

NEUROFIZIOLOGIA CLINICĂ

domeniu științific de interes major

În ultimii ani, neurofiziologia clinică și imagistica funcțională au devenit domenii de interes major în cercetarea științifică a sistemului nervos. Nu este, deci, de mirare că peste trei mii de specialiști din întreaga lume au fost prezenți la Berlin, la al 30-lea congres internațional de neurofiziologie clinică (ICCN 2014) al Societății Internaționale de Neurofiziologie Clinică (IFCN), organizat în conjuncție cu conferința anuală a Societății Germane de Neurofiziologie Clinică și Imagistică Funcțională (DGKN). Reuniunea a fost condusă de profesorii Otto Witte (Jena), Reinhard Dengler (Hanovra), trezorierul IFCN și președintele DGKN, și Paolo Rossini (Roma), președintele IFCN.

Medici români la ICCN 2014

România a fost reprezentată la Berlin de o delegație numeroasă și foarte implicată. Au fost prezenți Tudor Lupescu și Ana-Maria Cobzaru (oficialii Societății de Neurofiziologie Electrodiagnostică din România – ASNER, reprezentanța României în cadrul IFCN), Edith Sisak, Mircea Moldovan, Ionela Codită și Izabela Popa.

În plus, IFCN a premiat cu patru burse de participare la ICCN 2014 autori unor lucrări tip poster: Bogdan Cătălin (UMF Craiova) – „Reduction in motor nerve strength-duration time constant during the anti-voltage-gated Na-channel therapy in epilepsy”; Smaranda Niță (Spitalul Clinic de Copii „Dr. Victor Gomoiu” București) – „How benign are the «benign» partial epilepsies? The role of electroencephalography in determining the outcome of children with benign partial epileptic syndromes”; Ana Maria Galamb (Universitatea „Transilvania” Brașov) – „Study on late responses’ parameters at patients with lumbar radiculopathy”; Mihai Dragoș Maliia (Spitalul Universitar de Urgență București) – „Anatomofunctional mapping of the opercular cortex by intra-cerebral electrical stimulations in epileptic patients explored by means of stereoelectroencephalography”.

Un alt poster care s-a bucurat de o consistentă apreciere a avut ca temă reflexul de clipire la pacienții cu polineuropatie diabetică, lucrare prezentată de Edith Sisak (Spitalul Județean de Urgență „Dr. Fogolyán Kristóf” Sf. Gheorghe).

De la proteină la pacient

Mihai Moldovan, profesor asociat la Universitatea din Copenhaga și UMF „Carol Davila” București, directorul științific ASNER, a organizat împreună cu Hessel Franssen, profesor la Utrecht și fost președinte al Societății olandeze de neurofiziologie clinică, un simpozion cu tema: „De la proteină la pacient – patofiziologia nodului Ranvier în



Nobuhiro Yuki, Hessel Franssen, Satoshi Kuwabara și Mihai Moldovan

neuropatia motorie multifocală”. Simpozionul a avut ca invitați lideri de opinie, precum Satoshi Kuwabara, profesor la Universitatea din Chiba, și Nobuhiro Yuki, profesor la Universitatea din Singapore, care a susținut în cadrul ICCN 2014 și prestigioasa conferință Kugelberg.

Simpozionul a avut ca temă principală progresul în înțelegerea funcției axonale conferit de dezvoltarea metodelor de determinare a excitabilității nervului periferic pentru uz clinic. Aceste metode sunt complementare studiilor de conducere nervoasă și furnizează informații electrodiagnostice despre funcționarea diferitelor canale voltaj-dependent prezente în membrana axonului mielinizat periferic: canale de Na⁺, canale de K⁺, precum și canalele de Na⁺/K⁺ activate de hiperpolarizare și nucleotide ciclice. Perturbarea funcției acestor canale explică, spre exemplu, blocul rapid instalabil/reversibil al conducerii nervoase în neuropatiile cu componentă imună, precum și efectul funcțional al creșterii numărului de noduri Ranvier în lungul axonilor periferici ca urmare a demielinizării/remielinizării.

Coma și complexele niu

Florin Amzica (Montreal) a fost organizatorul unei sesiuni dedicate comei și monitorizării în terapia intensivă. Contribuția sa în definirea complexului *niu* din comele profunde, mai departe decât ceea ce părea ultima expresie a unui creier viabil – linia izoelectrică, a fost apreciată ca un mare succes de către experții în domeniu prezenți la conferință.



Florin Amzica

Coma sau anestezia foarte profundă relevă stări oscilatorii necunoscute până acum ale creierului: o activitate electrică generată în structuri subcorticale (hipocamp) este impusă cortexului și poate fi înregistrată prin EEG de scalp.

Complexul *niu* se înregistrează doar în condițiile supraviețuirii neuronilor corticali. Moartea cerebrală și starea de „complex *niu*” sunt două stări care se exclud una pe cealaltă. Linia

izoelectrică, prezentă și între complexele *niu*, nu reflectă altceva decât silențiu neuronal cortical, aceasta putând fi deci, în mod echivoc, atât urmarea morții elementelor celulare, cât și a lipsei lor de activitate. Din acest punct de vedere, prezența complexelor *niu* la pacienți comatoși este de bun augur, pentru că trădează viabilitatea cerebrală.

Descoperirea complexelor *niu*, publicată în septembrie 2013, a fixat astfel o nouă graniță, de la care specialiștii din laboratoarele lumii își vor continua cercetările.

Interpretarea EEG: proiectul SCORE

Sandor Beniczky (Aarhus) a prezentat, în două sesiuni interactive, proiectul SCORE (Standardised Computer-based Organised Reporting of EEG) – sistemul de raportare standardizată EEG. Semnalul electroencefalografic are o complexitate ridicată, iar aprecierea trăsăturilor clinic relevante se face prin analiza vizuală. Medicul care interpretează trebuie să aibă două calități. Prima, de a recunoaște și a interpreta corect traseul EEG. Cea de a doua, nu mai puțin

importantă, vizează maniera în care formulează și transmite concluziile și interpretarea anomaliilor, semnificația clinică transmisă medicilor curanți ai pacienților investigați. Acordul, în interpretarea EEG, între doi medici specialiști este încă la un nivel moderat, în parte și din cauza modului de întocmire a raportului, de tip text liber.



Sandor Beniczky

fiziologice, artefactele, tiparele cu semnificație incertă. Generarea automată a unui raport colectează practic caracteristicile traseului într-o bază de date, în cel mai scurt timp posibil.

O versiune gratuită a softului este deja disponibilă pe site-ul proiectului. Intenția este de a crea o bază de date internațională, în care centrele de epileptologie interesate pot încărca fișierele EEG și datele, după o procesare prealabilă (desigur, fără datele personale ale pacienților). Programul permite și compararea interpretării aceluiași traseu EEG de către doi specialiști diferiți, de oriunde din lume; practic, o a doua sau a treia opinie, de la un alt laborator EEG, poate constitui un instrument de audit sau de control al calității.

Înregistrările EEG în perioada neonatologică sau în terapia intensivă sunt capitole distincte ale programului SCORE, cu atenție dedicată identificării ritmurilor de fond și reactivității acestora, statusului epileptic non-convulsiv, tiparelor specifice de comportament.

Harald Aurlen (Bergen) a pus bazele softului de interpretare standardizată EEG încă din 1998. În opinia sa, programul SCORE a reușit un consens european despre cum se descrie EEG, utilizând terminologia dedicată. „Programul are o serie de calități definitorii: șterge barierele lingvistice și poate fi utilizat în analiza fișierelor aproape indiferent de tipul de aparat cu care s-a înregistrat EEG. Nu sunt multe domenii în medicină în care datele să poată fi organizate și ordonate atât de bine. Încurajez tinerii medici din România să utilizeze programul SCORE cât mai mult”, ne-a declarat medicul norvegian.

Integrarea softului în sistemele de administrare a pacienților spitalizați va genera o mare economie de timp. În prezent, aplicația este disponibilă în engleză, chineză, germană, olandeză, norvegiană, turcă și daneză. Se lucrează la traducerea în alte opt limbi, printre care și română. Cel mai important factor determinant al adoptării softului SCORE pe scară largă este, probabil, ușurința integrării sale în platforme medicale deja existente. Adoptarea pe scară largă va construi, practic, o bază de date internațională pentru viitoare proiecte de cercetare, dar totodată și un instrument util pentru educația și formarea viitorilor specialiști EEG.

Jitter și SFEMG

Donald Sanders și Janice Massey (Durham) și Sandjeev Nandedkar (Middleton) au fost lectorii principali la cursul precongres de SFEMG, organizat la inițiativa profesorului Erik Stålberg (Uppsala), inventatorul procedurii.

Jitter-ul este cel mai sensibil parametru *in vivo* al transmisiei neuromusculare și este apreciat ca un biomarker util pentru monitorizarea activității bolii în miastenia gravis. Parametrii *jitter-ului* se corelează cu severitatea clinică: atunci când diferența medie consecutivă în m. extensor digitorum este mai mare de 10%, ameliorarea clinic semnificativă se înregistrează în peste 80% din cazuri. *Jitter-ul* rămâne la un nivel ridicat chiar și după ce pacientul intră în faza de remisiune, însă continuă să se amelioreze ulterior. Deteriorarea unui *jitter* inițial stabil se însoțește de o deteriorare clinică imediată.

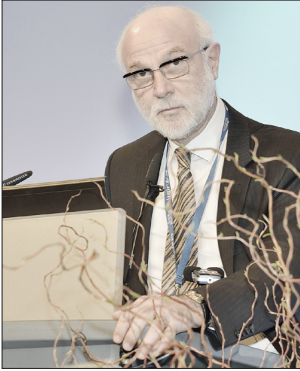
Demonstrațiile au arătat cum se schimbă parametrii *jitter-ului* în funcție de tratament: în urmărirea clinică, *jitter-ul* trebuie măsurat în același mușchi afectat, pentru a urmări evoluția individuală a pacientului. Monitorizarea electrofiziologică în miastenia gravis prin măsurarea *jitter* SFEMG are avantaje clare: sensibilitate, ușor reproducibil, modificări încă din faze incipiente discrete clinic; există însă și dificultăți tehnice, procedura este cronofagă și puțin disponibilă în clinicile obișnuite.

Care din parametrii *jitter-ului* se corelează cel mai bine cu severitatea afecțiunii? Toți parametrii (diferența medie consecutivă, procentul de blocare și procentul de perechi normale), atât în musculatura frontală, cât și în cea distală se corelează cu severitatea bolii; m. frontalis este cel mai potrivit mușchi pentru a distinge forma oculară de cea generală.

Viitorul este online

Jeremy Bland (Canterbury) și Tjalf Ziemssen (Dresda) au susținut două sesiuni dedicate proiectelor de telemedicină – soluții tehnice de creare și administrare de baze de date. Experiențele țărilor care au inițiat aceste proiecte au fost prezentate pe două patologii distincte: sindromul de tunel carpien, respectiv scleroza multiplă.

Înregistrarea și manipularea datelor între centre medicale aflate la distanță, compararea bazelor de date, analiza tendințelor, monitorizarea evoluției sub tratament și alte detalii fac ca aceste baze de date transnaționale să fie sursa unor informații vitale pentru viitorul terapiei acestor afecțiuni. Toate fișierele exportate și vehiculate sunt anonime, fără vreo informație de identificare a pacienților. Fișierele se importă și se revăd pe o stație de lucru aflată la distanță, oferind astfel posibilitatea unei noi măsurători și a unei noi analize.



Paolo Rossini

Un grup de lucru al experților EEG a participat, în 2010 și 2011, la Dianalund (Danemarca), la atelierele de lucru pentru crearea unui consens. Grupul de lucru a fost aprobat de Liga internațională de luptă împotriva epilepsiei (ILAE) și are sprijinul IFCN. Cu softul dezvoltat pentru SCORE se pot înregistra datele personale, motivele trimiterii, grafoelementele interictale sau ictale, tiparele

Devine tot mai evident că medicina este un „sport” de echipă. O a doua opinie pentru același pacient, ateliere și sesiuni de analiză în grup de experți sunt și vor fi din ce în ce mai frecvente.

Dialepsis și comă

Hans O. Luders (Cleveland) a conferențiat pe tema alterării conștiinței în timpul crizelor epileptice. Dialepsis este situația în care toate (sau aproape toate) funcțiile cognitive superioare sunt abolite, tonusul muscular și mișcările fine sunt intacte, iar ochii sunt deschiși. Dialepsis

Reinhard Dengler (Hanovra), trezorierul IFCN și președintele DGKN, organizator ICCN 2014: *Sunt mulțumit de felul în care s-a desfășurat congresul. Au fost mai mult de 3.000 de participanți de pe toate continentele: europenii sunt majoritari, evident, și remarc o participare importantă din țări central- și est-europene ca Polonia, România, Slovenia. Programul bogat și specialiștii de renume au atras participanți: EMG și patologii periferice, ultimele descoperiri în domeniul precum cogniția, atenția, comportamentul, epilepsia și EEG, stimularea cerebrală profundă. În plus, cursurile de pregătire s-au desfășurat cu „casa închisă” – iar participanții mi-au declarat că nivelul acestor programe a fost mult peste medie. Dacă am un sfat pentru cei tineri? Procedurile neurofiziologice sunt foarte utile în practica clinică, așa încât le recomand tinerilor medici să obțină supraspecializări în domeniu. Să nu uităm că de aici trebuie să și plece toate aplicațiile și procedurile, de la clinică.*



poate fi observat în două condiții: pacienți cu crize focale în timpul generalizării secundare (crize parțiale complexe) și pacienți cu epilepsie generalizată (crizele de tip absență). Crizele epileptice cu punct de plecare în lobul temporal mesial produc, de obicei, dialepsis atunci când apar și automatismele distale. La mai puțin de 5% din pacienții cu epilepsie temporală mesială, automatismele distale apar fără a fi însoțite de dialepsis, cel mai probabil din cauză că se produce o inactivare hipocampică și a unor arii temporale bazale.

Coma – situația în care toate funcțiile cognitive superioare sunt paralizate – are în plus tonusul muscular abolit, pacientul este nemiscat și ochii sunt frecvent închiși. Coma postictală este determinată de supresia generalizată corticală, ale cărei durată și intensitate sunt direct proporționale cu intensitatea și durata fazelor clinice și tonice generalizate din crizele motorii. Alterările stării de conștiință prezintă semiologii și mecanisme fiziopatologice distincte și ar trebui identificate prin terminologie unică, la analiza și clasificarea crizelor epileptice.

Codificarea temporală și encefalopatiile autoimune

Wolf Singer (Frankfurt) a susținut o conferință specială despre procesarea și codificarea temporală în cortexul cerebral. Suntem martorii unor schimbări de paradigmă referitoare la organizarea structurală și funcțională a creierului. În mod tradițional, se accepta o organizare ierarhică, un sistem dependent de stimuli a căror integrare constă în transformări seriale dinspre componentele senzitive către cele executive. După o introducere în domeniul conectomicii, universitarul german a dovedit cum oscilațiile gamma și sincronizarea răspunsului asociat sunt augmentate prin atenție, starea de așteptare și starea de pregătire de acțiunea voluntară, într-o manieră non-liniară. Acestea sunt și variabilele care permit sau nu accesul către memorie și către starea de conștiință completă. Rata de descărcare și cea de sincronizare sunt modulate independent. Cuplarea în fază sau defazarea pot fi modificate dinamic prin ajustarea frecvenței de oscilație sau a fazei. Acest lucru permite orientarea selectivă către una sau alta dintre rețelele de interconectare existente în creier. Nivelul la care s-a ajuns prin analiza EEG, spre exemplu în schizofrenie, este de măsurare a gradului de sincronizare și de oscilație în fază, care a devenit astfel un instrument de diagnostic pentru analiza rețelelor funcționale.

Eugen Trinka (Salzburg) a prezentat encefalopatiile autoimune și rolul acestora în patogeneza epilepsiei. Encefalita Rasmussen debutează în copilărie, deseori cu epilepsie focală forma parțială continuă, declin cognitiv și hemipareză progresivă, infiltrat limfocitar de obicei cu celule T. Diagnosticul diferențial se face cu vasculita unilaterală, sindromul MELAS, encefalita limbică cu anticorpi anti-VGKC, sindromul Parry-Romberg și sclerodermia. După o fază prodromală, cu o durată de 7–12 luni, fără deficit neurologic, însă cu crize epileptice rare, pacientul trece într-o fază acută, cu frecvență crescută a crizelor epileptice, multe din ele generalizate, cu pareză postictală. După faza acută, evoluția este spre faza reziduală, cu deficit neurologic persistent și crize epileptice a căror frecvență scade treptat.

Legătura dintre autoanticorpi și epilepsie a fost exemplificată prin câteva prezentări de caz, în care encefalitele limbice clasice cu debut acut/subacut, amnezie, deficit cognitiv și crize epileptice severe erau însoțite de anticorpi împotriva structurilor celulare VGKC, receptorilor AMPA, GABA-B sau NMDA. În encefalitele cu anticorpi anti-receptori NMDA, crizele epileptice reprezintă în 80% din cazuri semnul clinic major, fiind deseori refractare (evoluază spre status epileptic non-convulsiv), însoțite de simptome neuropsihiatrice, deseori interpretate ca schizofrenie. Progresează spre rigiditate și mișcări coreice bizare, afectarea stării de conștiință (delir), uneori cu afectare dizautonomă cardiorespiratorie. Prezența anticorpilor împotriva receptorilor NMDA confirmă afecțiunea.

Liberal arbitru și arta

Despre neuronii-oglină și mecanismele implicate în înțelegerea comportamentului a vorbit Giacomo Rizzolatti (Parma). Definiția filosofică clasică este că îi înțelegem pe ceilalți interferând cu procesele lor mentale. În prezentarea sa, italianul a descris un mecanism neuronal – cel al neuronilor-oglină – care permite unui subiect să înțeleagă direct (empathic) acțiunile și emoțiile altora. Mecanismul are implicații în tulburările de spectru autist, accidentul vascular cerebral și alte boli neurologice.

Liberal arbitru („free will”) este caracteristica mișcării voluntare, în sensul că aceasta este aleasă liber. Conceptul include decizia, intenția, dorința de a mișca și asumarea efectelor mișcării după ce aceasta a fost efectuată. Mark Hallett (Bethesda) a arătat cum înțelegerea mișcării voluntare a ajuns la un nivel superior prin studii fiziologice care includ investigații ale evoluției temporale a trăsăturilor conștiinței subiective.



Mark Hallett

Muzica oferă un interesant model de neuroplasticitate. Eckart Altenmüller (Hanovra) a susținut o conferință originală împreună cu pianistul Alexei Gorlatch, câștigătorul mai multor premii internaționale de interpretare. Pasajele muzicale inserate în prezentare au facilitat asimilarea conceptelor prin care învățatul teoretic, studiul individual practic, dezvoltarea abilităților pentru mai multe instrumente muzicale sunt însoțite de adaptări plastice impresionante ale sistemului nervos central. Oricum, neuroplasticitatea indusă de muzică are și o parte „întunecată”: dezvoltarea distoniei muzicienilor, o tulburare caracterizată prin pierderea abilității mișcărilor fine la muzicieni. Datele istorice, muzicale și neurologice s-au echilibrat astfel într-una din cele mai apreciate conferințe ale congresului.

Neuroștiința dansului a fost subiectul unei alte prezentări științifico-artistice, susținute de Patrick Haggard (Londra) împreună cu Riley Watts, coreograf, profesor și cercetător, specialist în metodele de compoziție Forsythe. Demonstrațiile cu scurte secvențe de dans au subliniat importanța informațiilor proprioceptive în posturi variate, de la poziții clasice de balet până la măsurarea experimentală a propriocepției „proprii”. Fluența mișcărilor influențează aprecierea estetică a dansului, iar dovadă au stat demonstrațiile mișcărilor de bază, pe tipare de execuție mai mult sau mai puțin fluide, exemplificate pe scenă.

Oscilații fiziologice și patologice

Jerome Engel (Los Angeles) a vorbit despre oscilațiile de înaltă frecvență (HFO, 80–200 Hz), care pot fi înregistrate din structurile parahipocampice sau din hipocampusul normal uman sau animal. Ele sunt general acceptate ca potențiale de câmp inhibitorii, care facilitează transferul informațiilor prin sincronizarea activității neuronale pe distanțe lungi. Oscilații de înaltă frecvență patologice (pHFO, 250–600 Hz) se înregistrează în vecinătatea hipocampusului pacienților cu epilepsie de lob temporal și par să identifice neuroni corticali capabili de ictogeneză spontană, posibil substrat neuronal al epileptogenicității. Diferența dintre HFO și pHFO nu se poate face doar pe seama valorii absolute a frecvenței, cât timp activitatea de tip „fast ripple” apare fiziologic în unele zone de neocortex, în timp ce oscilațiile patologice din banda ripple apar în girusul dentat epileptic. Investigațiile viitoare în procesele fundamentale neuronale responsabile de pHFO vor clarifica, se speră, mecanismele epileptogenezei; pHFO ar putea deveni un biomarker al zonei epileptogene la pacienții candidați la chirurgia epilepsiei.

În fiziologia centrală a tremorului intențional, originea acestuia este unul din misterele sistemului nervos central. Günther Deuschl (Kiel) s-a referit la faptul că studiile imagistice sugerează existența unei rețele între talamus, cortex și cerebel, care se activează în aproape toate stările de tremor. Relația dintre acești centri oscilatorii diferă însă în funcție de tipul de tremor și chiar factorii declanșatori care activează rețeaua par a fi diferiți. Pentru boala Parkinson, bucla ganglionilor bazali rămâne cel mai bun candidat; în tremorul esențial, oliva inferioară și cerebelul par a fi declanșatori.

Pentru distonie, contează modificările patologice de la nivelul cortexului motor și senzitiv, cerebelului, trunchiului cerebral și ganglionilor bazali, reducerea inhibiției și amplificarea mecanismelor de neuroplasticitate. Reducerea activității în banda beta se corelează cu ameliorarea semnelor motorii, în special bradikinezia și rigiditatea. Dovezi recente sugerează că distonia se însoțește de creșterea sincronizării oscilațiilor în banda de frecvență joasă (4–12 Hz), iar această sincronizare se corelează cu activitatea EMG din timpul contracțiilor musculare distonice involuntare. Grupul de cercetători din Kiel confirmă că DBS suprimă activitatea în banda de frecvențe joase, ceea ce duce la ameliorarea tulburărilor motorii la pacienții cu mișcări



involuntare predominant fazice. Crește astfel posibilitatea utilizării activității ganglionilor bazali ca semnal de feedback în DBS pentru distonie.

Neuropatii inflamatorii și paraneoplazice

Neuropatiile inflamatorii și paraneoplazice au făcut obiectul prezentării susținute de Wolfgang Grisold (Viena). Neuropatiile periferice la bolnavii oncologici pot apărea în diferite stadii ale bolii: încă de la debut, apoi ca efect al chimioterapiei sau în faze terminale, din cauza cașexiei și pierderii în greutate. Neuropatia paraneoplazică clasică este în general subacută și preponderent senzitivă. Alte forme, poate insuficient studiate, sunt neuropatiile senzitivo-motorii inflamatorii, multifocale, și formele subacute motorii. Neuropatiile paraneoplazice apar în asociere cu diferite tipuri de tumori. Sindromul clasic evoluează prin neuropatie subacută senzitivă, de obicei cu componentă ataxică. Implicarea motorie e discutabilă și variază în jurul valorii de 30% (Giometto, 2010). Diagnosticul neuropatiei paraneoplazice se bazează pe tabloul clinic, investigații electrofiziologice, anticorpi specifici și detectarea suferinței oncologice care a declanșat-o.

Neuropatiile paraproteinemice pot apărea în gammapatiile monoclonale sau ca neuropatii axonale ori demielinizante, în mielomul multiplu. Neuropatia anti-MAG se prezintă cu forma progresivă senzitivă și dureroasă, cu afectare preponderentă a fibrelor groase.

Diagnosticul diferențial are în vedere alte neuropatii amiloide (paraproteinemii), forme determinate de tratamentul oncologic (compusii de platină) și afectările directe nervoase neoplazice din limfoame (neurolimfomatoza).

Pentru viitorul congres mondial IFCN – ICCN 2018 – au candidat Australia, Brazilia și Statele Unite. Voturile delegaților prezenți au decis ca viitoarea gazdă să fie Washington, DC. O suprapunere de bun augur cu președinția IFCN, care va fi atunci asigurată de profesorul american Mark Hallett.

Dr. Bogdan FLOREA,
Centrul Imogen, UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca,
membru al comitetului consultativ internațional ICCN 2014