterior insula
PCC	-	posterior cingulum
PCL	-	paracentral lobule
PHG	-	parahippocampal gyrus

PMC	-	premotor cortex
PrC	-	precuneus
preSMA	-	pre-supplementary motor area
R	-	primary motor cortex
RMS	-	root-mean-square
RFTC	-	radiofrequency thermocoagulation
S	-	primary sensitive cortex
SEEG	-	stereoelectroencephalography
SM	-	supramarginal gyrus
SMA	-	supplementary motor area
SOZ	-	seizure onset zone
SPES	-	single pulse electrical stimulation
SPL	-	superior parietal lobule
STG	-	superior temporal gyrus
TP	-	temporal pole
TPO	-	temporo-parieto-occipital junction
V1	-	primary visual cortex
VLPFC	-	ventrolateral prefrontal cortex
VMPFC	-	ventromedial prefrontal cortex
W	-	Wernicke area
WM	-	white matter

INTRODUCERE

Epilepsia este una dintre cele mai frecvente afecțiuni cronice neurologice, estimându-se că afectează 0.5% din populația lumii. În plus, aproximativ 10% din populația lumii prezintă o criză epileptică în cursul vieții, deși aceste evenimente nu semnifică un diagnostic obligatoriu de boală epileptică (1). Impactul epilepsiei asupra calității vieții individului, asupra societății și asupra economiei este imens, stimulând un număr mare de cercetători și medici să caute soluții pentru controlul eficient asupra bolii.

Termenul de „epilepsie” provine din grecescul „epilam-banein”, cu sensul de atac sau criză. Primele mențiuni asupra acestei afecțiuni și o clasificare rudimentară a tipurilor de crize datează încă din antichitate (mileniul III î. Hr.). Dintre cauzele epilepsiei, zeitățile sau demonii din Babilon au fost cel frecvent invocate în folclorul bogat legat de acest subiect (2). Primele scrieri medicale din Persia și China antică (secolele 6-7 î. Hr.) au menționat crizele și au identificat factorii psihologici, dieta, igiena necorespunzătoare, ca factori declanșatori ai crizelor, propunând și diferite tratamente specifice (3). Prima asociere între epilepsie și creier aparține medicului Hipocrate, care a elaborat primele ipoteze asupra originii „bolii sacre”, în jurul anului 400 î. Hr (4). În Evul Mediu, s-au perpetuat numeroase explicații asupra epilepsiei bazate pe superstiții. Secolul al XIX-lea s-a remarcat prin explozia cunoștințelor din acest domeniu medical, înființându-se și primele spitale dedicate pacienților cu epilepsie din Europa și din America (5).

Prima teorie unitară asupra epilepsiei a fost creată de Robert Bentley Todd și John Hughlings Jackson, care au făcut primele corelații între localizările anatomice ale unor leziuni cerebrale și manifestările clinice ale crizelor și au elaborat clasificarea în crize focale sau generalizate (6). În plus, Jackson a emis pentru prima dată teoria conform căreia criza epileptică reprezintă o descărcare electrică provenită din substanța cenușie a creierului, cauzată de un dezechilibru vascular sau nutrițional (7).

În secolul XX, odată cu dezvoltarea tehnologiei de înregistrare electroencefalografică (EEG), au fost realizate descoperiri importante, la care au contribuit inițial Berger, ulterior Gibbs împreună cu Lennox, prin evidențierea legăturii între anumite tipuri de activitate EEG și crizele convulsive (3). În paralel, au început să fie utilizate și primele medicamente antiepileptice, care au oferit o speranță pacienților cu această afecțiune.

Deși spectrul medicației antiepileptice s-a diversificat, experiența clinică a dovedit că aproximativ 20-30% dintre cazurile de epilepsie nu răspund la medicație (8), justificând necesitatea de a căuta alternative chirurgicale pentru suprimarea focarului epileptic. Primele încercări de intervenții neurochirurgicale datează de la sfârșitul secolului al XIX-lea, efectuate în câteva cazuri izolate de epilepsie posttraumatică din Baltimore, (Harvery Cushing) și Berna (Theodor Kocher) (4,9). Prin rafnarea tehnicilor și efectuarea unor operații în care pacientul era trezit după deschiderea calotei craniene, Penfield a reușit să elaboreze primele hărți cerebrale ale cortexului motor și senzitiv (4,6). Chirurgia epilepsiei a fost susținută de revoluția tehnologică, prin introducerea stereotaxiei de către Talairach, și a stereoelectroencefalografiei (SEEG) în scop diagnostic și terapeutic, începând din anii 60' (3). În prezent, amigdalohipocampectomia a devenit intervenția de rutină în chirurgia epilepsiei, însă pe lângă SEEG sunt necesare în multe cazuri și alte investigații moderne suplimentare pentru stabilirea limitelor focarului epileptogenic, precum IRM cu rezoluție înaltă, IRM funcțional, PET-CT, SPECT, spectroscopie sau MEG, (10).

Epilepsia farmacorezistentă rămâne o provocare pentru neurologi, în ciuda multiplelor metode de investigare a acesteia. Educația pacienților, identificarea și tratamentul comorbidităților, identificarea factorilor declanșatori și optimizarea tratamentului antiepileptic sunt măsurile ce trebuie aplicate tuturor pacienților (8). Deși tratamentul antiepileptic s-a îmbunătățit prin dezvoltarea noilor molecule, devenind foarte eficient în combinațiile potrivite, s-a demonstrat că medicația își pierde eficiența în timp și nu împiedică extinderea rețelei epileptogene (11,12). Chirurgia epilepsiei câștigă din ce în ce mai mult teren, fiind disponibile mai multe variante: stereoelectroencefalografia (SEEG) utilizând electrozi intracerebrali de profunzime sau de suprafață, atât pentru investigarea cât și pentru tratamentul pe termen scurt al epilepsiilor focale, rezecția leziunilor cerebrale identificate imagistic ca generatoare ale crizelor epileptice, implantarea de stimulator vagal pentru o categorie largă de pacienți, intervenții paleative pentru îmbunătățirea severității crizelor (calosotomie anterioară sau posterioară, disconecția unor arii corticale specifice, emisferotomie etc.), ablație termică interstițială cu laser și stimulare responsivă nervoasă (13).

Selecția candidaților pentru SEEG este strictă, limitată numai la cazurile cu epilepsie focală farmacorezistentă și la cazurile de epilepsie lezională, cu localizare în afara cortexului funcțional (14). Implantarea de electrozi intracerebrali este planificată cu atenție, în funcție de informațiile clinice, EEG și imagistice. Numărul de electrozi este limitat la maximum 18 în ambele emisfere cerebrale, cu poziționare specifică, folosind un cadru stereotactic și cu traiectorii ajustate preoperator în funcție de vascularizația pacientului (15). Monitorizarea SEEG se desfășoară într-un centru specializat, timp de maximum 3 săptămâni, interval în care trebuie înregistrată minim o criză epileptică habituală. În absența acesteia, decizia asupra intervenției chirurgicale nu poate fi

luată cu certitudine și influențează major rezultatul final (16). În acest context a apărut necesitatea stimulărilor intracerebrale, care permite generarea de descărcări epileptiforme tipice din ariile suspectate, dar și cartografierea țesutului cerebral din afara zonei epileptogene (10).

Stimulările cu pulsuri electrice unice (SPES) au fost pentru prima dată elaborate și utilizate în anul 2002, de grupul Valentin et al. (17) și implică o injecție de curent foarte mică, insuficientă pentru a genera efecte clinice, dar care este suficientă pentru a genera răspunsuri electrice precoce (ER) și tardive (DR) în ariile cerebrale din rețeaua cerebrală conectate funcțional.

Având în vedere că somnul este recunoscut ca facilitator al descărcărilor epileptice (18,19), studiul actual își propune să studieze dinamica rețelelor cerebrale epileptiforme și nonepileptiforme în stare de veghe și în somn, prin intermediul răspunsurilor precoce la stimularea electrozilor intracerebrali, folosind protocolul SPES la pacienții cu epilepsie focală farmacorezistentă monitorizați preoperator prin SEEG.

Ipoteza de cercetare presupune că ariile corticale sunt conectate diferit în somn în comparație cu starea de veghe, iar rețelele cerebrale epileptogene sunt influențate în mod specific de către somn, mai mult și în mod diferit față de rețelele fiziologice.

Obiectivele generale propuse au fost:

1. Caracterizarea rețelelor neuronale fiziologice în stare de somn și veghe prin utilizarea stimulării cu pulsuri electrice unice cu amplitudini variabile
2. Caracterizarea rețelelor neuronale epileptogene în stare de somn și veghe prin utilizarea stimulării cu pulsuri electrice unice cu amplitudini variabile
3. Identificarea relației dintre zona epileptogenă, caracteristicile somnului și statusul cognitiv

Au fost selectați pentru investigare și au semnat consimțământul informat 26 de pacienți cu epilepsie farmacorezistentă evaluați prechirurgical cu electrozi intracerebrali între 2016-2018 în cadrul Programului Național pentru Chirurgia Epilepsiei desfășurat la Spitalul Universitar de Urgență București, Laboratorul pentru Monitorizarea Epilepsiei și Somnului. Pacienții au fost evaluați pre-implantare conform protocolului standard: consult neurologic și epileptologic, înregistrare video EEG a crizelor, IRM cerebral cu protocol de epilepsie, PET-CT cerebral, planificarea implantului de electrozi intracerebrali conform ipotezei zonei epileptogene. Ulterior implantării de electrozi de profunzime, pacienții au fost monitorizați SEEG în cadrul laboratorului și au fost efectuate stimulări intracerebrale folosind diferite protocoale utilizate la nivel internațional pentru cartografierea zonelor cerebrale, inclusiv protocolul SPES aplicat în veghe și în somn în aceleași perechi de contacte.

Protocolul de stimulare SPES original a fost rafinat prin colaborarea cu Facultatea de Fizică a Universității din București, acest protocol îmbunătățit fiind unic în lume și exclusiv utilizat în cadrul Laboratorului de Monitorizare a Epilepsiei și Somnului (20). Colaborarea în cadrul echipei constituite de medicii neurologi, medicii neurochirurși, medicii radiologi și fizicieni s-a dovedit foarte fructuoasă de-a lungul timpului, acest studiu fiind doar unul dintre multele proiecte desfășurate împreună.

Pe lângă protocolul de stimulare, pacienții au fost evaluați cognitiv preimplantare pentru patologia de somn și tulburări psihiatrice, utilizând Mini Mental Status Examination (MMSE) și chestionarul Montreal Cognitive Assessment (MoCA), iar pe parcursul monitorizării SEEG au fost evaluați pentru apariția unor tulburări anxioase sau depresive, folosind chestionarul Hospital Anxiety and Depression Questionnaire, dar și pentru calitatea și caracteristicile somnului, respectiv prezența somnolenței diurne, aplicând chestionarele Pittsburg Sleep Quality Index, Epworth Sleepiness Scale și chestionarul Morningness-Eveningness).

În momentul demarării studiului, nu existau publicații asupra dinamicii somn-veghe a stimulărilor SPES, ci doar asupra unor loturi limitate de pacienți cu observații asupra acestor stimulări diferențiat pe somnul REM sau nonREM (21). În cadrul Laboratorului de Monitorizare a Epilepsiei și Somnului exista experiență doar pentru stimulările SPES în stare de veghe, dar nu și pentru cele din timpul somnului, având în vedere durata prelungită a unui curs complet de stimulare (4-5 ore).

Rezultatele acestui studiu au permis elaborarea unor hărți ale rețelelor cerebrale funcționale epileptogene și nonepileptogene și a reactivității lor în somn, subliniind importanța momentului aplicării stimulărilor intracerebrale și a modului în care epilepsia schimbă conexiunile funcționale normale. Somnul modulează diferite conexiunile locale și la distanță. În timpul somnului există diferite pattern-uri de flux de informații în structurile fiziologice față de structurile patologice. Conectivitatea în cadrul rețelei epileptogene diferă în somn față de veghe în funcție de emisfera în care zona epileptogenă este situată.

Aceste rezultate pot fi utilizate practic în următoarele monitorizări intracerebrale, eficientizând procesul de monitorizare SEEG și interpretare a rezultatelor stimulărilor intracerebrale, oferind informații vitale suplimentare crizelor habituale înregistrate în decizia de delimitare a focului epileptogen asupra căruia se poate interveni chirurgical.

Un alt rezultat important a fost stabilirea relației dintre afectarea cognitivă și afectarea somnului nocturn la pacienții tineri cu epilepsie, în comparație cu un lot de voluntari sănătoși. În absența unor patologii de somn (apnee obstructivă sau restrictivă, insomnie, coșmaruri etc.), în condiții de durată optimă a somnului nocturn, pacienții tineri cu epilepsie suferă de somnolență diurnă excesivă corelată cu afectarea cognitivă ușoară, modulate de localizarea zonei epileptogene la nivel lobar.

Limitările studiului desfășurat sunt: absența la unii pacienți a înregistrărilor SEEG în paralel cu EEG de scalp, lipsa disponibilității unei evaluări neurocognitive comprehensive înainte de implantul de electrozi intracerebral și subiectivitatea pacienților în momentul completării chestionarelor.

Studiul va fi continuat după elaborarea acestei teze încă 2 ani, pentru a evalua impactul pe termen lung al hărților corticale generate prin stimularea SPES asupra deciziilor de intervenție chirurgicală, respectiv impactul chirurgiei epilepsiei asupra somnului la pacienții cu epilepsie farmacorezistentă.

I. PARTEA GENERALĂ

1

ASPECTE ACTUALE ALE EPILEPSIEI ȘI ELECTROFIZIOLOGIEI REȚELOR NEURONALE

1.1 Epilepsia farmacorezistentă

Epilepsia este o afecțiune neurologică cronică, aflată pe locul doi în lume ca frecvență, cu peste 50 milioane de bolnavi și aproximativ 2 milioane de cazuri noi în fiecare an (1). Deși majoritatea pacienților pot fi tratați cu succes prin administrarea de medicație antiepileptică în doze și combinații corecte (22), se estimează că aproximativ o treime dintre pacienți dezvoltă farmacorezistență și continuă să prezinte crize epileptice importante în ciuda tratamentului medicamentos (8). Acești pacienți au un grad înalt de morbiditate și invaliditate. Mortalitatea pacienților cu epilepsie farmacorezistentă este de până la șapte ori mai mare comparativ cu populația generală (23).

Conform Ligii Internaționale Împotriva Epilepsiei (ILAE), criza epileptică este reprezentată de apariția tranzitorie a semnelor și/sau simptomelor clinice determinate de activității neuronale anormale excesive sincrone de la nivelul creierului (24).

Epilepsia este definită ca o boală caracterizată de apariția a cel puțin două crize epileptice neprovocate, la distanță de cel puțin 24 ore, sau de apariția a unei crize epileptice (neprovocată sau reflexă) în contextul în care creierul persoanei respective demonstrează un risc de peste 60% de a genera crize recurente în următorii 10 ani, sau de diagnosticarea unui sindrom epileptic (25). Factorii de risc care îndeplinesc pragul de 60% sunt variabili, de exemplu apariția crizei la câteva luni după un accident vascular, identificarea unei leziuni cerebrale cu potențial epileptogen, o

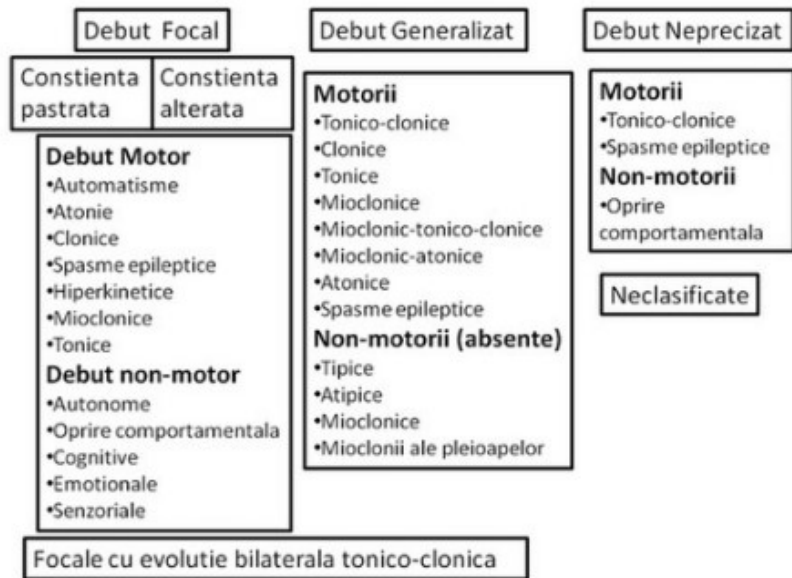


Figura 1.1. Clasificarea crizelor epileptice

Sursa: Fisher et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. Epilepsia 2017. Vol 17(6): 48. (26)

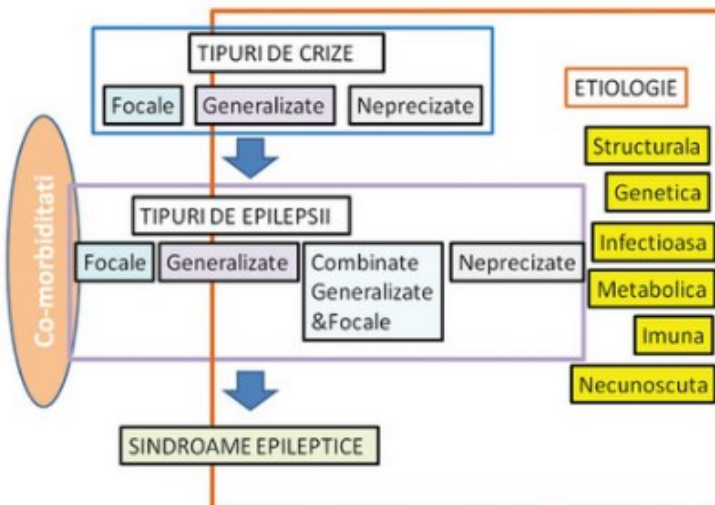


Figura 1.2. Clasificarea epilepsiilor

Sursa: Scheffer I. E. et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia, 2017. Vol 58(4):512-521 (27)

examinare EEG cu descărcări epileptiforme, etc. (25). Decizia finală asupra acestui risc aparține medicului neurolog care examinează și evaluează pacientul.

Clasificarea crizelor epileptice și a epilepsiilor continuă să fie controversată, pe măsură ce tehnologia și modalitățile de investigare evoluează, înregistrând numeroase modificări de-a lungul timpului. Ultimele clasificări au fost publicate în anul 2017, identificând trei categorii majore în funcție de debut: cu debut focal, cu debut generalizat și cu debut neprecizat (Figura 1.1 și Figura 1.2).

Epilepsia farmacorezistentă a fost definită ca eșecul încercărilor de tratament cu două medicamente antiepileptice (AED) tolerate, alese și administrate corespunzător (monoterapie sau în combinație). Ținta terapiei, în funcție de care se consideră eșecul, este absența completă a crizelor pentru un interval de timp de 3 ori mai lung decât ultimul interval fără crize sau absența completă a crizelor timp de 1 an (oricare este durata mai lungă) (28).

Consecințele epilepsiei farmacorezistente au implicații multiple asupra vieții pacienților și familiilor lor (29). Povara pacienților epileptici este dată de scăderea semnificativă a calității vieții, dar și de discriminarea prin dificultățile de integrare socială, limitările posibilităților de a-și găsi un loc de muncă și de a-și construi o carieră, precum și de a se integra și de a funcționa în cadrul familiei. În plus, epilepsia farmacorezistentă este un factor de risc independent pentru moartea subită între cauzele de deces ale epilepsiei (SUDEP) (30,31).

Numeroase studii au evaluat factorii de risc și predicția apariției farmacorezistenței. Deși crizele pot fi controlate în primii 2 ani de la diagnostic prin tratament medicamentos, acest succes nu reprezintă obligatoriu o garanție pentru excluderea recăderilor epilepsiei în următorii ani (32). Principalii factori de predicție negativă pentru controlul crizelor sunt considerați: frecvența inițială mare a crizelor, etiologia epilepsiei, tipurile multiple de crize, debutul cu status epilepticus, istoricul de crize febrile și anomaliile EEG precoce (33,34).

Caracteristicile crizelor epileptice au o importanță deosebită în determinarea originii acestora (35). Conform clasificării ILAE (26), crizele sunt fie cu debut focal, fie cu debut generalizat, iar crizele focale pot avea evoluție, în anumite cazuri, către manifestarea tonico-clonică bilaterală.

Semiologia crizelor poate avea valoare de localizare în ceea ce privește rețeaua epileptogenă la nivelul structurii implicate și/sau emisferei cerebrale, deși specificitatea nu este întotdeauna foarte ridicată. Unele crize sunt însoțite de aură, definită ca porțiunea din criză care apare înainte de pierderea stării de conștiență și pe care pacientul și-o amintește (36). Aurile trebuie să fie distinse de senzațiile premonitorii, deoarece aurile reprezintă, de fapt, debutul clinic al crizelor, pe când experiențele premonitorii apar cu mult timp înaintea debutului crizelor, de obicei cu minim 30 de minute (37). Întrucât aurile apar în relație cu focarul epileptogen sau primele noduri din rețeaua epileptogenă, iar rezecția acestui focar determină rezultatul chirurgiei epilepsiei și controlul crizelor, recunoașterea și descrierea cât mai precisă a aurelor poate avea o importanță majoră. Pe de altă parte, dacă debutul electric al crizei are loc într-o arie cerebrală silențioasă clinic sau dacă propagarea electrică are loc prea rapid (38), recunoașterea aurei devine dificilă sau este doar parțial recunoscută de către pacient, și trebuie interpretată cu precauție în timpul evaluării prechirurgicale (39,40).