

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI  
ȘCOALA DOCTORALĂ  
MEDICINĂ

*DETERMINAREA PLASTICITĂȚII ȘI EVALUAREA ARIILOR  
ELOCVENTE ÎN PROCESELE EXPANSIVE  
INTRACEREBRALE FOLOSIND STIMULAREA MAGNETICĂ  
TRANSCRANIANĂ NAVIGATĂ*

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat:  
PROF. UNIV. DR. GORGAN RADU MIRCEA**

**Student-doctorand:  
PETRESCU GEORGE EMIL DRAGOȘ**

2021

## Cuprins

Introducere .....	9
I. Partea generală.....	15
1. Neuroanatomia ariilor elocvente motorii și ale limbajului.....	16
1.1. Primele teorii privind organizarea funcțională .....	16
1.2. Organizarea funcțională în raport cu structurile anatomice .....	18
1.3. Noțiuni de neuroanatomie .....	22
2. Metode folosite pentru mappingul ariilor elocvente .....	28
2.1. Imagistica prin rezonanță magnetică .....	29
2.2. Imagistica prin rezonanță magnetică funcțională (IRMf).....	31
2.3. Tractografia pe baza tensorului de difuziune (DTI) .....	33
2.4. Magnetoencefalografia (MEG).....	34
2.5. Stimularea electrică directă (DES) .....	35
2.6. Stimularea transcraniană magnetică navigată .....	40
3. Plasticitatea ariilor elocvente .....	46
II. Contribuții personale.....	51
4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale .....	52
5. Metodologia generală a cercetării.....	53
5.1. Lotul de studiu .....	53
5.2. Procedura de mapping cortical preoperator folosind nTMS .....	53
5.3. Analiza statistică a datelor .....	58
6. Mappingul preoperator al ariilor elocvente motorii și ale limbajului în cazul pacienților cu procese expansive intracerebrale - descrierea lotului studiat. 59	
6.1. Introducere.....	59
6.2. Pacienți și metode .....	59
6.3. Rezultate .....	60
6.4. Discuții .....	79
6.5. Concluzii.....	80
7. Rolul mappingului cortical preoperator în tratamentul proceselor expansive intracerebrale dezvoltate în ariile elocvente ale limbajului.....	81
7.1. Introducere.....	81
7.2. Pacienți și metode .....	82
7.3. Rezultate .....	83
7.4. Discuții .....	94

7.5. Concluzii.....	97
8. Evaluarea ariilor elocvente motorii prin stimularea transcraniană magnetică navigată .....	99
8.1. Introducere.....	99
8.2. Pacienți și metode .....	99
8.3. Rezultate .....	100
8.4. Discuții .....	107
8.5. Concluzii.....	108
9. Rolul mappingului ariilor elocvente prin stimulare transcraniană magnetică navigată în tratamentul chirurgical al gliomelor cerebrale .....	109
9.1. Introducere.....	109
9.2. Pacienți și metode .....	110
9.3. Rezultate .....	111
9.4. Discuții .....	127
9.5. Concluzii.....	130
10. Concluzii și contribuții personale.....	131
Bibliografie.....	134
Anexe.....	151

## Introducere

Tratamentul chirurgical al proceselor expansive intracerebrale localizate în arii elocvente reprezintă o adevărată provocare pentru neurochirurg din cauza riscului crescut de apariție postoperatorie a deficitelor neurologice. Scopul tratamentului chirurgical este realizarea unei rezecții cât mai extinse, mai ales în cazul tumorilor maligne gliale (Sanai și Berger, 2008), pentru a îmbunătăți durata de supraviețuire. Cu toate acestea, rezecția în totalitate a unui proces expansiv situat într-o arie elocventă are un risc semnificativ de afectare a funcției neurologice (Darder și Lopez, 2011). Ariile elocvente motorii și ale limbajului prezintă o mare variabilitate individuală, fiind necesară realizarea unui mapping al acestor arii pentru a putea extinde gradul de rezecție și a reduce riscul de instalare a deficitelor neurologice.

O serie de metode sunt folosite în practica clinică pentru mappingul ariilor elocvente, cu scopul facilitării rezecției chirurgicale a proceselor expansive intracerebrale situate în aceste zone. Printre acestea se numără: imagistica prin rezonanță magnetică funcțională (IRMf), stimularea electrică directă (DES), magnetoencefalografia (MEG) și stimularea transcraniană magnetică navigată (nTMS). Stimularea transcraniană magnetică navigată este o metodă de mapping cortical preoperatorie, modernă, non-invazivă care poate fi folosită cu succes pentru mappingul ariilor motorii și ale limbajului (Lefaucheur și Picht, 2016, Picht, 2014).

Ipoteza de cercetare se bazează pe faptul că variabilitatea individuală privind organizarea funcțiilor corticale, atât anatomică, cât și indusă de dezvoltarea proceselor expansive poate fi studiată prin mappingul cortical al ariilor elocvente prin stimulare transcraniană magnetică navigată.

Tema de cercetare reprezintă o noutate, la nivel național fiind primul studiu care evaluează ariile elocvente motorii și ale limbajului prin stimulare transcraniană magnetică navigată, în rândul pacienților cu procese expansive intracerebrale. De asemenea, tema este actuală, deoarece în ultimii zece ani au fost realizate progrese atât tehnologice, cât și metodologice ce au permis dezvoltarea mappingului cortical prin stimulare transcraniană navigată ca metodă de studiu pentru ariile elocvente (Lioumis și colab., 2012, Picht, 2014, Krieg și colab., 2017). În plus, noi metode sunt studiate în continuare pentru a îmbunătăți rezultatele mappingului cortical al ariilor elocvente prin nTMS (Sollmann și colab., 2020, Zhang și colab., 2020).

## Partea generală

### 1. Neuroanatomia ariilor elocvente motorii și ale limbajului

#### 1.1. Primele teorii privind organizarea funcțională

Primele relatări privind rolul creierului în realizarea funcțiilor cognitive superioare datează din perioada filozofilor greci antici. La sfârșitul secolului VI î.Hr – începutul secolului V î.Hr, a luat naștere teoria encefalocentrică, Aclmaeon fiind primul care a descris integrarea funcțiilor cognitive și senzoriale la nivelul creierului (Crivellato și Ribatti, 2007). Ulterior, în lucrarea „*De morbo sacro*”, Hipocrate a localizat sediul gândirii și al inițierii și controlului mișcărilor la nivelul creierului (Crivellato și Ribatti, 2007). Unele din cele mai importante afirmații ale lui Hipocrate descriu lateralizarea deficitelor neurologice ca urmare a leziunilor cerebrale și asocierea dintre instalarea afaziei și deficitelor motorii de la nivelul hemicorpului drept (Crivellato și Ribatti, 2007).

Galenus din Pergam (129 – aprox. 216 d.Hr), medic al gladiatorilor și ulterior al împăratului Marcus Aurelius, a realizat numeroase disecții (cel mai probabil pe animale, existând controverse privind realizarea de către Galen a disecțiilor pe cadavre umane, din cauza faptului că acestea erau interzise în Grecia antică) și a concluzionat că la nivelul creierului au loc inițierea mișcărilor și a gândurilor și perceperea senzațiilor (Ustun, 2004, Crivellato și Ribatti, 2007, Santoro și colab., 2009). De asemenea, Galen a realizat o descriere a ventriculilor, pe care i-a considerat responsabili pentru modularea conștiinței (Crivellato și Ribatti, 2007, Folzenlogen și Ormond, 2019).

În perioada următoare, Nemesius din Emesa a descris teoria celulelor (compartimentelor), conform căreia la nivelul creierului, informațiile senzoriale sunt percepute de ventriculii laterali, și sunt analizate ulterior de ventriculul III și stocate în memorie la nivelul ventriculului IV (Sutherland-Foggio, 2017, Folzenlogen și Ormond, 2019).

În secolul 17, Thomas Willis (considerat părintele neuroștiințelor moderne), a descris amănunțit în lucrarea „*Cerebri Anatome*” emisferile cerebrale, lobi și nervii cranieni (Sutherland-Foggio, 2017). Acesta a pus accent pe rolul cortexului în organizarea funcțională, înlocuind cele trei compartimente (ventriculii laterali, ventriculul III și ventriculul IV) descrise de Nemesius, cu corpul striat, corpul calos și cortexul cerebral (Cavalcanti și colab., 2009, Sutherland-Foggio, 2017).

## **1.2. Organizarea funcțională în raport cu structurile anatomice**

Franz Joseph Gall a pus bazele frenologiei în anul 1796, concept care descrie existența unei distribuții a funcțiilor corticale la nivelul unor zone corticale distincte. Deși această observație a fost corectă, viziunea frenologiei a fost una eronată, fiind astăzi considerată o pseudoștiință, deoarece pentru adepții acestei teorii creierul era alcătuit din mai multe organe, reprezentate prin girusuri, cu funcție specifică și dezvoltare dependentă de dimensiunea girusurilor (Folzenlogen și Ormond, 2019).

Paul Broca și Ernest Auburtin au examinat un pacient cu tulburări de vorbire, ce putea înțelege cuvintele, dar fără a putea vorbi (Nogueira de Almeida și colab., 2014). În urma analizei post-mortem a cazului, Broca a observat o afectare a celei de-a treia circumvoluțiuni în direcție antero-posterioară a lobului frontal stâng (Nogueira de Almeida și colab., 2014). În următoarea perioadă, mai mulți medici și-au dedicat atenția asupra studiului funcțiilor limbajului, printre care Joseph Dejerine și Karl Wernicke, care au adus contribuții semnificative, dezvoltând teoria conectivității, conform căreia multiple arii corticale și conexiunile dintre ele contribuie la asigurarea funcției limbajului (Folzenlogen și Ormond, 2019).

În anul 1909, Brodmann a realizat o clasificare citoarhitectonică complexă a cortexului, căreia deși nu i-a atribuit un rol funcțional, a stat la baza următoarelor descoperiri privind localizarea funcțională, anumitor ariile fiindu-le atribuite funcții specifice, precum în cazul ariei 4 Brodmann, cunoscută drept cortexul motor primar sau ariei 17 Brodmann, cunoscută drept cortexul vizual (Folzenlogen și Ormond, 2019, Loukas și colab., 2011).

## **1.3. Noțiuni de neuroanatomie**

Chiar dacă există un înalt grad de variabilitate individuală anatomică, dispoziția girusurilor și a șanțurilor urmează un anumit tipar (Ribas, 2010). Termenul de arie elocventă definește structurile corticale a căror rezecție chirurgicală sau afectare în urma apariției unor leziuni cerebrale (formațiuni tumorale, accidente vasculare cerebrale etc.) determină apariția unor deficite neurologice funcționale. Chiar dacă din punct de vedere funcțional întregul cortex este elocvent, definiția de arie elocventă se referă în special la zonele cu un risc crescut de afectare funcțională și morbiditate postoperatorie (de Melo Mussi și de Oliveira, 2019).

### **1.3.1. Ariile elocvente motorii**

Cortexul motor primar (aria 4 Brodmann) este localizat anterior de șanțul central al lui Rolando, la nivelul girusului precentral. În planificarea și execuția funcției motorii sunt

implicate alături de cortexul motor primar, cortexul premotor (situat anterior de cortexul motor primar) și medial de acesta aria motorie suplimentară, ce alcătuiesc aria 6 Brodmann. De asemenea, cortexul somatosenzitiv primar participă la inițierea funcției motorii prin integrarea stimulilor nociceptivi (Darder și Lopez, 2011).

### **1.3.2. Ariile elocvente ale limbajului**

Modelul clasic de organizare a funcțiilor limbajului se bazează pe observațiile efectuate de Pierre Broca și Karl Wernicke în cazul pacienților afazici. Zona cunoscută sub numele de *Aria lui Broca* este localizată mai exact la nivelul porțiunii triunghiulare și a porțiunii operculare ale girusului frontal inferior (ariile 45 și 44 Brodmann) din emisferul dominant. Deși de-a lungul timpului au existat mai multe descrieri anatomice pentru zona responsabilă de înțelegerea limbajului, *Aria lui Wernicke* este localizată anatomic la nivelul porțiunii posterioare a girusului temporal superior stâng și a girusului supramarginal (Binder, 2015). Conform teoriei moderne, modelul „fluxului dual” al limbajului are la bază analiza inițială a sunetelor la nivelul ariei lui Wernicke, ce urmează ulterior un *flux ventral* pentru recunoașterea limbajului către porțiunile anterioară și mijlocie ale lobului temporal, și un *flux dorsal* ce are drept funcții integrarea senzorio-motorie și analiza spațială (Chang și colab., 2015).

## **2. Metode folosite pentru mappingul ariilor elocvente**

### **2.1. Imagistica prin rezonanță magnetică**

Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) este o metodă indirectă, radiologică ce permite studiul ariilor elocvente și este metoda preferată pentru stabilirea diagnosticului imagistic în cazul proceselor expansive intracerebrale. Aceasta permite atât studierea localizării procesului expansiv și a raporturilor anatomice ale acestuia cu structurile cerebrale din vecinătate, cât și orientarea către un diagnostic și alegerea conduitei terapeutice. De asemenea, chirurgul poate stabili pe baza IRM-ului dacă leziunea se află într-o arie corticală presupusă a fi elocventă și dacă astfel, este necesară utilizarea unei metode de mapping cortical pre- sau intraoperator pentru a evita apariția deficitelor neurologice postoperator și pentru a îmbunătăți extensia rezecției.

## **2.2. Imagistica prin rezonanță magnetică funcțională (IRMf)**

Imagistica prin rezonanță magnetică funcțională este una dintre metodele preoperatorii, directe și non-invazive de evaluare a funcțiilor corticale. Aceasta se bazează pe măsurarea diferențelor dintre nivelul oxihemoglobinei și cel al deoxihemoglobinei, ca urmare a stimulării neuronale în timpul efectuării unor activități. Astfel, ariile corticale activate în urma efectuării anumitor sarcini au un consum crescut de oxigen și sunt determinate prin observarea modificărilor semnalului dependent de oxigenarea sângelui (*blood oxygenation level dependent – BOLD*) (Ogawa și colab., 1992).

## **2.3. Tractografia pe baza tensorului de difuziune (DTI)**

Tractografia pe baza tensorului de difuziune reprezintă o tehnică radiologică directă de mapping preoperator pentru structurile subcorticale. Această tehnică presupune măsurarea mișcării browniene a moleculelor de apă. La nivelul substanței albe, molecule de apă difuzează mai ușor de-a lungul planului longitudinal al axonilor, față de planul perpendicular. Difuzia în funcție de orientare poartă denumirea de anizotropie. Vizualizarea 3D a tracturilor și introducerea acestor date în sistemul de neuronavigație intraoperatorie, permite studierea traseului fibrelor substanței albe, dar și dislocarea acestora de către procesele expansive sau modificările secundare ale acestora (ex. edemul cerebral perilezional) (Darder și Lopez, 2011).

## **2.4. Magnetoencefalografia (MEG)**

Magnetoencefalografia este o metodă imagistică, directă, non-invazivă de mapping al ariilor elocvente, ce oferă detalii temporale și spațiale asupra activității neuronale, ce are la bază înregistrarea câmpurilor magnetice produse de activitatea electrică generată în mod fiziologic la nivel cerebral.

## **2.5. Stimularea electrică directă (DES)**

Stimularea electrică directă este o metodă intraoperatorie de mapping pentru ariile elocvente. Wilder Penfield a efectuat unul din cele mai cuprinzătoare studii folosind stimularea corticală directă, și a descris metoda folosită în linii mari chiar și în prezent (Penfield și Boldrey, 1937, Ritaccio și colab., 2018). Stimularea electrică directă este tehnica care rămâne în continuare „standardul de aur” în privința mappingului ariilor motorii sau ale limbajului (Duffau și colab., 2005b, Lefaucheur și Picht, 2016).



## **2.6. Stimularea transcraniană magnetică navigată**

Stimularea transcraniană magnetică navigată reprezintă o metodă preoperatorie, non-invazivă, modernă de mapping al ariilor elocvente. Principiul de funcționare al metodei este generarea unui câmp magnetic cu ajutorul unei bobine poziționate la nivelul scalpului (de regulă în forma cifre opt – *figure-of-eight coil*) și inducerea de curenți electrici de intensitate scăzută, sub formă de impulsuri. Pentru mapping-ul cortexului motor stimulii sunt aplicați în mod sistematic de-a lungul șanțului central, la nivelul cortexului motor primar, al cortexului premotor și al ariei motorii suplimentare. Răspunsurile înregistrate sunt detectate de electrozii EMG de suprafață poziționați controlateral față de leziune, la nivelul membrului superior și/sau inferior.

Pentru mappingul ariilor limbajului, pacientul este supus unui test de denumire a obiectelor ce sunt afișate pe un ecran, iar răspunsurile sunt înregistrate cu ajutorul unei camere video. În pasul următor, pacientul repetă testul de denumire a obiectelor (doar cu imaginile recunoscute), în timpul aplicării de stimuli repetitivi sub ghidajul neuronavigației și înregistrare video. Erorile de limbaj sunt încadrate în general în una din următoarele categorii: fără răspuns (baraj verbal), erori semantice sau erori de performanță.

## **3. Plasticitatea ariilor elocvente**

Teoria clasică conform căreia funcțiile cerebrale sunt controlate direct prin intermediul unor structuri statice, modulare, este tot mai mult contestată (Herbet și colab., 2015, Duffau, 2018). În anul 2005, Catani și Ffytche introduc termenul de organizare „hodotopică” (în limba greacă *topos* = loc și *hodos* = cale), pentru a explica organizarea funcțională a creierului (Catani și Ffytche, 2005). Acest concept presupune organizarea sub forma unor rețele funcționale dinamice, compuse din centri corticali și structuri subcorticeale, ce comunică prin intermediul fibrelor substanței albe (De Benedictis și Duffau, 2011, Duffau, 2018).

Plasticitatea țesutului cerebral poate fi definită drept fenomenul de reorganizare continuă neuronosinaptică, în vederea menținerii funcțiilor specifice rețelelor neuronale, ce poate surveni ca urmare a dezvoltării filogenetice, ontogenetice sau ca urmare a leziunilor survenite la nivelul sistemului nervos (Duffau, 2006).

## **Contribuții personale**

### **4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale**

Ipoteza de lucru pornește de la faptul că există o mare variabilitate individuală privind organizarea funcțiilor corticale, atât anatomică, cât și indusă de dezvoltarea proceselor expansive, ce poate fi studiată prin mappingul cortical al ariilor elocvente prin stimulare transcraniană magnetică navigată.

Obiectivele științifice propuse pentru rezolvare în cadrul studiilor efectuate sunt următoarele:

- Identificarea preoperatorie a ariilor elocvente motorii și ale limbajului folosind stimularea transcraniană magnetică navigată în rândul subiecților cu procese expansive intracerebrale localizate în ariile presupuse a fi elocvente pentru funcția motorie și de limbaj;
- Stabilirea unor parametri de evaluare a ariilor elocvente studiate precum numărul de stimuli aplicați ce au determinat un răspuns pozitiv, numărul de stimuli aplicați cu răspuns negativ și raportul acestora;
- Determinarea factorilor predictivi pentru rezecția în totalitate a proceselor expansive intracerebrale situate în arii elocvente;
- Determinarea factorilor care influențează prognosticul funcțional al pacienților;
- Evaluarea funcțională a pacienților raportată la tipul leziunilor intracerebrale.

### **5. Metodologia generală a cercetării**

Tipul studiului realizat este ambispectiv (analiza retrospectivă a bazei de date actualizate în mod prospectiv a cazurilor care au urmat o procedură de mapping cortical prin nTMS până în octombrie 2017, dar și includerea prospectivă a cazurilor ulterioare).

Studiul a fost desfășurat în cadrul Clinicii de Neurochirurgie a Spitalului Clinic de Urgență „Bagdasar-Arseni” din București, cu acordul Comisiei de Etică a spitalului.

### **5.1. Lotul de studiu**

Au fost incluși toți pacienții care au urmat o procedură de mapping cortical prin nTMS în perioada martie 2017 – februarie 2021 și care au corespuns criteriilor de includere și excludere. Criteriile de includere au fost: (1) subiecți cu procese expansive intracerebrale situate în ariile presupuse a fi elocvente motorii și ale limbajului; (2) vârsta mai mare de 18 ani; (3) indicația chirurgicală a leziunii intracerebrale. Criteriile de excludere au corespuns contraindicațiilor mapping-ului prin nTMS sau efectuării IRM-ului cerebral: (1) pacienții cu crize generalizate frecvente (> un episod / săptămână); (2) implanturi craniene (exceptând implanturile dentare); (3) implanturi electrice.

### **5.2. Procedura de mapping cortical preoperator folosind nTMS**

Mapping-ul cortical al ariilor a fost efectuat cu ajutorul aparatului Nexstim Navigated Brain Stimulation System 5 (Nexstim Oy, Helsinki, Finlanda), folosind cel mai recent protocol propus (Krieg și colab., 2017). Imaginile examenului IRM cerebral ce conțin localizarea exactă a stimulilor ce au determinat un răspuns pozitiv în timpul procedurilor de mapping motor și/sau al ariilor limbajului, au fost exportate din sistemul nTMS și introduse în sistemul de neuronavigație intraoperatorie (SonoWand Invite – SonoWand AS, Trondheim, Norvegia sau Medtronic Stealth S8 – Medtronic, Minneapolis, SUA). Datele au fost folosite ulterior pentru alegerea traiectoriei optime pentru rezecția chirurgicală a procesului expansiv intracerebral, evitând ariile elocvente.

### **5.3. Analiza statistică a datelor**

Interpretarea statistică a datelor obținute în urma mapping-ului cortical prin stimulare transcraniană magnetică navigată, în raport cu variabilele urmărite (factorii individuali, tipul histopatologic al leziunii intracerebrale, localizarea procesului expansiv intracerebral, volumul tumoral, gradul deficitelor neurologice pre- și postoperatorii, gradul rezecției) a fost realizată cu ajutorul software-ului *IBM SPSS Statistics versiunea 25* (IBM Corp., Armonk, N.Y., SUA) și a software-ului *GraphPad Prism versiunea 9* (GraphPad Software, San Diego, California, SUA). Valoarea  $p < 0,05$  a fost considerată semnificativă din punct de vedere statistic.

## **6. Mappingul preoperator al ariilor elocvente motorii și ale limbajului în cazul pacienților cu procese expansive intracerebrale – descrierea lotului studiat**

### **6.1. Introducere**

Ipoteza de lucru a acestui studiu pornește de la faptul că există o mare variabilitate individuală în privința organizării funcțiilor corticale, iar mappingul cortical prin stimulare transcraniană magnetică navigată poate fi utilizat pentru evaluarea ariilor motorii și ale limbajului în rândul pacienților cu procese expansive intracerebrale.

Obiectivele studiului au fost:

- Identificarea preoperatorie a ariilor elocvente motorii și ale limbajului folosind stimularea transcraniană magnetică navigată în rândul subiecților cu procese expansive intracerebrale localizate în ariile presupuse a fi elocvente pentru funcția motorie și de limbaj;
- Stabilirea unor parametri de evaluare a ariilor elocvente studiate precum numărul de stimuli aplicați ce au determinat un răspuns pozitiv, numărul de stimuli aplicați cu răspuns negativ și raportul acestora;
- Evidențierea unor corelații între rezultatele mappingului cortical și factorii individuali (vârstă, sex, mediul de viață) și datele clinice.

### **6.2. Pacienți și metode**

În studiul actual au fost incluși pacienții cu procese expansive intracerebrale dezvoltate la nivelul ariilor presupuse a fi elocvente pentru funcția motorie și de limbaj, care au efectuat preoperator o procedură de mapping cortical prin nTMS în perioada martie 2017 – februarie 2021.

### **6.3. Rezultate**

În perioada martie 2017 – februarie 2021, 54 de pacienți au urmat proceduri de mapping cortical al ariilor elocvente prin stimulare transcraniană magnetică navigată. Dintre aceștia, 49 au corespuns criteriilor de includere în studiu.

Majoritatea pacienților au fost de sex masculin (32 cazuri – 65,3%). Media ( $\pm$  SD) de vârstă a pacienților incluși a fost de 50,7 ani ( $\pm$  14,7 ani), cu o predominanță a pacienților cu vârste cuprinse între 60-69 ani (12 cazuri – 24,5%).

A fost efectuată doar o procedură de mapping motor în 32 de cazuri (65,3%), în celelalte 17 cazuri (34,7%) leziunile fiind situate în arii presupuse a fi elocvente pentru limbaj, astfel investigația a fost completată cu mappingul ariilor limbajului. În lotul studiat nu au fost înregistrate efecte adverse periprocedurale (crize comițiale, cefalee etc.).

Am observat o valoare crescută a medianei (interval) numărului de stimuli pozitivi motor în grupul cu rezeecție subtotală, aceasta fiind de 58 de stimuli (40-103 stimuli), comparativ cu grupul cu rezeecție totală, unde mediana (interval) a fost de 50,5 stimuli (6-162 stimuli). Deși există o diferență, aceasta nu este semnificativă din punct de vedere statistic,  $p = 0,5$ . În pasul următor, am analizat doar subgrupul de pacienți cu leziuni cu rată de creștere lentă. Am observat o diferență semnificativă din punct de vedere statistic ( $p = 0,036$ ), mediana (interval) numărului de stimuli pozitivi motor fiind mai mică în grupul cu rezeecție totală, față de grupul cu rezeecție subtotală (28 stimuli (22-35 stimuli) vs. 58 stimuli (43-103 stimuli)).

#### **6.4. Discuții**

Studiul actual prezintă experiența personală în realizarea procedurilor de mapping cortical prin stimulare transcraniană magnetică navigată. Acesta este primul studiu de acest fel realizat într-o clinică de neurochirurgie din România. Rezultatele obținute în urma procedurilor de mapping au fost introduse în sistemul de neuronavigație intraoperatorie, ce ne-a permis să realizăm un plan preoperator adecvat, cu alegerea unui abord și a unei traiectorii optime către leziune. Rezultatele prezentate confirmă existența unei variabilități individuale privind organizarea funcțiilor corticale.

În studiul nostru, trei pacienți (6,1%) au prezentat după operație un nou deficit motor tranzitoriu sau o agravare a celui preexistent. Toți pacienții au reușit o recuperare progresivă a funcției. În schimb niciunul dintre pacienții cu leziuni situate în arii presupuse a fi elocvente pentru limbaj, nu au dezvoltat deficite de vorbire noi după operație. Apariția deficitelor motorii noi după operație în cazul rezeecției formațiunilor situate în vecinătatea cortexului motor a fost descrisă și de alți autori. Astfel, Moser și colaboratorii descriu apariția unor deficite motorii după rezeecția zonelor cu stimuli care au determinat un răspuns motor pozitiv (Moser și colab., 2017). Din cei 13 pacienți incluși în studiu, 8 au prezentat un deficit permanent și 3 un deficit tranzitoriu (Moser și colab., 2017). Deși este de preferat evitarea zonelor cu răspuns motor pozitiv, determinate prin nTMS, în unele cazuri aceasta nu este posibilă, în special datorită particularităților anatomice (precum localizarea unor vene

importante de drenaj pe suprafața corticală în vecinătatea tumorii) și a riscului de complicații perioperatorii. Totodată, aceste date afirmă utilitatea nTMS în prezicerea zonelor elocvente pentru funcția motorie.

În studiul actual, am observat un număr semnificativ mai mare de stimuli pozitivi motor în subgrupul de pacienți cu leziuni cu rată de creștere lentă și rezecție subtotală, față de cei cu rezecție totală. În aceste cazuri, rezecție chirurgicală a fost limitată de prezența unui număr mare de stimuli pozitivi, fiind cunoscut faptul că în interiorul și în vecinătatea gliomelor (în special a celor de grad mic) se poate afla țesut cortical funcțional, datorită caracterului infiltrativ de creștere al acestor tumori (Schiffbauer și colab., 2001).

## **7. Rolul mappingului cortical preoperator în tratamentul proceselor expansive intracerebrale dezvoltate în ariile elocvente ale limbajului**

### **7.1. Introducere**

Procesele expansive intracerebrale dezvoltate la nivelul zonelor elocvente pentru limbaj reprezintă o provocare pentru tratamentul chirurgical, deoarece pacienții prezintă un risc ridicat de a dezvolta deficite neurologice funcționale postoperator. Procesarea limbajului și vorbirea sunt două funcții asigurate de o rețea complexă, iar reprezentarea corticală a ariilor limbajului prezintă o mare variabilitate individuală, ceea ce conduce la necesitatea realizării unei proceduri de mapping cortical, pentru a păstra intactă funcția limbajului și pentru a scădea rata de complicații postoperatorii (Schwarzer și colab., 2018)

Ipoteza de lucru a acestui studiu este că mappingul cortical prin stimulare transcraniană magnetică navigată pentru pacienții cu procese expansive intracerebrale dezvoltate în arii presupuse a fi elocvente pentru limbaj, îmbunătățește extensia rezecției și oferă informații referitoare la prognosticul funcțional al pacienților.

Obiectivele cercetării au fost:

- Determinarea factorilor predictivi pentru rezecția în totalitate a proceselor expansive intracerebrale;
- Determinarea factorilor care influențează prognosticul funcțional al pacienților;
- Evaluarea funcțională a pacienților raportată la tipul leziunii intracerebrale.

## **7.2. Pacienți și metode**

Au fost incluși în studiu pacienții cu procese expansive intracerebrale situate în arii presupuse a fi elocvente pentru limbaj și care au efectuat o procedură de mapping cortical al ariilor limbajului prin nTMS în perioada martie 2017 – iunie 2020.

## **7.3. Rezultate**

Au corespuns criteriilor de includere 14 pacienți, cu medie ( $\pm$  SD) de vârstă de 51,5 ani ( $\pm$  13,9 ani). Majoritatea pacienților au avut vârste cuprinse între 40-59 de ani. Zece pacienți au fost de sex masculin, iar toți pacienții au fost dreptaci, emisferul dominant fiind considerat cel stâng.

Din punct de vedere al statusului funcțional la internare, șapte pacienți au prezentat afazie, iar în trei dintre aceste cazuri afectarea funcțională a fost severă. Postoperator, a fost observată o ameliorare a deficitului funcțional în patru cazuri, iar niciunul dintre pacienți nu a dezvoltat deficite funcționale de limbaj noi.

Media (SD) ratei de eroare în urma mappingului cortical prin nTMS în rândul pacienților care au continuat să prezinte deficite de limbaj după operație a fost de 23,39% ( $\pm$  11,82%), fiind semnificativ mai mare decât în rândul pacienților la care a fost observată o ameliorarea funcțională, în acest media (SD) RE fiind 10,55% ( $\pm$  5,92%) ( $p = 0,016$ ).

Ulterior, pentru evaluarea impactului mappingului cortical asupra gradului de rezecție, am luat în considerare volumul tumoral și numărul de zone negative pentru limbaj situate perilezional. Astfel, am calculat raportul dintre volumul tumoral și numărul de stimuli aplicați care nu au influențat funcția limbajului. Cazurile în care a fost realizată o rezecție în totalitate a formațiunii tumorale au avut o mediană (interval) a raportului volum tumoral/zone negative semnificativ mai mică (0,28 (0,05-1,51)) față de cazurile în care rezecția a fost subtotală (2,76 (0,43-5,84)),  $p = 0,004$ .

## **7.4. Discuții**

Rezultatele acestui studiu scot în evidență rolul mappingului cortical prin nTMS în tratamentul proceselor expansive intracerebrale situate în arii elocvente pentru limbaj, putând oferi atât informații referitoare la prognosticul funcțional, cât și legate de posibilitatea realizării unei rezecții mai extinse.

În studiul prezent am comparat modul în care factorii rezultați în urma mappingului cortical al ariilor limbajului influențează extensia rezecției chirurgicale. Astfel, am observat

o diferență între numărul de zone negative pentru limbaj în cadrul pacienților cu rezecție totală și numărul de zone negative înregistrat în rândul pacienților cu rezecție subtotală. Deși cei cu rezecție totală au avut un număr mai mare de zone negative pentru limbaj, diferența nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic ( $p = 0,21$ ). Din acest motiv, am luat în considerare volumul formațiunii tumorale și numărul de zone negative situate peritumoral, calculând raportul dintre acestea. Mediana raportului volum tumoral/număr de zone negative pentru limbaj a fost semnificativ mai mică în cazul pacienților cu rezecție totală față de grupul cu rezecție subtotală (0,28 vs. 2,76,  $p = 0,004$ ). Aceste rezultate pot fi explicate prin faptul că un număr mai mare de zone negative pentru limbaj au fost distribuite per volum tumoral, realizând astfel o imagine mai precisă, clară asupra localizării zonelor negative pentru limbaj, ceea ce a dus în consecință la realizarea unei rezecții tumorale mai extinse.

În privința statusului funcțional de la internare și a prognosticului de recuperare funcțională, în studiul de față a fost observată o rată de eroare perilezională semnificativ mai ridicată în rândul pacienților care au prezentat afazie la internare (25,72% vs. 15,40% ,  $p = 0,019$ ). În plus, dintre aceștia, pacienții care au continuat să prezinte deficite funcționale de limbaj postoperator, au avut o rată de eroare globală semnificativ mai mare față de pacienții care au recuperat funcționalitatea (23,39% vs. 10,55%,  $p = 0,016$ ). Schwarzer și colaboratorii au demonstrat de asemenea existența unei rate de eroare mai mari în rândul pacienților cu afectare cognitivă și afazie severă, și au stabilit o valoare prag pentru rata de eroare inițială (realizată în cadrul testelor de numire a obiectelor fără administrarea de impulsuri rTMS) de 28%, astfel în cazul pacienților cu valori mai mici de 28% fiind mai probabil să se obțină rezultate corecte pentru zonele pozitive pentru limbaj (Schwarzer și colab., 2018).

## **8. Evaluarea ariilor elocvente motorii prin stimularea transcraniană magnetică navigată**

### **8.1. Introducere**

Mappingul cortical al ariilor elocvente motorii poate fi realizat cu succes prin stimularea transcraniană magnetică navigată, rezultatele obținute fiind similare cu cele ale mappingului intraoperator prin stimulare corticală directă (Krieg și colab., 2013, Krieg și colab., 2012, Takahashi și colab., 2013).



Ipoieza de lucru a acestui studiu este că în cazul pacienților cu procese expansive intracerebrale localizate la nivelul ariilor motorii, suprafața zonei elocvente motor poate fi folosită ca metodă de prognostic.

Obiectivele studiului sunt următoarele:

- Calculul suprafeței zonelor elocvente motor pentru pacienții cu procese expansive intracerebrale dezvoltate la acest nivel
- Stabilirea unor corelații între suprafața zonei elocvente și datele clinice.

## **8.2. Pacienți și metode**

Au fost incluși în studiu pacienții cu procese expansive intracerebrale situate în arii presupuse a fi elocvente motor, care au efectuat o procedură de mapping cortical al ariilor motorii prin nTMS în perioada martie 2017 – aprilie 2020. Au fost excluse din analiză cazurilor în care a fost realizată doar o procedură de biopsie stereotactică.

Suprafața elocventă motor a fost calculată cu ajutorul *software-ului TMSMap 1.9.0.4 (Novikov și colab., 2018)* și a fost exprimată în  $\text{cm}^2$ .

## **8.3. Rezultate**

Au corespuns criteriilor de includere în studiu 23 de pacienți, cu o medie (SD) de vârstă de 51,3 ani ( $\pm 13,9$  ani), iar cei mai mulți pacienți (7 cazuri – 30,4%) au fost cu vârste cuprinse între 60-69 ani. Majoritatea pacienților au fost de sex masculin (16 pacienți – 69,6%).

Am analizat existența unei corelații între gradul rezecției chirurgicale pentru procese expansive intracerebrale situate în ariile motorii și suprafața zonelor elocvente motor. Cazurile în care a fost realizată o rezecție totală au avut o mediană (interval) a suprafeței zonelor elocvente de  $4,74 \text{ cm}^2$  ( $1,02 - 14,44 \text{ cm}^2$ ), în timp ce cazurile cu rezecție subtotală și cvasitotală au avut o mediană (interval) de  $8,11 \text{ cm}^2$  ( $6,44 - 30,57 \text{ cm}^2$ ). Diferența a fost semnificativă din punct de vedere statistic,  $p = 0,046$ .

În ultimul rând, am analizat dacă există o corelație între suprafața zonelor elocvente motor și existența deficitelor motorii la prezentare. Pacienții cu deficite motorii au avut o mediană (interval) de  $6,44 \text{ cm}^2$  ( $3,11 - 14,44 \text{ cm}^2$ ), față de pacienții fără deficite motorii care au avut o mediană (interval) de  $5,39 \text{ cm}^2$  ( $1,02 - 30,57 \text{ cm}^2$ ). Diferența nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic ( $p = 0,59$ ).

#### **8.4. Discuții**

Studiul actual prezintă rezultatele procedurilor de mapping cortical pentru ariile motorii cu ajutorul nTMS. Una din provocările acestor investigații este găsirea unor metode de a cuantifica rezultatele obținute în vederea comparării între examinări sau între pacienți.

Metoda descrisă în acest studiu permite analiza facilă, rapidă a rezultatelor obținute în urma mappingului ariilor motorii prin nTMS. Suprafața zonelor elocvente motor poate fi folosită cu succes pentru a prezice extensia rezecției în cazul pacienților cu procese expansive intracerebrale situate în arii motorii.

În mod surprinzător (deși diferența nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic) pacienții cu deficite motorii la internare au avut o mediană a suprafeței zonelor elocvente motorii mai mare decât cei fără deficite. Acest rezultat poate fi explicat prin faptul că dezvoltarea formațiunilor tumorale perturbă organizarea funcțională normală.

## **9. Rolul mappingului ariilor elocvente prin stimulare transcraniană magnetică navigată în tratamentul chirurgical al gliomelor cerebrale**

### **9.1. Introducere**

Tratamentul chirurgical al gliomelor cerebrale localizate în arii elocvente reprezintă o provocare datorită caracterului infiltrativ de creștere al acestor. Pe lângă metodele de mapping intraoperator, devine tot mai importantă folosirea metodelor de mapping preoperator precum stimularea transcraniană magnetică navigată, deoarece aceasta permite obținerea informațiilor preoperator, putând influența astfel planul chirurgical în vederea rezecției formațiunilor tumorale dezvoltate în arii motorii (Picht și colab., 2012).

Ipoteza de lucru a acestui studiu pornește de la faptul că mappingul cortical prin stimulare transcraniană magnetică navigată poate fi folosit pentru a îmbunătăți prognosticul postoperator al pacienților cu gliome cerebrale localizate în arii elocvente motorii sau ale limbajului.

Obiectivele studiului au fost următoarele:

- Compararea statusului funcțional postoperator al pacienților cu glioame cerebrale localizate în arii elocvente care au urmat o procedură de mapping cortical preoperator prin nTMS cu cel al pacienților operați pentru leziuni similare, care nu au urmat o procedură de mapping;
- Compararea gradului rezecției chirurgicale în cazul pacienților operați pentru glioame cerebrale localizate în arii elocvente, care au urmat o procedură de mapping cortical preoperator prin nTMS, cu cel al pacienților cu glioame cerebrale localizate în zone elocvente, dar care nu au urmat o procedură de mapping cortical preoperator;
- Analiza factorilor care influențează prognosticul operator și funcțional în cazul pacienților operați pentru glioame cerebrale localizate în arii elocvente, care au urmat o procedură de mapping cortical prin nTMS preoperator;
- Analiza descriptivă a caracteristicilor pacienților cu glioame cerebrale localizate în arii elocvente, care au urmat o procedură de mapping cortical prin nTMS.

## **9.2. Pacienți și metode**

Studiul realizat este de tip observațional, caz-martor, cuprinzând o cohortă de pacienți cu formațiuni tumorale localizate în arii elocvente și care au urmat o procedură de mapping cortical preoperator prin stimulare transcraniană magnetică navigată, și o cohortă de control, formată din pacienți cu tumori localizate în arii elocvente, care nu au urmat o procedură de mapping cortical prin nTMS preoperator.

În studiu au fost incluși pacienții care au urmat o procedură de rezecție chirurgicală a unui proces expansiv intracerebral localizat într-o arie presupusă a fi elocventă în perioada martie 2017 – mai 2020, cu rezultat histopatologic de gliom cerebral și care au urmat preoperator o procedură de mapping cortical prin nTMS. Au fost excluse din analiză cazurile care au urmat doar o procedură de biopsie stereotactică.

De asemenea, a fost analizată și o cohortă de control, formată din pacienți consecutivi operați pentru glioame cerebrale localizate în arii elocvente, înainte de a fi disponibil sistemul de stimulare transcraniană magnetică navigată în clinica noastră (înainte de martie 2017), sau care au fost operați când sistemul nu a putut fi folosit din motive tehnice.

### **9.3. Rezultate**

#### **9.3.1. Cohorta nTMS**

Au corespuns criteriilor de includere 24 de pacienți, cu o medie ( $\pm$  SD) de vârstă de 53 de ani ( $\pm$  11,8 ani) și o majoritate a pacienților de sex masculin (18 cazuri – 75%). Majoritatea pacienților au avut vârsta cuprinsă între 40-69 de ani (20 cazuri – 83,3%).

Am analizat în rândul pacienților cu glioame cerebrale localizate în arii motorii ( $n = 15$ ) care au efectuat o procedură de mapping cortical prin nTMS, influența numărului de stimuli ce au determinat un răspuns motor pozitiv asupra gradului de extensie a rezecției chirurgicale. Mediana (interval) numărului de stimuli ce au determinat un răspuns motor pozitiv a fost de 84 de stimuli (58-103) în grupul cu rezecție subtotală, în timp ce în grupul cu rezecție totală, mediana a fost de 39,5 stimuli (22-116), diferența fiind semnificativă din punct de vedere statistic ( $p = 0,031$ ).

#### **9.3.2. Cohorta pre-nTMS**

În total au fost incluși 14 pacienți operați pentru glioame cerebrale localizate la nivelul ariilor motorii sau ale limbajului, care nu au urmat o procedură de mapping cortical prin nTMS înainte de operație. Media ( $\pm$  SD) de vârstă a pacienților a fost de 49,7 ani ( $\pm$  13,9 ani). Majoritatea pacienților au fost de sex masculin (8 pacienți – 57,1%).

Ținând cont de faptul că nu au existat diferențe semnificative între cohorta de pacienți cu glioame cerebrale localizate în arii elocvente, care a urmat o procedură de mapping cortical și cohorta care nu a urmat o procedură de mapping cortical, am putut analiza rolul mappingului nTMS în prognosticul pacienților.

Pentru aceasta, am analizat întâi statusul funcțional după operație. Pacienții au fost împărțiți în două grupuri, după cum urmează: (1) pacienți care au avut o ameliorare a deficitelor neurologice preexistente și (2) pacienți la care deficitul neurologic preexistent s-a agravat sau au apărut deficite neurologice noi.

În rândul pacienților care nu au urmat o procedură de mapping cortical prin nTMS, 6 pacienți (42,86%) au prezentat o agravare a deficitelor neurologice preexistente sau apariția unui nou deficit funcțional, în timp ce în cohorta de pacienți care au urmat o procedură de mapping, doar un pacient (4,17%) a prezentat un nou deficit neurologic. Diferența a fost semnificativă din punct de vedere statistic ( $p = 0,006$ ).

Ulterior, am analizat impactul mappingului cortical prin nTMS asupra gradului de rezecție. Cincisprezece pacienți (62,5%) din cohorta nTMS au avut o rezecția totală a leziunii, în timp ce în cohorta pre-nTMS, rezecția totală a fost realizată în 11 cazuri (78,6%). Cu toate acestea, diferența nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic,  $p = 0,47$ .

#### **9.4. Discuții**

În ciuda tratamentului multimodal, gliomele cerebrale au o rată scăzută de supraviețuire (Stupp și colab., 2005). Prognosticul este și mai rezervat în cazul glioblastoamelor (forma cea mai agresivă, gradul IV), media de supraviețuire fiind de aproximativ 12 luni. Din punct de vedere al tratamentului chirurgical, rezecția chirurgicală cât mai extinsă îmbunătățește durata de supraviețuire (Sanai și Berger, 2008, Hervey-Jumper și Berger, 2016). Realizarea unei rezecții totale este dificilă datorită caracterului infiltrativ de creștere al gliomelor cerebrale, dar și datorită localizării gliomelor cerebrale. Aceasta poate influența decizia de alegerea a tratamentului chirurgical în favoarea unei biopsii, dar și extensia rezecției. Localizarea la nivelul ariilor elocvente crește riscul de deficite neurologice funcționale postoperatorii, ceea ce duce consecutiv la un prognostic mai prost, cu o rată de supraviețuire mai redusă și cu afectarea calității vieții (McGirt și colab., 2009).

Numărul de cazuri cu deficite neurologice noi sau agravare a deficitelor funcționale preexistente a fost semnificativ mai mic în grupul pacienților care au urmat o procedură de mapping cortical al ariilor elocvente prin nTMS față de grupul pacienților care nu urmat o astfel de procedură (4,17% vs. 42,86%,  $p = 0,006$ ). Un studiu efectuat de Frey și colab. în anul 2014 a evidențiat un prognostic funcțional mai bun în rândul pacienților care au urmat o procedură de mapping cortical prin nTMS, dar fără a fi un rezultat cu semnificație statistică (Frey și colab., 2014). Mai multe studii ulterioare, efectuate pe loturi mai mari de pacienți au confirmat această observație, atât în rândul pacienților cu gliome cerebrale, cât și pentru alte tipuri de leziuni (Krieg și colab., 2014, Krieg și colab., 2015, Raffa și colab., 2017, Picht și colab., 2016).

Deși în studiul prezent am observat o rată ușor mai mare de rezecție totală în cazul pacienților care nu au urmat o procedură de mapping cortical prin nTMS (78,6%) față de cohorta de pacienți care au urmat o procedură de mapping cortical prin nTMS (62,5%), aceste rezultate pot fi explicate prin limitarea extensiei rezecției mai ales în rândul pacienților cu gliome de grad mic și al celor fără deficite neurologice preexistente. Raffa și colab. au raportat de asemenea într-o serie de studii, o rată scăzută a rezecției totale atât în rândul

glioamelor de grad mic, cât și în al celor de grad înalt (Raffa și colab., 2017, Raffa și colab., 2018). În plus, este esențială obținerea unui status funcțional cât mai bun postoperator, deoarece apariția deficitelor neurologice are un impact negativ asupra calității vieții și a supraviețuirii (McGirt și colab., 2009).

Ulterior, am analizat rezultatele mappingului cortical prin nTMS și modul în care acestea influențează prognosticul. Am observat o mediană a numărului de stimuli ce au determinat un răspuns motor pozitiv semnificativ mai mică în grupul pacienților cu rezecție totală, față de cei cu rezecție subtotală (39,5 stimuli, vs. 84 stimuli,  $p = 0,031$ ). După calcularea ariei de sub curbă, am obținut o valoare prag (*cut-off*) de 57,5 stimuli, iar toate cazurile cu rezecție subtotală au avut un număr mai mare de 57,5 stimuli ce au determinat un răspuns motor pozitiv ( $p = 0,002$ ).

## **10. Concluzii și contribuții personale**

### **10.1. Mappingul preoperator al ariilor elocvente motorii și ale limbajului în cazul pacienților cu procese expansive intracerebrale – descrierea lotului studiat**

1. Mappingul ariilor corticale prin stimulare transcraniană magnetică navigată este o metodă sigură de examinare, nefiind înregistrate efecte adverse periprocedurale;
2. Există o variabilitate individuală privind organizarea funcțiilor corticale;
3. În cazurile în care în alegerea traiectoriei optime către formațiunea tumorală nu pot fi evitate zonele cu răspuns motor pozitiv, pacienții vor dezvolta deficite motorii postoperator, dar din experiența noastră acestea sunt tranzitorii;
4. În cazul pacienților cu leziuni cu rată de creștere lentă și un număr crescut de stimuli pozitivi motor, cel mai probabil rezecția chirurgicală a formațiunii tumorale va fi limitată.

### **10.2. Rolul mappingului cortical preoperator în tratamentul proceselor expansive intracerebrale dezvoltate în ariile elocvente ale limbajului**

1. Raportul scăzut dintre volumul tumoral și numărul de zone negative pentru limbaj situate perilezional determinate prin intermediul mappingului cortical prin nTMS este asociat cu o extensie în totalitate a rezecției chirurgicale;

2. Rata de eroare perilezională este mai ridicată în rândul pacienților care se prezintă cu afazie la internare;
3. Rata de eroare globală poate oferi informații referitoare la prognosticul funcțional al pacienților, fiind mai ridicată în rândul pacienților care nu recuperează funcționalitatea;

### **10.3. Evaluarea ariilor elocvente motorii prin stimularea transcraniană magnetică navigată**

1. În cazul pacienților cu o suprafață redusă a zonelor elocvente motorii se poate realiza o rezecție totală în siguranță;
2. Nu există date suficiente care să stabilească o corelație între gradul de deficit motor preexistent și suprafața zonelor elocvente motor.

### **10.4. Rolul mappingului ariilor elocvente prin stimulare transcraniană magnetică navigată în tratamentul chirurgical al gliomelor cerebrale**

1. Pacienții cu gliome cerebrale localizate în zone elocvente, care nu urmează o procedură de mapping cortical au o rată mai mare de agravare a deficitelor neurologice sau de apariție a unor noi deficite după operație, comparativ cu pacienții care urmează o procedură de mapping cortical preoperator prin nTMS;
2. Pacienții cu gliome cerebrale localizate în arii motorii cu un număr de stimuli ce au determinat un răspuns motor pozitiv mai mic de 57,5 stimuli, au o șansă ridicată de rezecție în totalitate a formațiunii tumorale;
3. În lotul studiat, deși diferența nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic, pacienții care nu au urmat o procedură de mapping cortical prin nTMS au avut o rată ușor mai mare de rezecție totală, ce poate fi explicată prin limitarea rezecției în cazurile cu arii elocvente extinse și fără deficite neurologice preoperatorii, în vederea menținerii unui status funcțional bun.

Avantajele deosebite ale mappingului cortical prin nTMS sunt reprezentate de posibilitatea de integrare a datelor referitoare la proiecția funcțiilor corticale printr-o metodă non-invazivă și într-un timp anterior intervenției chirurgicale și utilizarea lor intraoperator, sub ghidaj, în timp real, cu ajutorul sistemului de neuronavigație.

## Bibliografie

- BINDER, J. R. 2015. The Wernicke area. *Neurology*, 85, 2170.
- CATANI, M. & FFYTCHÉ, D. H. 2005. The rises and falls of disconnection syndromes. *Brain*, 128, 2224-2239.
- CAVALCANTI, D. D., FEINDEL, W., GOODRICH, J. T., DAGI, T. F., PRESTIGIACOMO, C. J. & PREUL, M. C. 2009. Anatomy, technology, art, and culture: toward a realistic perspective of the brain. *Neurosurg Focus*, 27, E2.
- CHANG, E. F., RAYGOR, K. P. & BERGER, M. S. 2015. Contemporary model of language organization: an overview for neurosurgeons. *J Neurosurg*, 122, 250-61.
- CRIVELLATO, E. & RIBATTI, D. 2007. Soul, mind, brain: Greek philosophy and the birth of neuroscience. *Brain Research Bulletin*, 71, 327-336.
- DARDER, J. M. G. & LOPEZ, P. G. 2011. Management of Brain Tumors in Eloquent Areas. In: ABUJAMRA, A. L. (ed.) *Diagnostic Techniques and Surgical Management of Brain Tumors*. IntechOpen.
- DE BENEDICTIS, A. & DUFFAU, H. 2011. Brain Hodotopy: From Esoteric Concept to Practical Surgical Applications. *Neurosurgery*, 68, 1703-1723.
- DE MELO MUSSI, A. C. & DE OLIVEIRA, E. 2019. Anatomy of Eloquent Cortical Brain Regions. In: QUINONES-HINOJOSA, A., CHAICHANA, K. L. & MAHATO, D. (eds.) *Brain Mapping: Indications and Techniques*. 1st Edition ed.: Thieme Medical Publishers, Inc.
- DUFFAU, H. 2006. Brain plasticity: From pathophysiological mechanisms to therapeutic applications. *Journal of Clinical Neuroscience*, 13, 885-897.
- DUFFAU, H. 2018. The error of Broca: From the traditional localizationist concept to a connectomal anatomy of human brain. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 89, 73-81.
- FOLZENLOGEN, Z. & ORMOND, D. R. 2019. A brief history of cortical functional localization and its relevance to neurosurgery. *Neurosurg Focus*, 47, E2.
- FREY, D., SCHILT, S., STRACK, V., ZDUNCZYK, A., RÖSLER, J., NIRLAULA, B., VAJKOCZY, P. & PICHT, T. 2014. Navigated transcranial magnetic stimulation improves the treatment outcome in patients with brain tumors in motor eloquent locations. *Neuro-Oncology*, 16, 1365-1372.
- HERBET, G., LAFARGUE, G. & DUFFAU, H. 2015. Rethinking voxel-wise lesion-deficit analysis: A new challenge for computational neuropsychology. *Cortex*, 64, 413-416.
- HERVEY-JUMPER, S. L. & BERGER, M. S. 2016. Maximizing safe resection of low- and high-grade glioma. *J Neurooncol*, 130, 269-282.
- KRIEG, S. M., LIOUMIS, P., MAKELA, J. P., WILENIUS, J., KARHU, J., HANNULA, H., SAVOLAINEN, P., LUCAS, C. W., SEIDEL, K., LAAKSO, A., ISLAM, M., VAALTO, S., LEHTINEN, H., VITIKAINEN, A. M., TARAPORE, P. E. & PICHT, T. 2017. Protocol for motor and language mapping by navigated TMS in patients and healthy volunteers; workshop report. *Acta Neurochir (Wien)*, 159, 1187-1195.
- KRIEG, S. M., SABIH, J., BULUBASOVA, L., OBERMUELLER, T., NEGWER, C., JANSSEN, I., SHIBAN, E., MEYER, B. & RINGEL, F. 2014. Preoperative motor mapping by navigated transcranial magnetic brain stimulation improves outcome for motor eloquent lesions. *Neuro-Oncology*, 16, 1274-1282.
- KRIEG, S. M., SHIBAN, E., BUCHMANN, N., GEMPT, J., FOERSCHLER, A., MEYER, B. & RINGEL, F. 2012. Utility of presurgical navigated transcranial magnetic brain stimulation for the resection of tumors in eloquent motor areas. *J Neurosurg*, 116, 994-1001.



- KRIEG, S. M., SHIBAN, E., BUCHMANN, N., MEYER, B. & RINGEL, F. 2013. Presurgical navigated transcranial magnetic brain stimulation for recurrent gliomas in motor eloquent areas. *Clinical Neurophysiology*, 124, 522-527.
- KRIEG, S. M., SOLLMANN, N., OBERMUELLER, T., SABIH, J., BULUBAS, L., NEGWER, C., MOSER, T., DROESE, D., BOECKH-BEHRENS, T., RINGEL, F. & MEYER, B. 2015. Changing the clinical course of glioma patients by preoperative motor mapping with navigated transcranial magnetic brain stimulation. *BMC Cancer*, 15, 231.
- LEFAUCHEUR, J.-P. & PICHT, T. 2016. The value of preoperative functional cortical mapping using navigated TMS. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, 46, 125-133.
- LOUKAS, M., PENNELL, C., GROAT, C., TUBBS, R. S. & COHEN-GADOL, A. A. 2011. Korbinian Brodmann (1868–1918) and His Contributions to Mapping the Cerebral Cortex. *Neurosurgery*, 68, 6-11.
- MCGIRT, M. J., MUKHERJEE, D., CHAICHANA, K. L., THAN, K. D., WEINGART, J. D. & QUINONES-HINOJOSA, A. 2009. Association of surgically acquired motor and language deficits on overall survival after resection of glioblastoma multiforme. *Neurosurgery*, 65, 463-9; discussion 469-70.
- MOSER, T., BULUBAS, L., SABIH, J., CONWAY, N., WILDSCHUTZ, N., SOLLMANN, N., MEYER, B., RINGEL, F. & KRIEG, S. M. 2017. Resection of Navigated Transcranial Magnetic Stimulation-Positive Prerolandic Motor Areas Causes Permanent Impairment of Motor Function. *Neurosurgery*, 81, 99-110.
- NOGUEIRA DE ALMEIDA, A., ALHO, E. J. & TEIXEIRA, M. J. 2014. Models of Functional Cerebral Localization at the Dawning of Modern Neurosurgery. *World Neurosurgery*, 81, 436-440.
- NOVIKOV, P. A., NAZAROVA, M. A. & NIKULIN, V. V. 2018. TMSmap – Software for Quantitative Analysis of TMS Mapping Results. *Frontiers in Human Neuroscience*, 12.
- OGAWA, S., TANK, D. W., MENON, R., ELLERMANN, J. M., KIM, S. G., MERKLE, H. & UGURBIL, K. 1992. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 89, 5951-5.
- PENFIELD, W. & BOLDREY, E. 1937. Somatic Motor and Sensory Representation in the Cerebral Cortex of Man as Studied by Electrical Stimulation. *Brain*, 60, 389-443.
- PICHT, T. 2014. Current and potential utility of transcranial magnetic stimulation in the diagnostics before brain tumor surgery. *CNS Oncology*, 3, 299-310.
- PICHT, T., FREY, D., THIEME, S., KLIESCH, S. & VAJKOCZY, P. 2016. Presurgical navigated TMS motor cortex mapping improves outcome in glioblastoma surgery: a controlled observational study. *Journal of Neuro-Oncology*, 126, 535-543.
- PICHT, T., SCHULZ, J., HANNA, M., SCHMIDT, S., SUESS, O. & VAJKOCZY, P. 2012. Assessment of the Influence of Navigated Transcranial Magnetic Stimulation on Surgical Planning for Tumors in or Near the Motor Cortex. *Neurosurgery*, 70, 1248-1257.
- RAFFA, G., CONTI, A., SCIBILIA, A., CARDALI, S. M., ESPOSITO, F., ANGILERI, F. F., LA TORRE, D., SINDORIO, C., ABBRITTI, R. V., GERMANÒ, A. & TOMASELLO, F. 2018. The Impact of Diffusion Tensor Imaging Fiber Tracking of the Corticospinal Tract Based on Navigated Transcranial Magnetic Stimulation on Surgery of Motor-Eloquent Brain Lesions. *Neurosurgery*, 83, 768-782.
- RAFFA, G., CONTI, A., SCIBILIA, A., SINDORIO, C., QUATTROPANI, M. C., VISOCCHI, M., GERMANÒ, A. & TOMASELLO, F. Functional Reconstruction of

- Motor and Language Pathways Based on Navigated Transcranial Magnetic Stimulation and DTI Fiber Tracking for the Preoperative Planning of Low Grade Glioma Surgery: A New Tool for Preservation and Restoration of Eloquent Networks. *In: VISOCCHI, M., MEHDORN, H. M., KATAYAMA, Y. & VON WILD, K. R. H., eds. Trends in Reconstructive Neurosurgery, 2017// 2017 Cham. Springer International Publishing, 251-261.*
- RIBAS, G. C. 2010. The cerebral sulci and gyri. *Neurosurg Focus*, 28, E2.
- RITACCIO, A. L., BRUNNER, P. & SCHALK, G. 2018. Electrical Stimulation Mapping of the Brain: Basic Principles and Emerging Alternatives. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 35.
- SANAI, N. & BERGER, M. S. 2008. Glioma extent of resection and its impact on patient outcome. *Neurosurgery*, 62, 753-766.
- SANTORO, G., WOOD, M. D., MERLO, L., ANASTASI, G. P., TOMASELLO, F. & GERMANO, A. 2009. The anatomic location of the soul from the heart, through the brain, to the whole body, and beyond: a journey through Western history, science, and philosophy. *Neurosurgery*, 65, 633-43; discussion 643.
- SCHIFFBAUER, H., FERRARI, P., ROWLEY, H. A., BERGER, M. S. & ROBERTS, T. P. L. 2001. Functional Activity within Brain Tumors: A Magnetic Source Imaging Study. *Neurosurgery*, 49, 1313-1321.
- SCHWARZER, V., BÄHREND, I., ROSENSTOCK, T., DREYER, F. R., VAJKOCZY, P. & PICHT, T. 2018. Aphasia and cognitive impairment decrease the reliability of rTMS language mapping. *Acta Neurochirurgica*, 160, 343-356.
- STUPP, R., MASON, W. P., VAN DEN BENT, M. J., WELLER, M., FISHER, B., TAPHOORN, M. J. B., BELANGER, K., BRANDES, A. A., MAROSI, C., BOGDAHN, U., CURSCHMANN, J., JANZER, R. C., LUDWIN, S. K., GORLIA, T., ALLGEIER, A., LACOMBE, D., CAIRNCROSS, J. G., EISENHAUER, E. & MIRIMANOFF, R. O. 2005. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *New England Journal of Medicine*, 352, 987-996.
- SUTHERLAND-FOGGIO, H. 2017. Developing the Brain-Early Illustrations of Cerebral Cortex and Its Gyri. *Pediatr Neurol*, 75, 6-10.
- TAKAHASHI, S., VAJKOCZY, P. & PICHT, T. 2013. Navigated transcranial magnetic stimulation for mapping the motor cortex in patients with rolandic brain tumors. *Neurosurg Focus*, 34, E3.
- USTUN, C. 2004. Galen and his anatomic eponym: Vein of Galen. *Clinical Anatomy*, 17, 454-457.

## Lista cu lucrările științifice publicate

### Articole publicate în reviste de specialitate:

1. **Petrescu, G.**, Gorgan, C., Giovani, A., Brehar, F. M., & Gorgan, R. M. (2018). Preoperative mapping of the eloquent cortical areas using navigated transcranial magnetic stimulation combined with intraoperative neuronavigation for intracerebral lesions. *Romanian Neurosurgery*, 32(1), 16–24. Retrieved from <https://www.journals.lapub.co.uk/index.php/roneurosurgery/article/view/1057> (**prim autor**);
2. **Petrescu, G. E. D.** ., Radu, R., Giovani, A. ., Gorgan, C. ., Brehar, F. M. ., & Gorgan, R. M. . (2021). Navigated transcranial magnetic stimulation mapping in patients with language-eloquent brain lesions. *Romanian Neurosurgery*, 35(1), 14–19. <https://doi.org/10.33962/roneuro-2021-002> (**prim autor**).

### Lucrări prezentate în cadrul manifestărilor științifice:

1. Navigated Transcranial Magnetic Stimulation Brain Mapping in Glioma Patients, World Federation of Neurosurgical Societies 2019 International Meeting, 21 – 24 martie 2019 (**prim autor, lucrare premiată în cadrul conferinței**);
2. Navigated transcranial magnetic stimulation brain mapping improves the functional outcome in glioma patients - 45th Congress of the Romanian Society of Neurosurgery, octombrie 2019 (**prim autor**).