

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

“CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI

**ȘCOALA DOCTORALĂ
NEUROȘTIINȚE CLINICE**



***STUDIUL ELECTROFIZIOLOGIC AL REȚELELOR
NEURONALE ÎN TIMPUL SOMNULUI***

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. OVIDIU ALEXANDRU BĂJENARU

Student-doctorand:

DR. ANCA ADRIANA ARBUNE

2019

Cuprins

INTRODUCERE	8
I. PARTEA GENERALĂ	13
1. Aspecte actuale ale epilepsiei si electrofiziologiei rețelelor neuronale	14
1.1 Epilepsia farmacorezistentă	14
1.2 Chirurgia epilepsiei și stimularea intracerebrală	41
1.2.1 Chirurgia epilepsiei	41
1.2.2 Explorarea cu electrozi intracerebrali	46
1.2.3 Stimulări corticale funcționale	50
1.2.4 Stimularea prin pulsuri electrice unice	51
1.3 Somnul și epilepsia	53
II. CONTRIBUȚII PERSONALE	61
2. IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVELE GENERALE	62
3. METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII	63
4. ARIA MOTORIE SUPLIMENTARĂ - SEMIOLOGIA CLINICĂ ȘI REZULTATELE STIMULĂRII ELECTRICE DIRECTE ÎN TIMPUL EXPLORĂRII CU ELECTROZI INTRACEREBRALI	72
4.1 Introducere	72
4.2 Material și metode	73
4.3 Rezultate	76
4.4 Discuții	84
4.5 Concluzii.....	85
5. SOMNUL MODULEAZĂ CONECTIVITATEA EFECTIVĂ: UN STUDIU ELECTROENCEFALOGRAFIC DE STIMULARE ȘI ÎNREGISTRARE INTRA- CRANIANĂ	87
5.1 Introducere	87
5.2 Material și metode	88
5.2.1 Selecția pacienților și explorarea intracraniană	88
5.2.2 Localizarea contactelor electrozilor și definirea zonei epileptogene.....	89
5.2.3 Protocolul de stimulare	92

5.2.4 Analiza conectivității	93
5.2.5 Analiza statistică	94
5.3 Rezultate	97
5.3.1 Analiza populației	100
5.3.2 Modularea răspunsurilor induse de somn în structuri non-epileptogene	103
5.3.3 Modularea răspunsului indus de somn în structurile epileptogene	119
5.4 Discuții	129
5.5 Concluzii	134
6. ZONA EPILEPTOGENĂ, PARAMETRII DE SOMN ȘI DEFICITUL COGNITIV UȘOR - UN STUDIU CAZ-CONTROL AL PACIENȚILOR CU EPILEPSIE FOCALĂ REZISTENTĂ LA TRATAMENT EXPLORAȚI SEEG	135
6.1 Introducere	135
6.2 Material și metode	136
6.3 Rezultate	139
6.3.1 Vârsta și genul	139
6.3.2 Starea cognitivă	139
6.3.3 Cronotip	141
6.3.4 Parametri de somn	141
6.3.5 Anxietatea și depresia	144
6.3.6 Caracteristicile pacienților cu epilepsie	146
6.3.7 Corelații	146
6.4 Discuții	149
6.5 Concluzii.....	152
CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE	153
BIBLIOGRAFIE	161
ANEXE	192
ANEXA 1: FORMULAR DE CONSIMTAMANT	193
ANEXA 2: AVIZUL COMITETULUI DE ETICA	195
ANEXA 3: Chestionare	196
ARTICOLE	206

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 (World Health Organization, 2019). 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.

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Epilepsia farmacorezistentă rămâne o provocare pentru neurologi, în ciuda multelor 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 (Dalic & Cook, 2016). 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 (Chen, Brodie, Liew, & Kwan, 2018; Hogan, 2018). 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 (Englot, 2018).

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 (West et al., 2019). 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 (Gonzalez-Martinez et al., 2014). 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 (Miller & Cole, 2011). 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 (Kovac, Vakharia, Scott, & Diehl, 2017).

Stimulările cu pulsuri electrice unice (SPES) au fost pentru prima dată elaborate și utilizate în anul 2002, de grupul Valentin et al. (Valentín et al., 2002) 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 conectate funcțional din rețeaua cerebrală.

Având în vedere că somnul este recunoscut ca facilitator al descărcărilor epileptice (Aird, 1983; St Louis, 2011), studiul actual își propune să studieze dinamica rețelelor cerebrale epileptiforme și non-epileptiforme 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 STUDIULUI ȘI OBIECTIVE PROPUSE

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.

Caracterizarea răspunsurilor rețelelor neuronale fiziologice și epileptogene utilizând stimulările cu pulsuri electrice unice (SPES) cu amplitudine variabilă în somn comparativ cu starea de veghe nu a mai fost raportată până în prezent, constituind elementul de noutate și originalitate al cercetării doctorale propuse.

Utilitatea practică pentru aplicarea de SPES în somn este de a îmbunătăți performanța chirurgiei epilepsiei, prin identificarea cu o mai mare precizie a zonei și rețelei epileptogene, respectiv a conectivității ariilor cerebrale funcționale incluse în rețea, reducerea semnificativă a timpului necesar monitorizării preoperatorii a pacienților cu epilepsie farmacorezistentă, influențarea delimitării zonei de rezecție curativă a zonei epileptogene ținând cont de hărțile de conectivitate a diferitelor arii cerebrale.

Obiectivele generale ale studiului sunt:

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.

MATERIAL ȘI METODE

Studiul electrofiziologic al rețelelor neuronale în timpul somnului este realizat printr-o cercetare de tip experimental, completată de un studiu clinic prospectiv longitudinal.

Studiul a fost avizat de Consiliul Etic al Spitalului Clinic Universitar de Urgență București și a fost aprobat de Comisia de etică a cercetării științifice din UMF "Carol Davila" București, conform procedurilor și reglementărilor specifice, prin decizia 8639/18.02.2016.

Întreaga activitate desfășurată pe parcursul studiului s-a bazat pe comunicarea transparentă cu pacienții, respectând confidențialitatea datelor personale, demnitatea umană, non-discriminarea și non-stigmatizarea. În derularea cercetării am urmărit în permanență ca beneficiile pacienților participanți la studiu să fie maxime, evitând orice fel de prejudiciu.

Studiul clinic experimental, a fost propus inițial pentru un număr de 30 de cazuri cu epilepsie focală farmacorezistentă, diagnosticată și clasificată conform consensului internațional, la pacienți cu vârsta peste 18 ani, care nu au avut contraindicații pentru explorare invazivă intracerebrală și care au consimțit să fie explorați invaziv cu electrozi intracerebrali de profunzime, inclusiv prin stimulare electrică directă prin intermediul electrozilor.

Studiul clinic prospectiv de tip longitudinal a supravegheat evoluția postoperatorie a pacienților, privind statusul clinic, cognitiv și caracteristicile somnului, urmărind în special efectul rezecției sau non-rezecției zonelor cu activitate epileptogenă patologică identificate prin stimulare cu pulsuri electrice unice în somn.

Studiul a fost desfășurat pe o perioadă de 2 ani, cu o vizită de confirmare a diagnosticului de epilepsie focală farmacorezistentă, o vizită de includere în studiu, o vizită de implantare și monitorizare stereoelectroencefalografică a electrozilor intracerebrali și două vizite de urmărire la 6 luni și 1 an de la explorarea invazivă.

Lotul de studiu a fost reprezentat de pacienți cu epilepsie rezistentă la tratament, care au fost evaluați prechirurgical în Unitatea de Monitorizare a Epilepsiei și a Somnului din Spitalul Universitar de Urgență București, prin monitorizare stereoelectroencefalografică cu

electrozi intracerebrali de profunzime, în perioada ianuarie 2016 - decembrie 2018, în cadrul Programului Național pentru Chirurgia Epilepsiei.

Toți pacienții au fost evaluați videoEEG anterior implantării timp de cel puțin 48 de ore consecutive, cu înregistrarea de crize epileptice habituale. Investigația a fost completată imagistic de IRM cu protocol de epilepsie și tomografie computerizată cerebrală FDG-PET.

Planul de implantare a electrozilor intracerebrali a fost bazat pe informațiile electro-anatomo-clinice colectate. Implantarea intracerebrală a electrozilor a fost realizată folosind cadrul stereotectic sau platformă imprimată 3D individualizată, conform configurației anatomice a pacientului. Au fost implantați între 9 și 18 electrozi de profunzime (DIXI și Ad-Tech) la fiecare pacient, cu lungimi variabile (între 8 până la 18 contacte), explorând cel puțin doi lobi cerebrali.

Înregistrările stereoelectroencefalografice (SEEG) au fost realizate prin conectarea electrozilor implantați prin prelungitoare la un amplificator Nicolet wireless cu 64 de canale (CareFusion) sau amplificator wireless Xltek cu 128 canale (Natus), cu rata de achiziție de 4096 Hz, fără filtre aplicate. Stimulările electrice directe ale electrozilor au fost realizate folosind un stimulator programabil (Guideline LP+, FHC Inc.).

Monitorizarea SEEG a durat între 8 și 16 zile, înregistrând cel puțin o criză spontană. Pe parcursul monitorizării au fost efectuate și stimulările electrice directe ale electrozilor intracerebrali, în perechi adiacente, utilizând diferite protocoale (1 Hz, 50 Hz, SPES cu amplitudini variabile) (Tabel I), pentru a cartografia conectivitatea ariilor cerebrale și cortexul funcțional.

Zona epileptogenă (EZ) a fost definită conform viziunii originale a lui Talairach și Bancaud (Kahane & Landré, 2008; Rosenow, 2001; Talairach & Bancaud, 1973). Structurile EZ pentru fiecare pacient au fost determinate independent de cel puțin doi experți epileptologi din cadrul laboratorului.

Pe parcursul monitorizării SEEG, pacienții au fost evaluați cognitiv folosind chestionarul pentru evaluare cognitivă Montreal (MoCA) (Nasreddine et al., 2005) și chestionarul Mini-Mental Status Examination (MMSE) (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975). Pacienții au mai completat chestionare pentru evaluarea caracteristicilor somnului - Epworth Sleepiness Scale (ESS) (Johns, 1991) și Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) (Buysse, Reynolds, Monk, Berman, & Kupfer, 1989), cronotipului - Morningness-Eveningness (MEQ) (Taillard, Philip, Chastang, & Bioulac, 2004), și anxietății și depresiei - Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (Zigmond & Snaith, 1983).

În final, au fost selectați pentru investigație și au semnat consimțământul informat 26 de pacienți cu epilepsie farmacorezistentă evaluați prechirurgical cu electrozi intracerebrali în perioada 2016-2018, în cadrul Programului Național pentru Chirurgia Epilepsiei.

Tabelul I: Protocoale de stimulare intracerebrală

Protocol de 1 Hz	aplicarea unor pulsuri electrice de 1 Hz, 1 ms, la interval de 1 secundă, 30 de iterații, cu amplitudini de 1 mA, 2 mA, 3 mA
Protocol de 50 Hz	aplicarea unor pulsuri electrice de 50 Hz, 1 ms, cu amplitudini între 0.1 mA și 3 mA, cu intensitate variabilă și la intervale variabile, pentru evocarea de răspunsuri clinice sau electrice (postdescărcări pe traseul EEG), cu evitarea producerii unei crize epileptice
Protocol SPES cu amplitudine variabilă aplicat în veghe și în somn	<ul style="list-style-type: none"> ○ aplicarea de pulsuri electrice unice ca undă bifazică, durată de 3 ms, cu amplitudini între 0.25 și 5 mA, cu aplicarea randomizată a pulsurilor de amplitudine diferită (20), la intervale fixe de 15 secunde; ○ pulsurile au fost aplicate în exact aceleași perechi de contacte adiacente ale electrozilor intracerebrali în veghe și în timpul somnului nocturn

Tabelul I prezintă detaliat protocoalele de stimulare electrică directă a electrozilor intracerebrali aplicate în mod sistematic în cazul pacienților evaluați prechirurgical.

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, diferențiate după somnul REM sau nonREM (Usami et al., 2015). 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).

Metoda originală de stimulare electrică directă cu pulsuri unice (SPES) (Valentín et al., 2002) presupune stimularea cortico-corticală a rețelelor neuronale prin aplicarea de pulsuri electrice unice de 1 ms, la intervale fixe, cu amplitudine constantă, până în 8 mA, în veghe, în zonele considerate epileptogene și înregistrând răspunsurile corticale evocate. Au

fost observate mai multe tipuri de răspunsuri pe traseul stereoelectroencefalografic (SEEG): early responses (ER) – descărcări de tip vârfuri, complexe vârf-undă sau unde lente, considerate fiziologice – în primele 100 ms; delayed responses (DR) – descărcări de tip vârfuri sau complexe vârf-undă, asemănătoare cu descărcările interictale, considerate patologice – între 100 ms și 1000 ms; repetitive responses (RR) – descărcări repetate de tip vârfuri sau complexe vârf-undă, identice, la intervale fixe, asemănătoare cu descărcările interictale, considerate patologice – între 100 ms și 1000 ms.

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 (Donos, Mîndruță, Ciurea, Mălfia, & Barborica, 2016). Colaborarea în cadrul echipei constituite de medicii neurologi, medicii neurochirurghi, medicii radiologi și fizicieni s-a dovedit foarte fructuoasă, dovedită și de numeroase alte proiecte realizate împreună de-a lungul timpului.

Într-o lucrare publicată în anul 2016, Donos et. al. (Donos et al., 2016) demonstrează că pentru evocarea răspunsurilor rețelelor epileptogene prin SPES contează sarcina electrică totală injectată, identificând parametrii optimi de aplicare ai SPES pentru obținerea de răspunsuri fiziologice sau patologice ale rețelelor neuronale. Acești parametri au fost utilizați în această cercetare.

Am colectat și analizat statistic date demografice (vârstă, sex, nivel de educație), antecedentele personale patologice, tratamentul la domiciliu, examenul clinic general și neurologic, tipul de epilepsie, semiologia și aurele crizelor, parametrii EEG de scalp, imagistica IRM cerebrală și PET-CT cerebrală, localizarea/ poziția electrozilor intracerebrali de profunzime postimplantare, caracteristicile focarului epileptogen și a rețelei epileptogene identificate prin înregistrările SEEG ictale și interictale, răspunsul la stimulările corticale funcționale cu protocol de 1 Hz și 50 Hz, răspunsul la stimulările SPES în veghe și în somn, scorurile de evaluare neuropsihologică și ale somnului, caracteristicile zonei epileptogene rezecate neurochirurgical (Tabelul II).

Prelucrarea statistică a fost adaptată tipului de variabile și distribuției acestora, precum și în funcție de numărul de cazuri. Pentru analiza multivariată, în funcție de tipul variabilelor independente, am utilizat regresia logistică simplă, respectiv regresia logistică multivariată pentru identificarea contribuțiilor fiecărui factor. Pentru demonstrarea validității corelațiilor statistice, am realizat respingerea ipotezei nule, cu prag de semnificație statistică $p < 0.05$.

Tabelul II: Caracteristicile pacienților incluși în studiu

ID	Vârsta la momentul explorării SEEG (ani)	Gen	Vârsta la debutul crizelor (ani)	Durata epilepsiei (ani)	Leziune pe IRM cerebral	Lateralizare EZ prin SEEG	EZ identificat prin SEEG	Intervenție	Rezultat
P1	38	M	18	20	Nu	Stânga	MOFC	rezeecție	Engel I A
P2	48	F	25	23	Nu	Stânga	Hc, PHG, E	rezeecție	Engel I A
P3	27	M	10	17	Nu	Stânga	A	rezeecție	Engel I A
P4	17	M	11	6	Nu	Dreapta	OpP, IPL	rezeecție	Engel I B
P5	35	F	10	25	Nu	Stânga	A, Hc, E	rezeecție	Engel I A
P6	7	M	6	1	Nu	Stânga	ACC	rezeecție	Engel I A
P7	18	M	6	12	Nu	Dreapta	MCC, PCL, S	rezeecție	Engel I A
P8	10	F	0.5	10	Nu	Stânga	A	nu	nu a fost operat
P9	34	F	20	14	Nu	Dreapta	A, Hc, E	rezeecție	Engel IB
P10	3	F	0.15	3	Nu	Dreapta	pI, OpT	rezeecție	Engel I A
P11	21	M	20	1	Nu	Dreapta	MCC, S	rezeecție	Engel I A
P12	20	M	1	19	Nu	Dreapta	ACC, MCC	rezeecție	Engel III
P13	38	M	19	19	Nu	Dreapta	A, Hc	rezeecție	Engel IA
P14	39	M	16	23	Nu	Stânga	MOFC	rezeecție	Engel IA
P15	22	M	10	12	Nu	Stânga	pI	RFTC	-
P16	39	M	13	26	Nu	Dreapta	MCC, PCC	rezeecție	Engel III
P17	31	M	26	5	Nu	Dreapta	MCC	RFTC	Engel IA
P18	41	M	3	38	Nu	Stânga	pI	RFTC	-
P19	38	M	34	5	Nu	Stânga	OpR, R	rezeecție	Engel IA
P20	19	F	2	17	Nu	Stânga	OpP, IPL, PCC	RFTC	-
P21	20	M	2	18	Nu	Stânga	MCC, PMC, SMA	RFTC	-
P22	30	F	27	3	Nu	Stânga	OpT	RFTC	-
P23	24	F	9	15	Nu	Stânga	aI	RFTC	-
P24	28	M	26	2	Nu	Dreapta	IPL	RFTC	-
P25	19	M	17	2	Nu	Dreapta	A, Hc, E	rezeecție	Engel IA
P26	18	F	14	4	Nu	Dreapta	multifocal	nu	nu a fost operat

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Lucrarea "Studiul electrofiziologic al somnului asupra rețelelor epileptogene în timpul somnului" a fost concepută pe baza obiectivelor generale, care au urmărit caracterizarea rețelelor neuronale fiziologice și epileptogene în stare de somn și veghe prin utilizarea stimulării cu pulsuri electrice unice cu amplitudini variabile și identificarea relației dintre zona epileptogenă, caracteristicile somnului și statusul cognitiv.

Studiul cuprinde trei teme, care aduc contribuții privind semiologia clinică și rezultatele stimulării ariei motorii suplimentare, rolul modulator al somnului asupra conectivității efective cerebrale și corelațiile dintre zona epileptogenă, parametrii de somn și deficitul cognitiv, la pacienții cu epilepsie focală rezistentă la tratament.

Principalele date caracteristice pacienților din studiu sunt prezentate în Tabelul II. În studiul 1 sunt analizate înregistrările și rezultatele la stimulările de somn și de veghe ale unui singur pacient (P5), completate de stimulările de veghe la alți 4 pacienți, care au fost evaluați înaintea începerii studiului. În studiile 2 și 3 sunt analizate datele corespondente celor 26 de pacienți din Tabelul II.

TEMA 1

Aria motorie suplimentară (SMA) are multiple roluri, care intervin în funcționarea normală a motricității, coordonării, vorbirii, și care explică dificultățile semiologiei clinice de localizare a unor leziuni care implică această zonă. Obiectivele specifice ale stimulării ariei motorii suplimentare au fost caracterizarea semiologiei și aurelor crizelor epileptice generate de zone epileptogene care includ SMA, evidențierea valorii lateralizatoare, identificarea manifestărilor clinice ale stimulării electrice directe a SMA prin intermediul electrozilor intracerebrali, descrierea conectivității SMA în veghe și în somn folosind stimulările SPES cu amplitudine variabilă și determinarea efectelor rezecției neurochirurgicale ale SMA. Am evaluat cinci pacienți cu epilepsie focală rezistentă la tratament, cu crize generate de zone epileptogene care includeau SMA, beneficiari ai programul național pentru chirurgia epilepsiei.

Înregistrările standard EEG la nivelul scalpului nu au putut delimita cu exactitate zonele generatoare de crize epileptice, deoarece structurile zonei epileptogene sunt localizate în profunzimea creierului. De aceea, a fost necesară evaluarea prechirurgicală a EZ prin implantarea de electrozi intracerebrali. Înregistrările SEEG, completate cu stimulările electrice directe ale creierului, au permis delimitarea zonelor rezecabile chirurgical, a căror îndepărtare să producă cel mai mic deficit neurologic.

Caracteristicile clinice ale crizelor, cu mișcări motorii specifice care sugerează implicarea SMA (posturarea distonică a membrelor superioare, grimasa, versiunea capului și a ochilor, flexia trunchiului) și alte manifestări ictale, au furnizat doar indicii pentru localizarea lobară a EZ, dar au fost inconsistente pentru lateralizare, confirmând studiile anterioare (So, 2006; Tufenkjian & Lüders, 2012).

Înregistrările SEEG au delimitat rețele epileptogene extinse și complexe, cu o conectivitate importantă între SMA și cortexul cingular mijlociu, debutul activității ictale fiind de obicei concomitent. La începutul crizelor de la pacienții din studiu, zonele epileptogene au cuprins și alte structuri meziale frontale sau parietale, la intervale scurte de timp. Propagarea crizelor a fost rapidă, probabil datorită implicării precoce a girusului cingulat, facilitând și transmiterea controlaterală.

Stimularea electrică directă a identificat doar efecte motorii, dar nicio afectare a vorbirii sau senzații elementare, spre deosebire de datele descrise în alte studii. Aceste diferențe ar putea fi consecința aplicării unor protocoale diferite de stimulare și de injecției de curent, comparativ cu studiile mai vechi, care utilizau praguri mai ridicate de stimulare și antrenau arii cerebrale mai extinse (David, Bastin, Chabardès, Minotti, & Kahane, 2010; Penfield & Boldrey, 1937). În protocolul nostru, numărul efectelor clinice observate în general a fost mai restrâns, deoarece am ales să nu repetăm stimularea cu încărcare electrică suplimentară la pacienții la care am obținut deja un răspuns.

Stimularea SPES a identificat cu succes conectivitatea SMA fără a produce simptome clinice și a demonstrat o influență modulatorie a somnului asupra anumitor conexiuni. Această constatare este inedită în literatura actuală din domeniul epilepsiei, dar confirmarea necesită studii suplimentare, care să cuprindă un număr mai mare de pacienți.

O observație importantă este implicarea de către zona epileptogenă a structurilor cerebrale meziale parietale și frontale, cum ar fi lobulul paracental, girusul cingulat și SMA, care pot determina manifestări tipice de criză frontală, evidențiate în cazul pacientului P5. Tratamentul chirurgical a avut succes, dar a necesitat și rezecția structurilor meziale parietale. Această experiență este relevantă pentru promovarea interpretării cu prudență a semiologiei și aurelor epileptice, în special atunci când există suspiciunea implicării ariei motorii suplimentare.

Rezultatele intervenției chirurgicale sunt concordante cu rezultatele unor studii anterioare privind rezecția SMA și MCC la pacienții cu tumori localizate în aceste zone, dar cu rezultate ușor mai bune pe termen lung (Kim et al., 2013).

TEMA 2

Studiul electrofiziologic de stimulare și înregistrare intracraniană a eficienței conectivității cerebrale în somn a avut ca obiective specifice evaluarea potențialelor evocate cortico-corticale (CCEP), utilizând SPES cu amplitudine variabilă atât în stare de veghe cât și de somn, descrierea variabilității rețelelor neuronale non-epileptogene (fiziologice) în veghe și în somn, determinarea influenței somnului asupra zonei epileptogene și determinarea relației dintre modularea rețelelor neuronale în somn și diferiți parametri (status cognitiv, localizarea zonei epileptogene, frecvența crizelor, durata epilepsiei, etc.). Au participat la studiu 25 de pacienți cu epilepsie rezistentă la tratament, care au fost evaluați pre-chirurgical.

Analiza SPES, bazată pe un număr de peste 31000 de răspunsuri la stimulări din 72 de structuri cerebrale, folosind răspunsurile precoce evocate cortico-cortical, centrate asupra stadiului de somn NREM-N2, a demonstrat efectul modulator constant asupra excitabilității și conectivității corticale, atât în structurile epileptogene, cât și non-epileptogene. Răspunsurile N1 apărute în timpul somnului după stimulare cu puls unic au fost mai ample în lobii frontal, temporal și insular din emisferul stâng, sugerând că mai ales în stadiul N2-NREM, conectivitatea outbound a lobilor frontali a fost crescută. Somnul a influențat mai mult conexiunile lungi decât pe cele scurte, care modifică excitabilitatea corticală. Modularea rețelei epileptogene a fost observată de la lobul frontal stâng către ariile cerebrale posterioare, dovedind implicarea principală a cortexului cingulat, dar fără semnificație statistică.

Efectul modulator constant al somnului asupra excitabilității și conectivității corticale a fost demonstrat folosind răspunsurile precoce SPES evocate cortico-cortical. Evaluarea a fost centrată asupra stadiului de somn NREM-N2, realizând o analiză amplă a SPES la 25 de pacienți cu epilepsie rezistentă la tratament, cu 31710 răspunsuri semnificative la 799 de stimulări din 72 de arii cerebrale.

Numărul mare de structuri cerebrale explorate și acoperirea largă a ambelor emisfere au permis să investigarea unei game largi de schimbări ale excitabilității și conectivității creierului în timpul somnului. Metodologia noastră abordează excitabilitatea și conectivitatea prin analizarea răspunsurilor evocate precoce (de la +10 până la + 100 ms), care sunt, în general, indicatoare ale conectivității fiziologice (Valentín et al., 2005, 2002).

Metode similare de evaluare a conectivității în somn au mai fost utilizate în câteva studii anterioare, dar parametrii analizați au fost diferiți. Aceste studii s-au concentrat pentru evaluarea răspunsurilor tardive (peste +300 ms), modificările spectrale sau valorile de

blocare a fazelor (Nobili et al., 2011; Pigorini et al., 2015; Usami et al., 2019, 2015). În plus, metodele folosite pentru studiul conectivității somnului a fost diferite, prin imagistică funcțională, care abordează activitatea spontană (Koike, Kan, Misaki, & Miyauchi, 2011; Song, Boly, Tagliazucchi, Laufs, & Tononi, 2019) sau prin stimulare electrofiziologică non-invazivă, cum ar fi stimularea magnetică transcraniană (Massimini, Ferrarelli, Huber, & Esser, 2005). Din cauza abordării heterogene, rezultatele acestor studii ar putea avea semnificație diferită.

Unul dintre cele mai solide rezultate ale studiului a fost evidențierea excitabilității crescute a regiunilor corticale în timpul somnului NREM-N2, atât în structurile epileptogene, cât și non-epileptogene. Studiile electrofiziologice anterioare asupra structurilor cerebrale normale sunt concordante cu rezultatele acestui studiu, evidențiind că excitabilitatea și conectivitatea cerebrală sunt crescute în timpul somnului NREM comparativ cu starea de veghe, prin analizarea mărimii N1 și a activității crescute a undelor gamma a componentei N1 și N2 a potențialelor evocate cortico-corticale (Usami et al., 2015). În mod particular, am evidențiat că revenirea undelor gamma la valori ridicate, după inhibiția inițială, este mai mare în lobul frontal, comparativ cu restul creierului.

Am demonstrat că răspunsurile N1, apărute în timpul somnului în primele 100 ms după pulsul unic, au fost mai mari în lobii frontal și parietal din emisferul drept la stimularea lobului frontal stâng, respectiv în lobii temporal și insular din emisferul stâng după stimularea lobului frontal. Aceste date sugerează că în timpul somnului, în special în stadiul N2-NREM, conectivitatea outbound a lobilor frontali a fost crescută. Acest model de flux de informații de sus în jos din regiunile frontale spre parietale din timpul somnului cu unde lente a mai fost descris într-un studiu foarte recent (Usami et al., 2019).

În studiul realizat am mai observat că același model de conectivitate, de la lobul frontal stâng către ariile cerebrale posterioare, are loc în modularea rețelei epileptogene, dovedind implicarea în principal a cortexului cingulat. Cu toate acestea, nu am găsit o dependență evidentă, semnificativă statistic (N-way Anova $p > 0.05$) între acest tip de conectivitate și susceptibilitatea pentru crize în timpul somnului.

Am evaluat și alți factori care ar putea influența modificările excitabilității corticale în starea de veghe și somn și am identificat că somnul a influențat mai degrabă conexiunile lungi decât pe cele scurte. Studiile anterioare au evidențiat faptul că în cadrul unui sistem neuronal, conexiunile lungi sunt slabe și mai puțin eficiente decât cele scurte, dar specializarea funcțională implică o diversitate a lungimilor conexiunilor (Betzel & Bassett, 2017).

Având în vedere că baza anatomică pentru capacitatea de integrare a informațiilor este oferită de conexiunile lungi (Olcese, Bos, Vinck, & Pennartz, 2018) și că somnul modulează preferențial conexiunile pe distanțe lungi, poate fi susținută ipoteza că somnul scade capacitatea creierului de a integra informațiile. Într-adevăr, Olcese și colaboratorii au calculat fluxului informațional direcționat prin analiza computerizată a entropiei de transfer între neuroni din regiunile corticale și subcorticale și au evidențiat o posibilă relație între distanță și eficiență, în timpul somnului NREM.

Pe de altă parte, diferența amplitudinii răspunsurilor de veghe a conexiunilor din intervalul de lungime 80-120 mm este de 4.9 ori mai mare atunci când analizăm conexiunile non-epileptogene comparativ cu cele patologice. Aceste date ar putea oferi dovezi indirecte privind disfuncționalitatea conexiunilor epileptogene. Astfel a fost demonstrat că, atât din punct de vedere anatomic (Besson et al., 2014), cât și funcțional (Bartolomei, Bettus, Stam, & Guye, 2013; Bettus et al., 2011; Englot et al., 2015; Haneef et al., 2014), conexiunile din cadrul EZ sunt întărite, în timp ce între EZ și NEZ există o segregare semnificativă (Donos et al., 2017). Această deconectare EZ-NEZ ar putea fi un factor care stă la baza modulației scăzute în somn a conexiunilor îndepărtate.

În continuare, am comparat, structură după structură, conectivitatea regiunilor non-epileptogene, și am constatat că excitabilitatea în rețeaua motorie (cortexul motor primar, SMA, pre-SMA și PMC) a fost crescută în timpul somnului, indiferent de partea stimulată și înregistrată. Mai mult, cortexul prefrontal prezintă doar parțial acest pattern de excitabilitate crescută atunci când stimularea a fost efectuată pe partea stângă (în cortexul cingulat anterior și median, cortexul prefrontal dorso-median și dorso-lateral, cortexul orbito-frontal median și orbito-frontal), iar potențialele evocate cortico-corticale sunt măsurate bilateral. Diferențele de modulare a conectivității din diferite regiuni ale lobului frontal pot fi explicate, pentru că somnul nu este un proces global, uniform în întregul creier.

Structurile frontale, mai ales cortexul prefrontal și motor, prezintă disociere a activității electro-corticale între veghe și somn (Nir et al., 2011; Nobili et al., 2011). În plus, conectivitatea crescută în timpul somnului a girusului cingulat anterior stâng și girusului cingulat posterior concordă cu rezultatele studiilor anterioare, care evidențiază stabilitatea nodurilor de rețea de bază din DMN (default-mode network) la diferite niveluri de excitare, precum și în timpul sedării ușoare (Greicius et al., 2008; Koike et al., 2011).

Analiza structurilor individuale arată o scădere a conectivității în rețeaua temporo-perisilviană, cu scăderea in-degree și out-degree în timpul somnului la nivelul structurilor temporale (lobul temporal, amigdala, girusului parahipocampic, girusul temporal superior),

A, PHG, STG) și al celor operculare (temporal, frontal și parietal). Această rețea prezintă un interes deosebit pentru limbaj (Catani, Jones, & Ffytche, 2005), după cum studiile anterioare de imagistică funcțională au demonstrat activitatea cortexului perisilvian legată de limbaj și în timpul somnului (Marko, Scott, & William, 2006). Nu se cunosc studii electrofiziologice raportate asupra investigării în timpul somnului a pattern-urilor conectivității din rețeaua limbajului în stare de repaus.

Totuși, Pigorini și colaboratorii au arătat că SPES are un efect de întrerupere a excitabilității corticale, prin creșterea frecvențelor lente și scăderea frecvențelor înalte, precum și prin eliminarea blocajului de fază (Pigorini et al., 2015). Rezultatele noastre privind conectivitatea segmentată a cortexului perisilvian este în concordanță cu observațiile grupului Pigorini.

Analizele pattern-urilor activității hipocampului în timpul somnului și interacțiunea sa cu alte zone corticale au evidențiat că interacțiunea dintre neocortexul temporal și structurile meziale joacă un rol important în consolidarea memoriei (Ferrara, Moroni, Gennaro, & Nobili, 2012; Moroni et al., 2007; Rattenborg, Martinez-Gonzalez, Roth, & Pravosudov, 2011). Conectivitatea crescută a hipocampului în timpul somnului a fost evidențiată și în studiul nostru, bazată mai ales pe legăturile sale cu neocortexul temporal și cu cortexul cingulat posterior. Acesta din urmă s-a dovedit a fi implicat și în recuperarea memoriei autobiografice, explicând conectivitatea puternică a stării de repaus cu hipocampul (Maddock, Garrett, & Buonocore, 2001).

Caracterul inovator al cercetării noastre este obiectivat de informațiile suplimentare față de cunoștințele actuale cu privire la pattern-urile de conectivitate în timpul somnului ale cortexului insular. Această regiune cerebrală nu a fost accesibilă analizelor anterioare, deoarece majoritatea studiilor electrofiziologice referitoare la somn s-au realizat prin cercetări EEG de scalp sau prin explorări invazive subdurale. Rezultatele acestui studiu au demonstrat că în timpul somnului, cortexul insular prezintă o mai mare excitabilitate și conectivitate. În mod specific, stimularea cortexului insular a determinat răspunsuri mai ridicate ale potențialelor evocate cortico-corticale în timpul somnului în lobi frontal, bilateral și în lobul temporal drept (girusul fusiform, hipocamp și girusul temporal mijlociu). Aceste descoperiri pot contribui la înțelegerea mecanismelor electrofiziologice ale tulburărilor de somn, având în vedere că la persoanele cu insomnie cronică au fost dovedite anomalii ale conectivității funcționale ale cortexului insular (Li et al., 2017).

Rezultatele studiului au demonstrat asimetrii dreapta-stânga ale conectivității corticale, în special la nivelul lobilor frontal și temporali. Stimularea în timpul somnului

crește excitabilitatea mai mult în emisferul stâng (în special lobul frontal stâng) comparativ cu emisferul drept. Sincronizarea inter-emisferică și fluxul de informații de la emisferul stâng către cel drept în timpul somnului au fost evidențiate și de alte studii (Bertini et al., 2009; Moroni et al., 2012).

Am identificat, diferențe de conectivitate între lobi temporali. Lobul temporal drept prezintă o scădere a conectivității outbound cu ceilalți lobi, în timp ce lobul temporal stâng are un comportament opus. Diferențele de conectivitate dintre lobul temporal stâng față de cel drept sunt susținute și evidențiate prin metode fMRI și de un alt studiu, realizat de Chiang și Haneef (Chiang, Stern, Engel, Levin, & Haneef, 2014). Aceste date ar putea explica diferențele observate în disfuncția cognitivă din epilepsia lobului temporal (Vlooswijk et al., 2011).

Conectivitatea inter-structurală și interlobară a ariilor epileptogene prezintă un pattern diferit. Conexiunea dintre cortexul fronto-temporal și cel insular este singura legătură stabilă. Stimularea lobului frontal stâng dovedește o excitabilitate mai crescută în cortexul frontal și insular drept. Mai mult, amplitudinea răspunsului determinat de stimularea EZ în emisferul drept scade în timpul somnului. De exemplu, am comparat aceleași structuri, în condițiile diferite ale NEZ versus EZ, și am observat că în cazul apartenenței la EZ cortexul parietal median drept (precuneus) și structurile lobului temporal mezial (amigdala și cortexul entorhinal) sunt deconectate de structurile frontale și de neocortexul temporal, dovedind un pattern diferit de cel evidențiat de analiza NEZ.

În plus, am observat comportamentul distinct al structurilor epileptogene la nivel de emisfer. Stimularea structurilor epileptogene din emisferul drept generează amplitudini mai reduse în somn față de veghe, în majoritatea structurilor în care s-a efectuat înregistrarea, pe când structurile epileptogene din emisferul stâng generează răspunsuri predominant mai ample în somn la nivelul ariilor înregistrate. Aceasta observație indică un flux al informației în somn diferit de cel fiziologic, dinspre emisferul stâng spre emisferul drept în mod consecvent (Bertini et al., 2009; Moroni et al., 2012), probabil contribuind la disruperea microarhitecturii somnului, respectiv a funcțiilor corticale de consolidare în timpul somnului.

Aceste constatări indică un efect modulator distinct al somnului asupra rețelelor patologice în comparație cu cele fiziologice, care ar putea influența deficitele cognitive la pacienții care suferă de epilepsie rezistentă la tratamentul medicamentoas, susținând ipotezele unor studii anterioare (Bonilha et al., 2012; Péter Halász, Bódizs, Ujma, Fabó, & Szűcs, 2019).

TEMA 3

A treia temă a evaluat corelațiile dintre zona epileptogenă, tulburările de somn și deficitul cognitiv la pacienții cu epilepsie focală rezistentă, având ca obiective caracterizarea somnului și statusului cognitiv la 26 de pacienți explorați stereoelectroencefalografic (SEEG) în comparație cu un lot-control, descrierea relației dintre localizarea zonei epileptogene, parametrii somnului și afectarea cognitivă la acești pacienți.

Pacienții adulți cu epilepsie (AE) au fost comparați cu un grup de control, format din persoane sănătoase (HC), de același gen și grupă de vârstă. Afectarea cognitivă ușoară a fost prezentă la 50% dintre AE față de 4,35% la HC. În ambele grupuri, durata medie a somnului a fost > 7 ore pe noapte și tulburările de somn au fost similare. Zonele epileptogene temporale și frontale (EZ) au fost corelate cu tulburări cognitive ușoare ($p = 0,049$, respectiv $p = 0,037$). EZ temporală a fost corelată cu durata de somn mai scurtă ($p = 0,017$), în timp ce pacienții cu EZ perisilvian au avut un somn mai bun ($p = 0,010$). Durata de epilepsie mai lungă a fost corelată cu latența somnului > 30 min ($p = 0,027$). Somnolența excesivă în timpul zilei a fost asociată cu afectarea cognitivă, independent de durata somnului și de perturbarea din lotul de adulți cu epilepsie ($p < 0,001$).

Evoluția fiziologică a somnului (Mander, Winer, & Walker, 2017) a fost observată atât în grupul cu epilepsie cât și în grupul de control. Pe măsura înaintării în vârstă, scade durata somnului, scade calitatea subiectivă a somnului și apar mai multe tulburări ale somnului. În cazul epilepsiei, cu cât durata bolii este mai mare, cu atât mai mult este afectată calitatea obiectivă a somnului (scorul PSQI total mai mare) și percepția subiectivă a calității somnului (componenta subiectivă a scorului PSQI).

Având în vedere că nu au existat diferențe semnificative statistic între scorurile de somn și cronotipuri, adulții tineri cu epilepsie par să aibă același profil de somn ca și grupul de control, ales în proporții similare după vârstă și sex. Prevalența somnolenței excesive în timpul zilei în grupul AE a fost similară altor date disponibile în literatura de specialitate privind somnolența diurnă la pacienții epileptici (Bazil, 2003; Giorelli, Passos, Carnaval, & Gomes, 2013).

Totuși, spre deosebire de celelalte studii, frecvența unor tulburări de somn, cum ar fi insomnia sau apneea de somn, a fost diferită de alte studii (Gibbon, Maccormac, & Gringras, 2019; Giorelli et al., 2013; St Louis, 2011), probabil datorită vârstei medii mai scăzute a pacienților participanți la acest studiu.

Similar altor boli cronice, epilepsia pare să determine un grad mai mare de anxietate și depresie față de grupul de control, așa cum a fost deja documentat de alte studii

(Helmstaedter & Witt, 2017). În grupul AE, anxietatea a depins de eficiența mai scăzută a somnului și a implicat utilizarea medicației pentru somn, aceasta asociere fiind observată și în grupul de control. Pe de altă parte, tendințele depresive la pacienții cu AE au fost legate de o calitate mai mică a somnului subiectiv, dar interpretarea este dificilă, deoarece un pacient depresiv își poate evalua în mod fals propriul somn, ca fiind mai rău decât în realitate.

Predominanța nocturnă a crizelor la pacienții cu EZ frontală a fost constatată în concordanță cu rezultatele altor studii din literatura actuală. Asocierea EZ frontal cu cronotipul nocturn indică o reorganizare a creierului sub influența focarului epileptogen, care interferează cu ritmul circadian. O lucrare din anul 2016 realizat de Choi și colaboratorii (Choi, Joo, & Hong, 2016) a indicat predispoziția nocturnă a crizelor la pacienții cu epilepsie generalizată, fără a diferenția subtipurile focale și nu a găsit o corelație semnificativă între cronotip și frecvența crizelor, date concordante cu studiul nostru.

Influența crizelor zilnice multiple asupra stării cognitive a fost susținută și de alte lucrări publicate, dar am găsit suplimentar în acest studiu o asociere semnificativă statistic a localizării frontale a EZ și diminuarea abilităților de construcție vizuo-spațiale (subdomeniu MoCA), deficitul cognitiv ușor, durata ajustată a somnului nocturn și frecvența crizelor, indicând efectul profund al focarului epileptogen asupra conectivității, depășind limitele lobului frontal. Este cunoscut rolul important al hipocampului pentru performanța abilităților vizuo-spațiale (Chin & Scharfman, 2013). Având în vedere că pacienții participanți la studiu au avut nevoie de implantarea electrozilor intracerebrali de profunzime în scop diagnostic, rezultatele ar putea indica faptul că hipocampusul și sistemul limbic se află printre nodurile de propagare primară din rețeaua epileptogenă frontală.

Epilepsia temporală are o rată mai mare de descărcări epileptiforme în timpul somnului, interferând cu consolidarea memoriei (Ferrara et al., 2012). Frecvența crescută a descărcărilor interictale în somn a fost asociată cu deficitul cognitiv, evidențiat în diferite tipuri de sindroame epileptice (Peter Halász, 2013). Acest studiu arată corelarea EZ temporale cu deficitul cognitiv ușor și cu durata mai scăzută a duratei somnului nocturn, indicând efectul EZ temporale asupra microarhitecturii somnului. Memoria de lungă durată a fost afectată semnificativ de frecvența mai mare a crizelor, aspect menționat și de alți autori (Chin & Scharfman, 2013; Ferrara et al., 2012; Moroni et al., 2007).

Fluența verbală a fost mai scăzută în grupul de pacienți cu epilepsie față de grupul control, fiind influențată de vârsta mai tânără la debutul epilepsiei și de durata mai mare a evoluției bolii. Crizele debutate precoce, în perioada de dezvoltare neuropsihică, determină

modificări ale rețelei neuronale pe termen lung, prin schimbarea anumitor funcții care sunt preluate, uneori în totalitate, de alte structuri decât cele fiziologice cunoscute, aceste conexiuni patologice întărindu-se în timp. Eficiența scăzută a somnului, precum și calitatea subiectivă mai scăzută a somnului, par să contribuie la funcționalitatea limbajului.

La pacienții evaluați, EZ situat peri-Sylvian a fost asociat cu o calitate generală mai bună a somnului, comparativ cu alte localizări. Această relație ar putea fi explicată de implicarea mai scăzută a structurilor peri-Sylviene în arhitectura somnului și activarea preferențială în veghe a acestor structuri.

Analiza statistică a demonstrat relațiile dintre somnolența diurnă excesivă și anumite domenii cognitive (rememorare întârziată, abilități de construcție vizuo-spațiale), precum și afectarea cognitivă globală ușoară la pacienții epileptici, dar nu și la pacienții sănătoși din grupul de control. Somnolența diurnă excesivă nu a fost corelată cu tulburările de somn, scorurile globale ale PSQI, frecvența crizelor sau predominanța lor nocturnă. Nici scorul MoCA sau deficitul cognitiv nu au fost corelate cu scorul total PSQI, calitatea scăzută a somnului sau diferite tulburări de somn. Astfel, sunt sugerate efectele directe ale somnolenței diurne excesive asupra cogniției și ale zonei epileptogene asupra somnolenței diurne excesive, independent de alte patologii ale somnului. Somnolența excesivă în timpul zilei a fost descrisă ca manifestare particulară epilepsiei lobului frontal, la pacienții fără tulburări de somn (Cheng, Lopez, Wallace, & Carrazana, 2013).

Serafini și colaboratorii (Serafini et al., 2012) au demonstrat îmbunătățirea structurii și a duratei somnului după chirurgia epilepsiei, dar nu au continuat să evalueze și evoluția statusului cognitiv. Documentarea evoluției funcțiilor cognitive în raport cu somnul după intervențiile de chirurgie epilepsie necesită studii viitoare.

Limitele cercetării

Programul de chirurgie a epilepsiei în România este susținut de puțin timp, resursele materiale și umane pentru susținerea investigațiilor și intervențiilor fiind limitate. De aceea, numărul cazurilor accesibile pentru studiu a fost relativ mic. Continuarea programului de implantare și acumularea unui număr mai mare de date analizabile ar putea crește semnificația rezultatelor obținute.

Evaluările electrofiziologice nu s-au putut baza pe eșantionarea în mod egal a tuturor zonelor creierului, deoarece planurile de implantare au fost individualizate pentru fiecare pacient, în scopul identificării cu precizie a zonei epileptogene și intervenției terapeutice radicale. Această problemă este contrabalansată de numărul foarte mare de locații de stimulare efectuate la fiecare pacient și de analizele statistice ample.

Evaluările cognitive și ale somnului necesită monitorizarea postoperatorie timp de cel puțin 2 ani, pentru a putea cuantifica efectele intervențiilor de chirurgie a epilepsiei asupra acestor domenii.

CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

Epilepsia este o prioritate pentru politicile de sănătate și promovează strategii de îmbunătățire ale terapiei și îngrijirii pacienților cu epilepsie, dar și de îmbunătățire a bazei informaționale din acest domeniu. De asemenea, epilepsia este recunoscută ca o temă actuală și prioritară de cercetare mondială, care are ca principale obiective clarificarea mecanismelor fiziopatologice, optimizarea diagnosticului și tratamentului acestei boli, cu scopul aplicării rezultatelor cercetării în realizarea unor programe și politici de sănătate publică.

Complexitatea și valoarea acestei cercetări este evidențiată de acuratețea înregistrărilor stereoelectroencefalografice, utilizând electrozi intracerebrali de profunzime, conform unei proceduri de implantare stabilite individual, monitorizarea activității SEEG spontane timp de 8-16 de zile și după stimulări conform protocoalelor de 1Hz, 50Hz și SPES cu amplitudine variabilă, atât în stare de veghe cât și de somn, analizând atât răspunsurile precoce cât și pe cele tardive.

Identificarea rețelei epileptogene a fost rezultatul metodelor de modelare, care au permis studiul epilepsiei printr-o abordare modernă, inovatoare și de înaltă performanță, bazată pe corelarea dintre manifestările clinice, activitatea electroencefalografică și diferitele zone de declanșare a crizelor (temporală, frontală, parietală, operculară). Conceptul de rețea epileptogenă este un model care permite înțelegerea complexității și dinamicii crizelor, în relație cu distribuția tulburărilor epileptogene cerebrale. Descărcările preictale, postictale și din timpul crizelor pot fi încadrate în anumite tipare stereoelectroencefalografice, care pot fi recunoscute prin analiza oscilațiilor de înaltă frecvență sau a modificărilor conectivității funcționale, care au corespondent în semiologia convulsivă.

Analiza răspunsurilor evocate de stimulările cu puls electric unic au fost diferite în stare de veghe față de cele din somn, demonstrând variabilitatea conexiunilor epileptogene și utilitatea evaluărilor din timpul somnului, pentru creșterea preciziei localizării preoperatorii a focarelor epileptogene țintite pentru excizie. Sunt cunoscute interacțiuni între epilepsie și somn și utilitatea pentru diagnostic a înregistrărilor electroencefalografice de somn, dar realizarea stimulărilor intracerebrale cu puls electric unic în timpul somnului este o premieră în cercetare, care a permis evidențierea rolului modulator al somnului asupra rețelelor epileptogene.

Caracterul inovator al cercetării este obiectivat de informațiile privind pattern-urile de conectivitate în timpul somnului ale cortexului insular. Această regiune cerebrală nu a fost accesibilă analizelor anterioare, deoarece majoritatea studiilor electrofiziologice referitoare la somn s-au realizat prin cercetări EEG de scalp sau prin explorări invazive subdurale. În timpul somnului, cortexul insular prezintă o mai mare excitabilitate și conectivitate. În mod specific, stimularea cortexului insular a determinat răspunsuri mai ridicate ale potențialelor evocate cortico-corticale în timpul somnului în lobiile frontali, bilateral și în lobul temporal drept. Aceste observații ar putea contribui la înțelegerea mecanismelor electrofiziologice ale tulburărilor de somn, având în vedere identificarea anomaliilor conectivității funcționale ale cortexului insular (Li et al., 2017).

Matricile de conectivitate în somn față de starea de veghe pentru rețelele fiziologice respectiv rețelele epileptogene rezultate din acest studiu reprezintă o altă inovație deosebită, care se adaugă încercărilor internaționale de cartografiere a creierului și generare a unor atlase de conectivitate efectivă, care vor putea fi utilizate în abordarea individuală a pacientului cu epilepsie și deciziile asupra managementului tratamentului acestuia.

O altă inovație este ideea stimulării intracerebrale directe, adaptată lateralizării zonei epileptogene, întrucât am demonstrat că zonele epileptogene stângi generează răspunsuri mai ample în rețea în somn, iar zonele epileptogene drepte generează răspunsuri în veghe mai ample în rețea, o activitate contrară fluxului informațional fiziologic.

Deficitul cognitiv ușor, mai ales alterarea memoriei de lungă durată, apar la o vârstă mult mai tânără în comparație cu populația generală, în prezența somnolenței diurne, chiar și în absența tulburărilor de somn și, independent de frecvența crizelor. Localizarea temporală a zonei epileptogene afectează suplimentar microarhitectura somnului și reduce durata somnului de noapte, în timp ce localizarea peri-Sylviană nu pare să afecteze semnificativ funcția somnului. Aceste informații pot contribui la managementul pacientului privind screeningul precoce al somnului nocturn și modificarea tratamentului antiepileptic, respectiv utilizarea chirurgiei epilepsiei mai precoce, pentru reducerea impactului cognitiv și conservarea cât mai mult timp a microarhitecturii normale a somnului.

Direcții în care poate să continue cercetarea

Prevenirea și controlul epilepsiei, ca probleme globale de sănătate publică, necesită intervenții urgente, care au în vedere și alocarea de resurse adecvate programului național de chirurgie a epilepsiei și stimularea prioritară a cercetărilor din domeniu.

Dezvoltarea tehnologică, optimizarea materialelor și dispozitivelor utilizate pentru implantare și intervențiile operatorii, vor putea minimiza riscurile acestor proceduri, crescând performanța actului medical, confortul și încrederea pacienților.

Dezvoltarea informatică și creșterea accesului la programe informatice actualizate pot contribui la scurtarea timpului de interpretare și prelucrare automată a datelor electrofiziologice înregistrate, contribuind la completarea "brain mapping".

Optimizarea protocoalelor de investigație electrofiziologică și a protocoalelor clinice de evaluare a pacienților cu epilepsie se vor putea baza pe evidențele studiilor electrofiziologice ale rețelelor neuronale, corelațiile zonei epileptogene cu manifestările aerei epileptice și a semiologiei crizelor având o valoare esențială. Realizarea stimulărilor electrice intracerebrale în timpul somnului ca investigație standard preoperatorie poate contribui la acuratețea localizării focarelor epileptogene și identificarea structurilor implicate primar în rețeaua epileptogenă.

Dezvoltarea echipelor multidisciplinare de management al cazurilor cu epilepsie focală rezistentă la tratament necesită colaborarea dintre neurologi cu expertiză în epilepsie, neurochirurghi, fizicieni, radiologi, psihiatri, pediatri, asistenți medicali.

Cercetarea din cadrul tezei doctorale asupra modulației rețelelor neuronale în somn este un pas către cunoașterea aprofundată a conectivității neuronale fiziologice și patologice, respectiv abordarea personalizată a pacienților cu epilepsie.

Dezvoltarea neuroștiințelor și perfecționarea tehnologiei intervențiilor neurochirurgicale, dar și alte metode, cum ar fi implantarea "pacemakerilor" cerebrali sau implantarea de celule stem neuronale aduc noi speranțe pentru pacienții cu epilepsie, dar succesul tuturor acestor intervenții continuă să se bazeze pe evaluarea electrofiziologică amănunțită, cu stimulare electrică intracerebrală, care necesită un efort imens, timp, perseverență, experiență și dedicație pentru unul dintre cele mai fascinante domenii de cercetare ale medicinei.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Aird, R. B. (1983). The importance of seizure-inducing factors in the control of refractory forms of epilepsy. *Epilepsia*, 24(5), 567–583. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6617587>
- Bartolomei, F., Bettus, G., Stam, C. J., & Guye, M. (2013). Interictal network properties in mesial temporal lobe epilepsy: A graph theoretical study from intracerebral recordings. *Clinical Neurophysiology*, 124(12), 2345–2353. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.06.003>
- Bazil, C. W. (2003). Epilepsy and sleep disturbance. *Epilepsy & Behavior*, 4, 39–45. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2003.07.005>
- Bertini, M., Ferrara, M., De Gennaro, L., Curcio, G., Moroni, F., Babiloni, C., ... PhD, F. V. (2009). Directional information flows between brain hemispheres across waking, non-REM and REM sleep states: An EEG study. *Brain Research Bulletin*, 78(6), 270–275. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2008.12.006>
- Besson, P., Dinkelacker, V., Valabregue, R., Thivard, L., Leclerc, X., Baulac, M., ... Dupont, S. (2014). Structural connectivity differences in left and right temporal lobe epilepsy. *NeuroImage*, 100, 135–144. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.04.071>
- Bettus, G., Ranjeva, J.-P. P., Wendling, F., Bénar, C. G., Confort-Gouny, S., Régis, J., ... Guye, M. (2011). Interictal functional connectivity of human epileptic networks assessed by intracerebral EEG and BOLD signal fluctuations. *PLoS ONE*, 6(5), e20071. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020071>
- Betz, R. F., & Bassett, D. S. (2017). The specificity and robustness of long-distance connections in weighted, interareal connectomes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(21), E4880–E4889. <https://doi.org/10.1073/PNAS.1720186115>
- Bonilha, L., Nesland, T., Martz, G. U., Joseph, J. E., Spampinato, M. V, Edwards, J. C., & Tabesh, A. (2012). Medial temporal lobe epilepsy is associated with neuronal fibre loss and paradoxical increase in structural connectivity of limbic structures. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 83(9), 903–909. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-302476>
- Buyse, D. J., Reynolds, C. F., Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research*, 28(2), 193–213. Retrieved from

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2748771>

- Catani, M., Jones, D. K., & Ffytche, D. H. (2005). Perisylvian language networks of the human brain. *Annals of Neurology*, *57*(1), 8–16. <https://doi.org/10.1002/ana.20319>
- Chen, Z., Brodie, M. J., Liew, D., & Kwan, P. (2018). Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs a 30-year longitudinal cohort study. *JAMA Neurology*, *75*(3), 279–286. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.3949>
- Cheng, J., Lopez, M., Wallace, D., & Carrazana, E. (2013). Nocturnal frontal lobe epilepsy presenting as excessive daytime sleepiness. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, *2*(1), 101. <https://doi.org/10.4103/2249-4863.109969>
- Chiang, S., Stern, J. M., Engel, J., Levin, H. S., & Haneef, Z. (2014). Differences in graph theory functional connectivity in left and right temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*, *108*(10), 1770–1781. <https://doi.org/10.1016/J.EPLEPSYRES.2014.09.023>
- Chin, J., & Scharfman, H. E. (2013). Shared cognitive and behavioral impairments in epilepsy and Alzheimer’s disease and potential underlying mechanisms. *Epilepsy & Behavior: E&B*, *26*(3), 343–351. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.11.040>
- Choi, S. J., Joo, E. Y., & Hong, S. B. (2016). Sleep–wake pattern, chronotype and seizures in patients with epilepsy. *Epilepsy Research*, *120*, 19–24. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2015.11.010>
- Dalic, L., & Cook, M. J. (2016, October 12). Managing drug-resistant epilepsy: Challenges and solutions. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, Vol. 12, pp. 2605–2616. <https://doi.org/10.2147/NDT.S84852>
- David, O., Bastin, J., Chabardès, S., Minotti, L., & Kahane, P. (2010). Studying network mechanisms using intracranial stimulation in epileptic patients. *Frontiers in Systems Neuroscience*, *4*. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2010.00148>
- Donos, C., Barborica, A., Mindruta, I., Maliia, M., Popa, I., & Ciurea, J. (2017). Connectomics in Patients with Temporal Lobe Epilepsy. In I. Opris & M. F. Casanova (Eds.), *Psychology* (pp. 447–468). https://doi.org/10.1007/978-3-319-29674-6_20
- Donos, C., Mîndruță, I., Ciurea, J., Măliia, M. D., & Barborica, A. (2016). A comparative study of the effects of pulse parameters for intracranial direct electrical stimulation in epilepsy. *Clinical Neurophysiology*, *127*(1), 91–101. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.02.013>
- Englot, D. J. (2018, March 1). A modern epilepsy surgery treatment algorithm: Incorporating traditional and emerging technologies. *Epilepsy and Behavior*, Vol. 80, pp. 68–74.

- <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.12.041>
- Englot, D. J., Hinkley, L. B., Kort, N. S., Imber, B. S., Mizuiri, D., Honma, S. M., ... Nagarajan, S. S. (2015). Global and regional functional connectivity maps of neural oscillations in focal epilepsy. *Brain*, *138*(8), 2249–2262. <https://doi.org/10.1093/brain/awv130>
- Ferrara, M., Moroni, F., Gennaro, L. De, & Nobili, L. (2012). Hippocampal sleep features: Relations to human memory function. *Frontiers in Neurology*, *3*, 57. <https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00057>
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state"; A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, *12*(3), 189–198. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1202204>
- Gibbon, F. M., Maccormac, E., & Gringras, P. (2019). Sleep and epilepsy: unfortunate bedfellows. *Archives of Disease in Childhood*, *104*(2), 189–192. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-313421>
- Giorelli, A. S., Passos, P., Carnaval, T., & Gomes, M. da M. (2013). Excessive Daytime Sleepiness and Epilepsy: A Systematic Review. *Epilepsy Research and Treatment*, *2013*, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2013/629469>
- Gonzalez-Martinez, J., Mullin, J., Vadera, S., Bulacio, J., Hughes, G., Jones, S., ... Najm, I. (2014). Stereotactic placement of depth electrodes in medically intractable epilepsy. *Journal of Neurosurgery*, *120*(3), 639–644. <https://doi.org/10.3171/2013.11.JNS13635>
- Greicius, M. D., Kiviniemi, V., Tervonen, O., Vainionpää, V., Alahuhta, S., Reiss, A. L., & Menon, V. (2008). Persistent default-mode network connectivity during light sedation. *Human Brain Mapping*, *29*(7), 839–847. <https://doi.org/10.1002/hbm.20537>
- Halász, Peter. (2013). How sleep activates epileptic networks? *Epilepsy Research and Treatment*, *2013*, 425697. <https://doi.org/10.1155/2013/425697>
- Halász, Péter, Bódizs, R., Ujma, P. P., Fabó, D., & Szűcs, A. (2019). Strong relationship between NREM sleep, epilepsy and plastic functions — A conceptual review on the neurophysiology background. *Epilepsy Research*, *150*(150), 95–105. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2018.11.008>
- Haneef, Z., Lenartowicz, A., Yeh, H. J., Levin, H. S., Engel, J., & Stern, J. M. (2014). Functional connectivity of hippocampal networks in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, *55*(1), 137–145. <https://doi.org/10.1111/epi.12476>
- Helmstaedter, C., & Witt, J.-A. (2017). Epilepsy and cognition - A bidirectional

- relationship? *Seizure*, 49, 83–89. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.02.017>
- Hogan, R. E. (2018, September 1). Drug resistant epilepsy and new AEDs: Two perspectives. *Epilepsy Currents*, Vol. 18, pp. 304–306. <https://doi.org/10.5698/1535-7597.18.5.304>
- Johns, M. W. (1991). A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*, 14(6), 540–545. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1798888>
- Kahane, P., & Landré, E. (2008). La zone épileptogène. *Neurochirurgie*, 54 (3)(3), 265–271. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2008.02.022>
- Kim, Y.-H., Kim, C. H., Kim, J. S., Lee, S. K., Han, J. H., Kim, C.-Y., & Chung, C. K. (2013). Risk factor analysis of the development of new neurological deficits following supplementary motor area resection. *Journal of Neurosurgery*, 119(1), 7–14. <https://doi.org/10.3171/2013.3.JNS121492>
- Koike, T., Kan, S., Misaki, M., & Miyauchi, S. (2011). Connectivity pattern changes in default-mode network with deep non-REM and REM sleep. *Neuroscience Research*, 69(4), 322–330. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2010.12.018>
- Kovac, S., Vakharia, V. N., Scott, C., & Diehl, B. (2017, January 1). Invasive epilepsy surgery evaluation. *Seizure*, Vol. 44, pp. 125–136. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.10.016>
- Li, X., Guo, S., Wang, C., Wang, B., Sun, H., & Zhang, X. (2017). Increased interhemispheric resting-state functional connectivity in healthy participants with insomnia symptoms. *Medicine*, 96(27), e7037. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000007037>
- Maddock, R. J., Garrett, A. S., & Buonocore, M. H. (2001). Remembering familiar people: the posterior cingulate cortex and autobiographical memory retrieval. *Neuroscience*, 104(3), 667–676. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11440800>
- Mander, B. A., Winer, J. R., & Walker, M. P. (2017). Sleep and Human Aging. *Neuron*, 94(1), 19–36. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.02.004>
- Marko, W., Scott, H., & William, B. (2006). Language processing during natural sleep in a 6-year-old boy as assessed by functional MRI. *AJNR Am J Neuro*, 24(1), 42–44.
- Massimini, M., Ferrarelli, F., Huber, R., & Esser, S. K. (2005). Breakdown of Cortical Effective Connectivity During Sleep -- supporting material. *Science*, 309(5744), 2228–2233. <https://doi.org/10.1126/science.1117256>
- Miller, J. W., & Cole, A. J. (2011). Is it necessary to define the ictal onset zone with EEG

- prior to performing resective epilepsy surgery? *Epilepsy & Behavior: E&B*, 20(2), 178–181. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.08.024>
- Moroni, F., Nobili, L., Curcio, G., De Carli, F., Fratello, F., Marzano, C., ... Ferrara, M. (2007). Sleep in the human hippocampus: A stereo-EEG study. *PLoS ONE*, 2(9), e867. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000867>
- Moroni, F., Nobili, L., De Carli, F., Massimini, M., Francione, S., Marzano, C., ... Ferrara, M. (2012). Slow EEG rhythms and inter-hemispheric synchronization across sleep and wakefulness in the human hippocampus. *NeuroImage*, 60(1), 497–504. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.11.093>
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., BÃ©dirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., ... Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695–699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
- Nir, Y., Staba, R. J., Andrillon, T., Vyazovskiy, V. V., Cirelli, C., Fried, I., & Tononi, G. (2011). Regional Slow Waves and Spindles in Human Sleep. *Neuron*, 70(1), 153–169. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.02.043>
- Nobili, L., Ferrara, M., Moroni, F., De Gennaro, L., Russo, G. Lo, Campus, C., ... De Carli, F. (2011). Dissociated wake-like and sleep-like electro-cortical activity during sleep. *NeuroImage*, 58(2), 612–619. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.06.032>
- Olcese, U., Bos, J. J., Vinck, M., & Pennartz, C. M. A. (2018). Functional determinants of enhanced and depressed interareal information flow in nonrapid eye movement sleep between neuronal ensembles in rat cortex and hippocampus. *Sleep*, 41(11). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsy167>
- Penfield, W., & Boldrey, E. (1937). Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain*, 60(4), 389–443. <https://doi.org/10.1093/brain/60.4.389>
- Pigorini, A., Sarasso, S., Proserpio, P., Szymanski, C., Arnulfo, G., Casarotto, S., ... Massimini, M. (2015). Bistability breaks-off deterministic responses to intracortical stimulation during non-REM sleep. *NeuroImage*, 112, 105–113. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.02.056>
- Rattenborg, N. C., Martinez-Gonzalez, D., Roth, T. C., & Pravosudov, V. V. (2011). Hippocampal memory consolidation during sleep: A comparison of mammals and birds. *Biological Reviews*, 86(3), 658–691. <https://doi.org/10.1111/j.1469-185X.2010.00165.x>

- Rosenow, F. (2001). Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain*, *124*(9), 1683–1700. <https://doi.org/10.1093/brain/124.9.1683>
- Serafini, A., Kuate, C., Gelisse, P., Velizarova, R., Gigli, G. L., Coubes, P., & Crespel, A. (2012). Sleep before and after temporal lobe epilepsy surgery. *Seizure*, *21*(4), 260–265. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2012.01.007>
- So, E. L. (2006). Value and limitations of seizure semiology in localizing seizure onset. *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society*, *23*(4), 353–357. <https://doi.org/10.1097/01.wnp.0000228498.71365.7b>
- Song, C., Boly, M., Tagliazucchi, E., Laufs, H., & Tononi, G. (2019). BOLD signatures of sleep. *BioRxiv*, (March), 531186. <https://doi.org/10.1101/531186>
- St Louis, E. K. (2011). Sleep and Epilepsy: Strange Bedfellows No More. *Minerva Pneumologica*, *50*(3), 159–176. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23539488>
- Taillard, J., Philip, P., Chastang, J.-F., & Bioulac, B. (2004). Validation of Horne and Ostberg Morningness-Eveningness Questionnaire in a Middle-Aged Population of French Workers. *Journal of Biological Rhythms*, *19*(1), 76–86. <https://doi.org/10.1177/0748730403259849>
- Talairach, J., & Bancaud, J. (1973). Stereotaxic Approach to Epilepsy. In H. Krayenbühl, P. E. Maspes, & W. H. Sweet (Eds.), *Progress in Neurological Surgery* (Vol. 5, pp. 297–354). <https://doi.org/10.1159/000394343>
- Tufenkjian, K., & Lüders, H. O. (2012). Seizure semiology: its value and limitations in localizing the epileptogenic zone. *Journal of Clinical Neurology (Seoul, Korea)*, *8*(4), 243–250. <https://doi.org/10.3988/jcn.2012.8.4.243>
- Usami, K., Korzeniewska, A., Matsumoto, R., Kobayashi, K., Hitomi, T., Matsushashi, M., ... Crone, N. E. (2019). The neural tides of sleep and consciousness revealed by single-pulse electrical brain stimulation. *Sleep*, *42*(6). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsz050>
- Usami, K., Matsumoto, R., Kobayashi, K., Hitomi, T., Shimotake, A., Kikuchi, T., ... Ikeda, A. (2015). Sleep modulates cortical connectivity and excitability in humans: Direct evidence from neural activity induced by single-pulse electrical stimulation. *Human Brain Mapping*, *36*(11), 4714–4729. <https://doi.org/10.1002/hbm.22948>
- Valentín, A., Alarcón, G., García-Seoane, J. J., Lacruz, M. E., Nayak, S. D., Honavar, M., ... Polkey, C. E. (2005). Single-pulse electrical stimulation identifies epileptogenic frontal cortex in the human brain. *Neurology*, *65*(3), 426–435.

<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000171340.73078.c1>

- Valentín, A., Anderson, M., Alarcón, G., Seoane, J. J. G., Selway, R., Binnie, C. D., & Polkey, C. E. (2002). Responses to single pulse electrical stimulation identify epileptogenesis in the human brain in vivo. *Brain : A Journal of Neurology*, *125*(Pt 8), 1709–1718. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12135963>
- Vlooswijk, M. C. G., Vaessen, M. J., Jansen, J. F. A., de Krom, M. C. F. T. M., Majoie, H. J. M., Hofman, P. A. M., ... Backes, W. H. (2011). Loss of network efficiency associated with cognitive decline in chronic epilepsy. *Neurology*, *77*(10), 938–944. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31822cfc2f>
- West, S., Nevitt, S. J., Cotton, J., Gandhi, S., Weston, J., Sudan, A., ... Newton, R. (2019). Surgery for epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010541.pub3>
- World Health Organization. (2019). WHO | Epilepsy: a public health imperative. In *Who*. Retrieved from https://www.who.int/mental_health/neurology/epilepsy/report_2019/en/
- Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *67*(6), 361–370. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6880820>

Lista cu lucrările științifice publicate

A. Articole publicate in extenso indexate ISI sau BDI:

A.1. Reviste indexate ISI (in extenso) cu factor de impact

1. **Arbune AA**, Popa I, Mindruta I, Beniczky S, Donos C, Daneasa A, Malîia MD, Bajenaru OA, Ciurea J, Barborica A. Sleep modulates effective connectivity: a study using intracranial stimulation and recording. Accepted for publication in *Clinical Neurophysiology*, September 2019; (IF: 3,675)

2. Irina Popa, Andrei Barborica, Julia Scholly, Cristian Donos, Fabrice Bartolomei, Stanislas Lagarde, Edouard Hirsch, Maria-Paola Valenti-Hirsch, Mihai Dragos Malîia, **Anca Adriana Arbune**, Andrei Daneasa, Jean Ciurea, Ovidiu-Alexandru Bajenaru, Ioana Mindruta. Illusory own body perceptions mapped in the cingulate cortex - An intracranial stimulation study. *Human brain mapping*, 2019; 40(9): 2813-2826. (IF: 4,927). <https://doi.org/10.1002/hbm.24563>

3. A. Russo, **A. Arbune**, L. Bansal, I. Mindruta, G. Gobbi, M. Duchowny. The localizing value of epileptic auras: pitfalls in semiology and involved networks. Accepted for publication in *Epileptic Disorders*, September 2019. (IF: 2,052)

A.2. Reviste indexate BDI (in extenso)

1. **Anca Adriana Arbune**, Ovidiu Alexandru Băjenaru, Irina Popa, Ioana Mîndruță. Supplementary motor area – clinical semiology and results of direct electrical stimulation during intracranial electrodes exploration. *Romanian Journal of Neurology* 2018, vol. XVII, No. 2, p. 71-77. https://view.publitas.com/amph/rjn_2018_2_art-04/page/1

2. **Anca Adriana Arbune**, Oana Tarta-Arsene, Lacramioara Brinduse, Dana Craiu. Epileptic seizure triggers in children from Romania. *Romanian Journal of Neurology* 2016, vol. XV, No. 2, p. 80-85. https://view.publitas.com/amph/rjn_2016_2_art-05/page/1.

B. Rezumate publicate în reviste indexate ISI sau BDI sau în volume cu ISBN/ ISSN:

B.1. Rezumate indexate ISI

1. **Arbune AA**, Conradsen I, Ryvlin Ph, Wolf P, Beniczky S. P18-T Surface EMG signals indicate seizure severity: Correlation with postictal generalized EEG suppression in convulsive seizures. *Clinical Neurophysiology*, 2019; 130(7):e43 . <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.04.381>.

2. **Arbune AA**, Mindruta I, Daneasa A, Maliia M, Popa I, Ciurea J, Donos C, Bajenaru OA, Barborica A. P06-S Temporal lobe connectivity changes during wakefulness and sleep studied through single pulse electrical stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 2019, 130(7): e95-e96.

3. **Arbune AA**, Beniczky S, Popa I, Ciurea J, Bajenaru OA, Barborica A. Sleep-wakefulness connectivity variation in children with predominantly nocturnal focal seizures. *EPILEPSIA* 2018, 59, S266-S266. IF:5,067.

4. **Arbune AA**, Mindruta I, Dragos MM, Popa I, Ene S, Ciurea J, Barborica A. Seizure onset zone connectivity during wakefulness and sleep studied through single pulse electrical stimulation during seeg recordings. *epilepsia*, 2017, 58, S100-S100. IF:5,067.

5. Mîndruță I, Barborică A, Donos C, Măliia M, Popa I, **A Arbune**. S56 Added value of EEG signal analysis in presurgical evaluation for drug-resistant epilepsy. *Clinical Neurophysiology*, 2017, 128 (9), e197. IF 3,614.

6. **Arbune AA**, Mindruta I, Maliia M, Popa I, Donos C, Ene S, Ciurea J, Bajenaru O. A., Barborica A. P241 Insula connectivity during wakefulness and sleep studied through single pulse electrical stimulation during seeg recordings. *Clinical Neurophysiology*, 2017, 128 (9), e255-e256. IF 3,614.

7. Popa I, Donos C, Maliia DM, Barborica A, Hirsch E, Scholly J, Valenti-Hirsch MP, **Arbune A**, Daneasa A, Mindruta I. O157 Mapping the function and connectivity of the cingulate gyrus using stereo-encephalography (SEEG). *Clinical Neurophysiology*, 2017, 128 (9), e229. IF 3,614.

8. Barborica A, Mindruta I, Donos C, Maliia MD, Popa I, **Arbune A**. S55 Epileptogenicity biomarkers and effective connectivity in stereo-EEG. *Clinical Neurophysiology*. Volume 128, Issue 9, September 2017, Pages e196-e197. IF 3,614

9. Arbune M, Alexandrache M, **Arbune AA**, Voinescu CA. Characteristics of sleep disorders in Romanian adults infected with human immunodeficiency virus. Proceedings of The 8th Romanian National HIV/AIDS Congress and The 3rd Central European HIV Forum Sibiu, Romania. 5-7 May 2016 (O29) BMC Infectious Diseases 2016;16(S3):13. DOI 10.1186/s12879-016-1480-8.
<https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-016-1480-8>

B.2. Rezumate indexate BDI sau publicate în cărți cu ISBN/ ISSN

1. **AA Arbune**, A Dăneasa, I Popa, MD Malii, C Donos, J Ciurea, I Mindruta, A Abrbaorica, OA Bajeanru. Aria motorie suplimentară-studiu clinic și stereoelectrofiziologic. Romanian Journal of Neurology, 2017;16: 51-52.
2. A Dăneasa, I Popa, **A Arbune**, I Mândruță. Epilepsia orbito-frontală-de la diagnostic la tratament radical. Romanian Journal of Neurology, 2017 16(S2):18-19.