

STIMULAREA MAGNETICĂ TRANSCRANIANĂ ÎN EPILEPSIA NOU DIAGNOSTICATĂ

Ciolac Dumitru – cercetător științific; Stanislav Groppa – academician AȘM, dr. hab. în med., prof. univ., Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Laboratorul de Neurobiologie și Genetică Medicală
dimaciolac@gmail.com

Rezumat

Stimularea magnetică transcraniană (SMT) este o metodă ușor aplicabilă, relativ ieftină, ce poate oferi date clinice neinvazive asupra excitabilității neuronale. Rezultatele SMT sugerează că la pacienții cu sindroame de epilepsie generalizată au excitabilitate corticală crescută. La pacienții cu epilepsie primar generalizată (EPG) pragul motor și inhibiția intracorticală sunt reduse. PCS prelungită în epilepsia primar generalizată sugerează creșterea inhibiției intracorticale. Până în prezent, datele SMT nu par să fie în măsură de a identifica epileptogenicitatea focală în regiunile din afara cortexului motor primar.

Cuvinte-cheie: stimularea magnetică transcraniană, potențialul evocat motor, perioada corticală silențioasă, epilepsie nou diagnosticată

Summary. Transcranial magnetic stimulation in newly diagnosed epilepsy

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is an easily applicable, relatively cheap method, which can provide noninvasive clinical data on neuronal excitability. TMS results suggest that in patients with generalized epilepsy syndromes have increased cortical excitability. Patients with primary generalized epilepsy (PGE) show reduced motor threshold and intracortical inhibition. A prolonged CSP in primary generalized epilepsy suggest increased intracortical inhibition. So far, TMS data do not seem to be able to identify focal epileptogenicity in regions outside the primary motor cortex.

Key words: transcranial magnetic stimulation, motor evoked potential, cortical silent period, newly diagnosed epilepsy

Резюме. Транскраниальная магнитная стимуляция при вновь диагностированной эпилепсии

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) является легко используемым, относительно дешевым методом, который может предоставить неинвазивные клинические данные о возбудимости нейронов. Результаты ТМС

показывают, что у больных с синдромами генерализованной эпилепсии корковая возбудимость повышена. У пациентов с первичной генерализованной эпилепсией (ПГЭ) двигательный порог и внутрикортикальное торможение снижены. Увеличенный ЛКП при генерализованной эпилепсии предполагает увеличение внутрикортикального торможения. По видимому, на данный момент ТМС не в состоянии идентифицировать фокальную эпилептогенность в областях за пределами первичной моторной коры.

Ключевые слова: транскраниальная магнитная стимуляция, вызванный двигательный потенциал, латентный корковый период, вновь диагностированная эпилепсия

Introducere

Stimularea magnetică transcraniană (SMT) este o metodă ușor aplicabilă, relativ ieftină, ce poate oferi date clinice neinvazive asupra excitabilității neuronale. Utilizarea la pacienții cu epilepsie include investigarea excitabilității corticale și determinarea efectelor medicamentelor antiepileptice; localizarea preoperatorie a focarelor epileptice și mapping-ul funcțional. Parametrii mășurați cu ajutorul SMT include: Pragul Motor (PM), Potențialul Evocat Motor (PEM), Perioada Corticală Silențioasă (PCS), Inhibiția Intracorticală (IIC), Facilitarea Intracorticală (FIC) [1,3].

Pragul Motor reprezintă intensitatea minimă a stimulului necesară obținerii unui răspuns motor mic în mușchiul țintă, în cel puțin jumătate din 10 încercări consecutive. PM poate fi determinat în repaus (PMR) sau în timpul activării musculare izometrice ușoare (PMA). PMR este determinat de excitabilitatea axonilor cortico-corticali și excitabilitatea sinapselor între acești axoni și neuronii cortico-spinali și între neuronii cortico-spinali și motoneuronii lor țintă în măduva spinării. PMA este determinat în principal de excitabilitatea axonilor cortico-corticali și, deaceia, reflectă excitabilitatea membranei și corelează cu canalele ionice [2,4]. Potentialul Evocat Motor reflectă excitabilitatea întregului sistem cortico-spinal. Dimensiunea PEM crește odată cu contracția mușchiului țintă și cu intensitatea stimulului într-o manieră sigmoidă. PEM este un instrument de încredere pentru a monitoriza excitabilitatea corticală focală [3]. Perioada Corticală Silențioasă se referă la o perioadă de liniște în patternul electromiografic a unui mușchi țintă contractat voluntar. Dimensiunile sale reflectă durata inhibării intracorticale. Porțiunea precoce a PCS reflectă efectul inhibitor la nivelul spinal, iar porțiunea tardivă reflectă inhibarea la nivelul cortexului motor. Inhibiția Intracorticală și Facilitarea sunt doi parametri furnizați prin SMT cu puls-pereche, care reflectă inhibarea și excitabilitatea neuronală, respectiv. Se consideră că măsurările achiziționate prin SMT cu puls-pereche reflectă în principal excitabilitatea sinaptică a diferitor circuite neuronale inhibitorii și excitatorii la nivelul cortexului motor. Această excitabilitate sinaptică este controlată în principal de neurotransmisia prin GABA și N-metil-D-aspartat [2].

Rezultatele SMT sugerează ca la pacienții cu sin-

droame de epilepsie generalizată au excitabilitate corticală crescută. La pacienții cu epilepsie primar generalizată (EPG) pragul motor și inhibiția intracorticală sunt reduse [3,4]. Facilitarea majorată la intervale între stimuli de la 200 până la 300 milisecunde, dar nu de la 100 până la 150 milisecunde, corespunde intervalului mediu între descărcările activității spike-undă pe electroencefalogramă [5,6]. PCS prelungită în epilepsia primar generalizată poate sugera creșterea inhibiției intracorticale [7].

Interesant, la pacienții fără medicație antiepileptică testați în primele 48 de ore de la prima criză tonico-clonică generalizată, pragurile motorii erau crescute semnificativ cu amplitudini normale a PEM, sugerând scăderea excitabilității corticale [8]. Perioadele Corticale Silențioase nu au fost semnificativ diferite de cele ale subiecților sănătoși. Perioada ulterioară a facilitării PEM la subiecții normali a fost semnificativ redusă la pacienți. Acest lucru sugerează existența unei inhibiții intracorticale anormale prelungite sau excitației intracorticale deficitare, posibil reprezentând un “efect protector” postictal.

Modificările PM și PCS ipsilateral de focar posedă o mai mare probabilitate de a apărea la pacienții cu leziuni în cortexul motor decat la cei cu focare meziale temporale [9,10]. Pacienții cu displazie corticală focală, accese parțiale foarte frecvente sau descărcări secundar generalizate demonstrează o reducere a inhibiției [11]. Studiarea IIC și FIC au condus la concluzii inconsistente care pot fi din cauza heterogenității subiecților și fluctuațiilor medicamentelor antiepileptice. Pacienții cu epilepsie benignă a copilăriei și spike-uri centrotemporale au avut o excitabilitate normală [9]. Sunt necesare studii suplimentare pentru a vedea dacă diferențele în patternele excitabilității corticale pot avea implicații de diagnostic pentru pacienții cu sindroame de epilepsie parțială de origine necunoscută. Până în prezent, datele SMT nu par să fie în măsură de a identifica epileptogenicitatea focală în regiunile din afara cortexului motor primar.

Material și metode de cercetare

Au fost înrolați în studiu 6 pacienți cu epilepsie nou diagnosticată. Diagnosticul a fost stabilit conform recomandărilor ILAE. Pacienții au fost examinați neurologic, electroencefalografic și prin rezonanța magnetică nucleară 3T. Criteriile de includere a pacien-

tilor: vârsta 18 – 65 de ani, pacienți cu diagnosticul de epilepsie primar depistată (focală și generalizată), acord informat scris al pacientului. Criterii de excludere: vârsta <18 ani și >65 ani, prezența implanturilor metalice în corp, prezența aparatelor auditive de amplificare, refuzul pacientului, patologie concomitentă somatică gravă. Parametrii excitabilității corticale au fost apreciați cu ajutorul dispozitivului de Stimulare Magnetică Transcraniană MagPro R30 + Option (MagVenture A/S, Danemarca). Au fost investigate Pragul Motor, Potențialul Evocat Motor, Perioada Corticală Silențioasă conform ghidului practic pentru stimularea magnetică transcraniană diagnostică (raportul comitetului IFCN).

Rezultate

În studiu au fost incluși 6 pacienți, unul fiind neeligibil din cauza prezenței cancerului gastric cu metastaze cerebrale. Din 5 pacienți repartizarea pe sexe: 3 bărbați și 2 femei. Vârsta pacienților varia între 20 și 38 ani. 1 pacient prezenta crize parțial complexe cu generalizare secundară, 1 pacient - crize generalizate tonice, 1 pacient - crize generalizate tonico-clonice, 1 pacient - crize adverse cu generalizare tonico-clonică secundară. La 1 pacient investigat prin RMN cerebral s-a evidențiat chist subarahnoidian temporal stânga, 1 pacient - chist porencefalic rezidual fronto-parietal dreapta, 1 pacient – granulom eozinofilic a osului parietal drept, 2 pacienți – fără modificări. La 2 pacienți prin electroencefalografie s-au vizualizat unde ascuțite, la 3 pacienți – complexe spike-undă lentă. 2 pacienți administrau Carbamazepină Retard și 2 pacienți administrau Lamotrigina. Numai 1 pacient supus stimulării magnetice transcraniene cu scop diagnostic nu administra tratament antiepileptic. Stimularea magnetică transcraniană a fost efectuată într-o ședință unică cu aprecierea pragului motor, potențialului evocat motor și perioadei corticale silențioase.

Discuții

Perioada corticală silențioasă în urma stimulării magnetice transcraniene se datorează în principal mecanismelor inhibitorii corticale și periferice [16]. Într-un studiu efectuat de Cincotta et al., s-a constatat că valorile PCS la 8 pacienți cu convulsii clonice erau mai lungi decât în grupul normal și, de asemenea, mai lungi decât la 10 pacienți cu epilepsie parțială criptogenă fără accese clonice. Autorii au afirmat că mecanismele de inhibare interictală au fost probabil hiperactive la pacienții epileptici cu crize parțiale motorii originare din cortexul motor primar. În plus, pentru a echilibra emisfera afectată de către un mecanism de compensare, acest efect inhibitor ar putea fi mai puternic în emisfera sănătoasă decât în cea epileptică [16]. În plus, PCS a fost diferită între subgrupurile

de pacienți. Cu toate acestea, probabil din cauza numărului mic de pacienți incluși în subgrupuri, această diferență nu a fost statistic semnificativă. Diferența între PCS din subgrupurile de pacienți din studiul nostru pot fi interpretate din același punct de vedere ca și în studiul de Cincotta et al. [16]. PCS la pacienții care administrează medicamente cu crize controlate a fost mai lungă decât la cei din grupul control, dar mai scurtă decât la pacienții fără tratament cu crize necontrolate. De aceea, se poate propune că mecanismele inhibitorii corticale la pacienții netratați ar putea fi hiperactive pentru a suprima activitatea epileptogenă, iar starea care forțează mecanismele inhibitorii nu mai este prezentă la pacienții tratați cu crize controlate. La pacienții tratați cu crize necontrolate, PCS a fost cea mai lungă, probabil din cauza mecanismelor inhibitorii corticale hiperactive.

Concluzii

Rolul clinic al stimulării magnetice transcraniene în epilepsie rămâne incert. Unele rezultate valoroase au fost raportate din studiile privind excitabilitatea corticală în epilepsia generalizată și focală. SMT poate furniza date relevante, dar limitate cu privire la efectele medicamentelor antiepileptice.

Bibliografie

1. Groppa S., Muthuraman M., Otto B., Deuschl G., Siebner H.R., Raethjen J. *Subcortical substrates of TMS induced modulation of the cortico-cortical connectivity*. Brain stimul. 2013; 6(2):138-46.
2. Hanganu A., Groppa S.A., Groppa S. *Noțiuni de conectivitate și rezultatele studiilor de conectivitate în epilepsie*. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2011; 1(29): 86-90.
3. Theodore W.H. *Transcranial magnetic stimulation in epilepsy*. Epilepsy Curr. 2003; 3: 191–197.
4. Hallett M. *Transcranial magnetic stimulation: a primer*. Neuron, 2007; 187- 199, ISSN 0896-6273.
5. Devanne H., Cohen L.G., Kouchtir-Devanne N., Capaday C. *Integrated motor cortical control of task-related muscles during pointing in humans*. J Neurophysiol. 2002; 3006-3017, ISSN 0022-3077.
6. Sundaresan K., Ziemann U., Stanley J., Boutros N. *Cortical inhibition and excitation in abstinent cocaine-dependent patients: a transcranial magnetic stimulation study*. Neuroreport, 2007; 289-292, ISSN 0959-4965.
7. Reutens D.C., Berkovic S.F., Macdonell R.A., Bladin P.F. *Magnetic stimulation of the brain in generalized epilepsy: reversal of cortical hyperexcitability by anti-convulsants*. Ann. Neurol. 1993; 34: 351–355.
8. Margari L., Perniola T., Illiceto G., Ferrannini E., De Iaco M.G., Presicci A., Santostasi R., Ventura P. *Familial paroxysmal exercise-induced dyskinesia and benign epilepsy: a clinical and neurophysiological study of an uncommon disorder*. Neurol. Sci. 2000; 21: 165–172.
9. Brodtmann A., Macdonell R.A., Gilligan A.K., Curatolo J., Berkovic S.F. *Cortical excitability and re-*

covery curve analysis in generalized epilepsy. *Neurology*, 1999; 53: 1347–1349.

10. Manganotti P., Bongiovanni LG., Zanette G., Fiaschi A. *Early and late intracortical inhibition in juvenile myoclonic epilepsy*. *Epilepsia*, 2000; 41: 1129–1138.

11. Macdonell R.A., King M.A., Newton M.R., Curatolo J.M., Reutens D.C., Berkovic S.F. *Prolonged cortical silent period after transcranial magnetic stimulation in generalized epilepsy*. *Neurology*, 2001; 57: 706–708.

12. Delvaux V., Alagona G., Gerard P., De Pasqua V., Delwaide P.J., Maertens de Noordhout A. *Reduced excitability of the motor cortex in untreated patients with de novo idiopathic “grand mal” seizures*. *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2001; 71: 772–776.

13. Nezu A., Kimura S., Ohtsuki N., Tanaka M. *Transcranial magnetic stimulation in benign childhood epilepsy*

with centro-temporal spikes. *Brain Dev.* 1997; 19: 134–137.

14. Inghilleri M., Mattia D., Berardelli A., Manfredi M. *Asymmetry of cortical excitability revealed by transcranial stimulation in a patient with focal motor epilepsy and cortical myoclonus*. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1998; 109: 70–72.

15. Werhahn KJ., Lieber J., Classen J., Noachtar S. *Motor cortex excitability in patients with focal epilepsy*. *Epilepsy Res.* 2000; 41: 179–189.

16. Cincotta M., Borgheresi A., Lori S., Fabbri M., Zaccara G. *Interictal inhibitory mechanisms in patients with cryptogenic motor cortex epilepsy: a study of the silent period following transcranial magnetic stimulation*. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 1998; 107: 1–7.