



UNIVERSITATEA DIN BUCUREȘTI  
Facultatea de Fizică  
ȘCOALA DOCTORALĂ DE FIZICĂ



Mihai Dragos MALIIA

---

INVESTIGAREA EPILEPTOMULUI – CONECTOMICA FOCARULUI EPILEPTIC  
RELEVATĂ DE CĂTRE STIMULAREA PULS UNIC (SPES) ÎN  
STEREOELECTROENCEFALOGRAFIE.

---

Rezumatul tezei de doctorat

Conducător științific  
Prof. Dr. Andrei BARBORICA

Bucuresti, 2022







## Declarație

Eu, Mihai Dragos Măliia, confirm că această teză este rezultatul unei munci personale. Acolo unde informațiile au fost preluate din alte surse, confirm că acest lucru este indicat.

Data ,  
30.09.2022

Mihai-Dragos MĂLÎIA



## Scurtă introducere

Prezenta teză de doctorat își propune înțelegerea conectivității patologice cerebrale prin studii efectuate pe baza înregistrărilor intracerebrale electro-magnetice directe în cadrul unei populații de pacienți atât rară cât și valoroasă din punctul de vedere al aportului potențial pentru neuroștiințele actuale. Este vorba de pacienți prezentând o epilepsie focală farmacorezistentă investigați pentru o evaluare prechirurgicală. Pentru o scurtă introducere, epilepsia reprezintă cea mai frecventă patologie neurologică gravă, impactând 1% din populație și cu un impact economic extrem de important: în topul primelor 10 patologii cronice și pe locul 3 ca patologie neurologică după accidentele vasculare cerebrale și demența în boala Alzheimer. O treime din pacienții suferind de epilepsie prezintă crize sub tratament medicamentos optimal, iar această categorie de pacienți au indicația de a fi explorați pentru procedee terapeutice invazive, grupate sub denumirea de chirurgia epilepsiei. Această explorare se face în centre terțiare de epileptologie printr-o evaluare noninvasivă și invazivă. Etapă invazivă ce este necesară pentru aproximativ 50% din pacienții eligibili la o evaluare prechirurgicală se face prin înregistrări intracraniene cu electrozi implantați fie sub forma de o plasă/matrice subdurală (electrocorticografie) fie prin electrozi de profunzime implantați volumetric în interiorul parenchimului cerebral (stereoelectroencefalografie). Datorită costurilor cât și gradului de expertiză necesar ridicat, numărul centrelor ce pot propune astfel de explorări este relativ redus: de ordinul zecilor la nivel european și de ordinul sutelor la nivel mondial. În România singurul centru de acest tip de unde provin și majoritatea pacienților din cadrul acestui doctorat este Centrul National de Chirurgia Epilepsiei, de la Spitalul Universitar de Urgență București dar unele capitole reprezintă colaborări cu alte centre cum ar fi Spitalul Universitar din Marsilia, din Strasbourg, din Rennes în Franța și Spitalul Universitar din Freiburg în Germania.

Acești electrozi permit înregistrarea potențialului de câmp local (activitatea sumată a zeci de mii-milioane de celule neuronale într-un volum aproximativ de  $1 \text{ mm}^3$ ) cu o rezoluție temporală și spațială excelentă, mult superioară tehnicilor de imagistica non-invasivă cum ar fi imagistica prin rezonanță magnetică funcțională. Principală lor limitare este implantarea non-uniformă și foarte dispersată, iar din acest motiv studiile electroclinice de acest tip explorează fie o structură neuro-anatomică/neuro-funcțională limitată, fie produc o sumare normalizată pe grupuri de zeci sau chiar sute de pacienți a căror anatomie este recalată pe un atlas comun. În afara funcției de înregistrare, ca orice dipol electroconductor, electrozii intracranieni pot fi folosiți cu o funcție de stimulare unde curenți electrici cu diferite caracteristici sunt injectați în țesutul cerebral sub diferite protocoale pentru un scop diagnostic suplimentar sau pentru un scop terapeutic- procedeu numit ablație prin termo-coagulare cu radiofrecvență. În mod tradițional, protocoalele de stimulare își propun fie cartografierea zonelor funcționale ce ar trebui luate în considerare sau evitate de o viitoare operație sau din contră scoaterea în evidență a zonelor patologice, legate de țesutul epileptogen ce ar trebui îndepărtate pentru o vindecare a bolii. Toate aceste tipuri de stimulare își propun dovedirea unui răspuns electro-clinic evident atât pentru medicul electrofiziolog cât și cel mai frecvent pentru pacient. În ultimele două decenii au fost dezvoltate protocoale ce folosesc curenți mult mai slabi, și care produc efecte electrofiziologice subclinice a căror interpretare necesită o sumare și o analiză statistică similară cu potențialele evocate din electrofiziologia clasică. Aceste protocoale permit analiza unor caracteristici suplimentare a țesutului cerebral cum ar fi excitabilitatea, sau conectivitatea cu alte zone cerebrale. În colaborare cu echipa

Universității de Fizică din București aceste protocoale au fost propuse pacienților implantați pentru diverse paradigme experimentale cât și pentru nuanțarea unor ipoteze diagnostice clinice. În principal este vorba de un protocol de Stimulare Electrică directă prin Puls Unic (sau în engleză *Single Pulse Electrical Stimulation* - SPES) însă efectuat de o manieră repetitivă ce permite prelucrarea statistică a răspunsurilor într-un mod similar Potențialelor Evocate Cortico-corticale (sau în engleză *Cortico-Cortical Evoked Potentials* - CCEP). Separarea temporală foarte mare între impulsuri permite revenirea circuitelor cerebrale la excitabilitatea de bază, fără o acumulare a sarcinii electrice la nivelul membranelor celulare și fără diminuarea considerabilă a neurotransmițătorilor.

Lucrarea este împărțită în 10 capitole ce pot fi grupate în 5 părți relativ distincte:

- Partea I) Capitolul 1 și 2 reprezintă o parte introductivă ce își propune sintetizarea literaturii de specialitate actuale în legătură cu conectivitatea cerebrală în special din perspectiva rețelelor neuronale care provin din teoria grafurilor. Capitolul 1 adresează o perspectivă istorică asupra evoluției acestor concepte de neurofiziologie și utilitatea lor în diverse aspecte ale neuroștiințelor clinice incluzând neurologia, neurochirurgia și psihiatria modernă. Capitolul 2 îngustează foarte mult centrul de interes limitându-se la epilepsie, și conceptualizarea acestei familii de patologii ca o „patologie de rețea”.

- Partea II) ce conține capitolul 3 și capitolul 4 reprezintă prima parte de cercetare originală ce investighează conectivitatea efectivă în rețele cerebrale fiziologice sau minim afectate de epilepsie. Capitolul 3 investighează un aspect mai global legat de variațiile somn-veghe ale acestei conectivități. Capitolul 4 explorează conectivitatea efectivă în același timp cu cartografierea funcțională în două structuri cerebrale profunde și dificil explorabile: cortexul opercular și cortexul cingular.

- Partea III) ce conține capitolul 5 și 6 explorează conectivitatea patologică legate de rețelele epileptice. Capitolul 5 investighează impactul cognitiv și chirurgical al unei categorii frecvente de cauze ale epilepsiilor farmacorezistente: cel legat de displaziile corticale focale temporale. Capitolul 6 adresează un concept provenit din studiile de imagistică funcțională prin rezonanță magnetică: cel al rețelelor funcționale de repaus. Deși bine cunoscute ca activitatea legată de oxigenarea sanguină (semnal BOLD) conectivitatea lor efectivă la intervale temporale rapide de sub 500 ms nu a fost descrisă, și nici alterările produse de proximitatea unei zone epileptice .

- Partea IV) explorează conceptul clinico-teoretic propus de această teză, cel al „epileptomului” definit ca și setul de conexiuni efective ale zonei de debut al crizei. În timp ce capitolul 7 reprezintă descrierea acestei sistem în diferite epilepsii focale precum și posibile valori diagnostice ale prognosticului postoperator, capitolul 8 explorează variabilitatea acestor conexiuni în diferite condiții fiziologice și patologice.

- Partea V) ce include ultimele două capitole explorează două fenomene importante ale dinamicii rapide ictale: pierderea conștienței și evoluția spre o criză tonico-clonică bilaterală. Aceste fenomene pot fi înțelese prin conexiunile cu rețeaua modului de repaus (în engleză-default mode network - DMN) și pot fi prezise de către evoluția rapidă în interiorul zonei de debut al crizei precum și de reorganizarea inițială a descărcării ictale.

În finalul tezei, sunt prezentate concluziile generale, bibliografia studiată și lista

contribuțiilor proprii.



# Capitolul 1: Conceptul de rețele în neuroștiințele moderne.

Teoria rețelelor reprezintă studiul grafurilor ca o reprezentare a relației simetrice sau asimetrice între obiecte discrete. Un graf este o reprezentare matematică al unei rețele și descrie relația între obiecte. Ea a fost aplicată începând cu sfârșitul secolului trecut în neuroștiințe, potrivit-se cu organizarea modulară și ierarhizată a creierului. Derivând din termenul „genom”, termenul de „conectom” a fost introdus în 2005 de [Sporns et al., \(2005\)](#).

În ceea ce privește tipurile de conexiuni existente, putem descrie trei nivele de organizare a legăturilor din interiorul unei rețele cerebrale:

**CONECTIVITATEA STRUCTURALĂ** – cunoscută și ca conectivitatea anatomică reprezintă legăturile fizice între neuroni: la nivel microscopic este vorba de sinapse, la nivel mezo și microscopic: fibre și tracturi neuronale.

**CONECTIVITATEA FUNCTIONALĂ** - evaluează dependența temporală a activării neuronale prin analiza statistică a semnalelor de interes, fie că este vorba de semnale BOLD în IRMf sau semnale electromagnetice în EEG/MEG/PE.

**CONECTIVITATEA EFECTIVĂ** – acest ultim tip care se apropie cel mai mult de mecanismele biologice, introduce conceptul științific de cauzalitate: este astfel necesară demonstrarea faptului că două zone nu sunt numai corelate ci că își determină reciproc, direcțional, activarea sau dezactivarea.

Organizarea rețelelor cerebrale normale poate fi conceptualizată ca o structură intermediară între 3 extreme: o rețea conectată local și foarte ordonată, o rețea complet aleatorie și o rețea complet ierarhizată. Fiecare dintre aceste tipuri de rețele prezintă anumite avantaje și dezavantaje în procesarea informației ([Stam, 2014](#)). Cele mai multe argumente sunt în favoarea faptului că rețelele cerebrale sunt organizate sub forma unei dispoziții numite „lume-mică” („*small-world network*”) care prezintă o redundanță mare în cazul pierderii conexiunilor precum și un foarte bun randament energetic în procesarea informației. Organizarea rețelelor în creierele lezate de o anumită patologie este o deviație de la această structură. Gradul modificărilor de rețea sunt cel mai frecvent corelate cu gradul leziunilor structurale și cu gravitatea semnelor clinice ([Leitgeb et al., 2020](#)). Capitolul prezintă câteva domenii din cadrul celor 3 categorii de neuroștiințe clinice unde cercetările de conectomică aduc date importante în fiziopatologie, diagnostic și tratament:

- Neurologie: bolile neurodegenerative, accidentele vasculare cerebrale și scleroza multiplă
- Neurochirurgie: chirurgia tumorală, traumatismele cerebrale, stimularea cerebrală profundă;
- Psihiatrie: schizofrenia, tulburările psihopatice și tulburările timice ca anxietatea și depresia.

Toate aceste patologii par să aibă mecanisme comune ce au generat diferite teorii în ceea ce privește procesul de pierdere a conectivității fiziologice. Am ales să o prezentăm pe cea propusă de ([Stam, 2014](#)) ce propune 3 pași cronologici:

1) Pierderea nodurilor: în faza acută a bolii, conexiunile atribuite aceluia nod sunt redirecționate nodului ierarhic superior;

2) Suprasaturarea nodurilor: un nod supraîncărcat cu conexiuni va ajunge să cedeze printr-un efect de domino;

3) Pierderea nodurilor centrale („huburilor”): când nodul cel mai înalt ierarhic cedează la rândul lui, conexiunile nu mai pot fi organizate decât local pierzând astfel un modul întreg din rețeaua creierului.

## Capitolul 2: Epilepsia ca o patologie de rețea

Deși teoria rețelelor a fost progresiv aplicată în toate domeniile neuroștiințelor, epileptologia pare să antedateze această direcție. Pentru aproximativ un secol epilepsiile au fost înțelese și tratate ca o patologie de rețea. Clasificarea cea mai importantă pentru acest domeniu-distincția între epilepsiile generalizate și cele focale – are la bază teoria rețelelor pentru că epilepsiile generalizate, neavând o cauză structurală, sunt definite ca rețele epileptice întinse, biemisferice incluzând structurile subcorticale ([Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1989](#); [Fisher et al., 2017](#)).

Cu toate acestea, introducerea formală a acestei teorii în practica epileptologilor, a impactat limbajul științific și clinic pe care îl utilizăm pentru a adresa această patologie. Termeni ca „rețea epileptogenă”, „recrutarea” rețelei, dezvoltarea unei „patologii duale” sau formarea unei „rețele epileptogene” sunt folosite în limbajul curent ([Hebbink et al., 2017](#)).

Cum o leziune focală ce dezvoltă o activitatea electrică aberantă în jurul său poate ajunge să creeze rețele cerebrale complexe responsabile atât pentru anomalii EEG detectabile (paroxistice) și manifestări comportamentale complexe (crize epileptice) reprezintă un fenomen ce nu poate fi înțeles fără utilizarea conectivității ([Bragin, 2016](#); [Pototskiy et al., 2021](#)). Există două fenomene importante în această dinamică:

- 1) *Epileptogeneză*: perioada între formarea leziunii și debutul epilepsiei depinde de durata formării rețelei epileptogene.
- 2) *Ictogeneză*: perioada între formarea rețelei și apariția crizelor clinice: sincronizarea patologică a unor mari grupuri de neuroni alterați funcționali.

În ce privește epilepsiile generalizate, studiile nu aduc o concluzie clară în privința direcției în care rețelele cerebrale fiziologice sunt alterate. ([Pegg et al., 2020](#)) este un studiu de recentie incluzând 13 studii ce investighează conectivitatea funcțională. Deși consensul general este că acești pacienți prezintă o conectivitate cerebrală diferită de subiecții control rezultatele au fost inconsistente. O mare parte din obiectivele studiate nu au fost diferite și un studiu în fiecare subset a prezentat rezultate conflictuale cu celelalte. Rezultatele au crescut în similitudine dacă au fost grupate pe tip de investigație paraclinică utilizată. Studiile electrofiziologice (EEG/MEG) au găsit o creștere a fenomenului de „lume-mică” în timp ce studiile structurale funcționale o scădere a acesteia.

Dacă luăm în considerare epilepsiile focale, rezultatele sunt cu siguranță mai variabile și depind de localizarea și natura etiologică a leziunii epileptologene. Cu toate acestea există niște căi patologice comune. ([van Diessen et al., 2014](#)) reprezintă o meta-analiză a 12 studii funcționale în epilepsiile focale care au raportat o lungimea medie a conexiunilor precum și coeficientul de clusterizare mediu la nivelul întregului creier atât pentru pacienți cât și pentru un grup control. Analiza demonstrează că atât din punct de vedere structural, cât și din punct de vedere funcțional lungimea medie a conexiunii este mai mare într-un creier afectat de epilepsie. Aceasta semnifică o rețea mai ordonată decât rețeaua de „lume-mică” fiziologică. Este posibil ca structura regulată a acestor creiere să

faciliteze propagarea rapidă a crizelor.

În ce privește comorbiditățile cele mai frecvent asociate cu epilepsia (deficitele neurocognitive și tulburările neuropsihiatrice) concluzia globală a literaturii de specialitate este că leziunea anatomopatologică reprezintă doar vârful icebergului. La acești pacienți este rezonabil să concluzionăm că leziuni microstructurale întinse a fibrelor axonale cât și un grad de atrofie corticală a fost produs în perioade critice pentru dezvoltare ([Kanner, 2008](#); [Reuber et al., 2004](#), [Wilson et al., 2015](#)).

### Capitolul 3: Conectivitatea fiziologică efectivă are o natură dinamică: variații circadiene induse de ciclul somn-veghe

Somnul este un proces activ cu un rol important în memorie. Pacienții epileptici au frecvent o perturbare a arhitecturii somnului, cu consecințe asupra cogniției. În studiul nostru „Starea de somn modulează conectivitatea efectivă - un studiu bazat pe înregistrări și stimulări intracraniene” (Arbune et al., 2020) la care sunt coautor, am investigat efectul somnului asupra organizării rețelelor corticale. Mecanismul exact prin care somnul influențează conectivitatea cerebrală și legătura acestei influențe asupra epileptogenității nu este descrisă în detaliu în literatură. Utilizând stimulări SPES în timpul stării de veghe și somnului, obiectivul acestui studiu a fost evaluarea potențialelor evocate cortico-corticale CCEP și descrierea reconfigurării conectivității corticale în timpul somnului folosind teoria grafurilor atât în țesutul epileptogen cât și în cel non-epileptogen.

25 de pacienți consecutivi diagnosticați cu epilepsie focală farmacorezistentă și explorați prin SEEG în perioada Ianuarie 2016 - Decembrie 2018. Zona epileptogenă (EZ) a fost identificată de 3 neurologi independanți: protocolul de stimulare SPES a fost aplicat pe fiecare pereche de contacte adiacente (Donos, Maliia, et al., 2016; Donos, Mindruta, et al., 2016; Maliia et al., 2017). Am analizat răspunsurile precoce (ER) calculând rădăcina pătratică a semnalului SEEG într-o fereastră de 100 ms, începând la 10 ms după artefactul de stimulare. Acest protocol a fost aplicat de două ori: în perioada de veghe cu ochii închiși cât și în timpul somnului non-REM-stadiul N2 întrucât acest stadiu este facil de recunoscut pe baza grafo-elementelor EEG caracteristice (fusuri de somn, complexe K). Au fost calculate următoarele caracteristici ale rețelelor: conexiunile interne (Blumenfeld & Meador, 2014; Moeller et al., 2010), externe (Maslov & Sneppen, 2002), fluxul (Keller et al., 2014) și centralitatea (Freeman, 1978; Grobelny et al., 2018) pentru fiecare structură explorată din Cutia de Scule de Conectivitatea Cerebrală. (Rubinov & Sporns, 2010). Performând o analiză N-Anova am calculat semnificația diferitelor variabile clinice și paraclinice în amplitudinea răspunsurilor la nivel de grup. Am calculat diferențe între CCEP în cele două condiții pentru fiecare structură și pentru fiecare pacient făcând o medie a răspunsurilor în funcție de structura sublobară explorată.

Din cei 25 de pacienți 17 au fost bărbați, 8 au fost femei dintre care 3 copii. Aceste contacte s-au localizat în 72 de structuri diferite localizate în ambele emisfere. Am analizat 31,710 răspunsuri semnificative (Spearman  $q > 0.4$ ,  $p < 0.05$ ) dintr-un total de 134,083 obținute. Răspunsul mediu în somn și în veghe au fost  $48.9 \pm 39.1$  mV și  $43.6 \pm 37.9$  mV. Diferențele între cele două condiții au fost semnificativ diferite cu o medie de  $5.3 \pm 0.2$  mV (medie  $\pm$  ESM, Mann-Whitney U-test  $p < 0.00001$ ). Rezultatele arată că conexiunile locale și cele la distanță sunt modulate în mod diferit de către somn, această modulare este dependentă de epileptogenicitatea structurii înregistrate. Răspunsurile la distanță scurtă și lungă, dar nu cele de distanță medie (1-4 cm), prezintă cea mai importantă modulare între cele două stări. În ce privește cortexul epileptogen diferența observată a fost de  $4.6 \pm 0.3$  mV (medie  $\pm$  ESM), din 11,198 răspunsurile semnificative. Diferența între structurile EZ este în mod semnificativ mai mică decât între cele NEZ  $p < 0.0001$  (Mann-Whitney U-test). Diferența pentru conexiunile lungi de 8-12 cm este de 5 ori mai mare pentru structurile non-epileptogene. La o analiză lobară, 25 din cele 51 de conexiuni inter-lobare au fost în mod semnificativ modulate de somn. Conectivitatea

frontală a fost augmentată în timpul somnului și în mod particular lobul frontal stâng este mai bine conectat cu lobul temporal și insular ipsilateral.

Unul din cele mai consistente rezultate ale acestui studiu este că excitabilitatea corticală este augmentată în timpul somnului N2 atât în structurile epileptogene cât și în cele non-epileptogene (figura 1). De asemenea am demonstrat că conexiunile de lungă distanță sunt mai influențate de somn decât cele scurte, comportament alterat în cortexul patologic. Această segregare a fost demonstrat de multiple studii structurale (Besson et al., 2014) și funcționale (Bartolomei et al., 2013; Bettus et al., 2011; Englot et al., 2015).

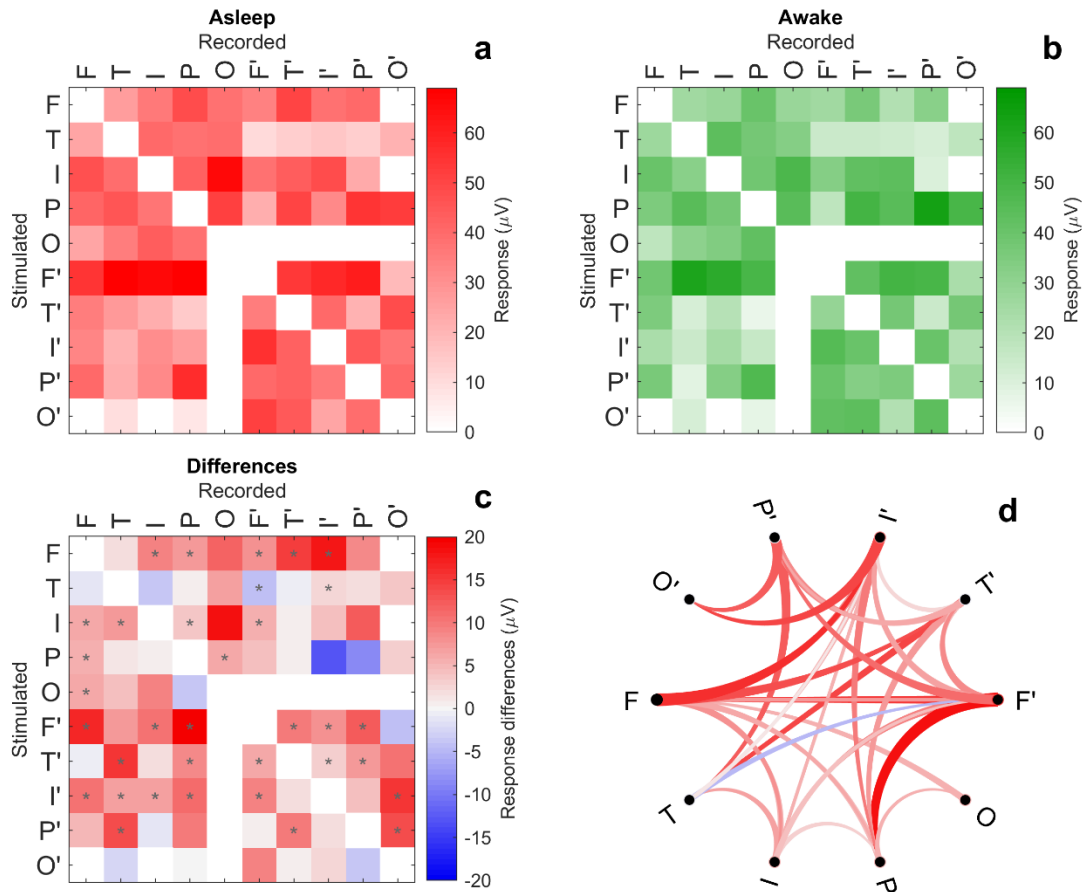


Figura 1. Modificarea conectivitatii fiziologice efective, inter-lobara, in starea de somn. Lobii emisferei stângi sunt notati cu apostrof ('). Reprodus dupa Arbune et al. (2020).

## Capitolul 4: Conectivitatea fiziologică și rolul pentru funcția corticală.

În studiul nostru „Cartografierea funcțională și conectivitatea efectivă a operculului uman” (Maliia et al., 2018) și „Cartografierea iluziilor legate de propriul corp – Un studiu de stimulare intracraniană” (Popa et al., 2019) la care am fost coautor, am încercat să investigăm conectivitatea funcțională a unor structuri anatomice profunde, mai puțin explorate de către studiile intracraniene umane. Rezultatele sunt sumarizate în acest capitol.

Obiectivul primului studiu a fost utilizarea a două unelte de stimulare-stimularea electrică directă (DES) de 1 Hz și de 50 Hz pentru a infera funcția și stimularea SPES pentru a infera conectivitatea celor 8 structuri operculare.

31 de pacienți (16 bărbați și 15 femei, cu o vârstă medie de  $33 \pm 10$  ani) au fost incluși în acest studiu. Un număr de 252 perechi de contacte operculare au fost stimulate, din care 177 de perechi de contacte au evocat 234 de răspunsuri clinice. 71% din stimulările la 50 Hz au produs un răspuns clinic, la un prag mediu de 1.3 mA; în ce privește stimulările la 1 Hz doar 18% din stimulări au avut efect clinic la un prag mediu de 1.8 mA. Din punct de vedere semiologic au fost evocate 12 clase de răspunsuri. Cele cu o valoare lateralizatoare au fost cele orofaringiene, de 3 ori mai frecvente în emisfera dreaptă, dar și cele legate de limbaj (13% pe stânga vs. 3% pe dreapta) și cele dureroase obținute doar în emisfera dreaptă. Cortexul opercular are conexiuni întinse intra-emisferice (70% din structurile explorate) precum și transcalosale (45% din acestea). Jumătate din conexiuni au fost bidirecționale (aferente și eferente). Cele mai frecvente conexiuni au fost cu cortexul insular și celelalte structuri operculare. Cu titlu de exemplu am reprodus în figura 2 conectivitatea operculului Rolandic cu celelalte regiuni cerebrale (Maliia et al., 2018)

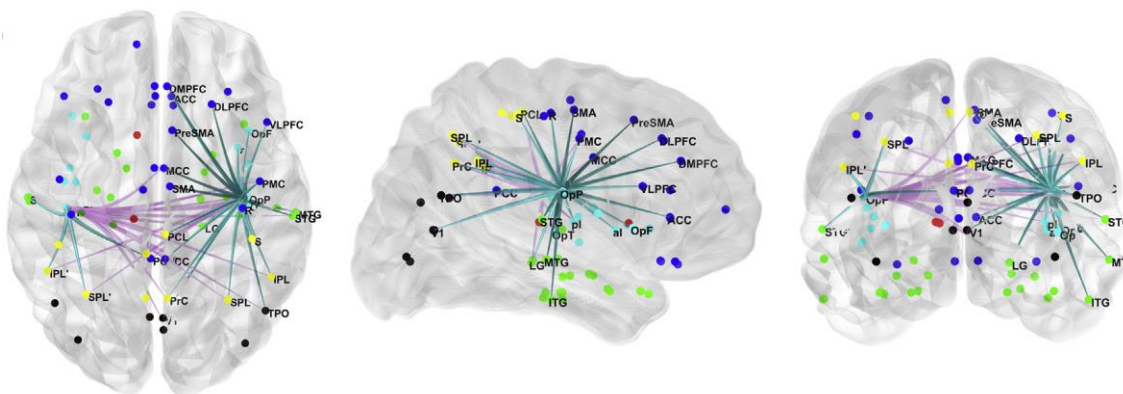


Figura 2. Conectivitatea efectivă a operculului Rolandic (OpR) cu restul creierului, având direcționalitate de ieșire (la stimularea SPES a OpR), adaptat după Maliia et al. (2018)

Pentru cel de-al doilea studiu am inclus pacienți explorați SEEG ce au prezentat cel puțin un electrod situat în zona non-epileptogenă explorând cortexul cingulat (anterior-ACC, mijlociu-MCC, posterior-PCC) (Wendling et al., 2001). Stimulările la intensitatea minimă ce a evocat simptomul (SYM-grupul de interes) au fost comparate cu stimulările la intensități în general de 2 ori mai mici ce nu au evocat simptome (NS-grup control). Modificări semnificative ale conectivității arilor de interes în timpul stimulărilor ce au produs modificarea percepției corporale au fost estimate cu indexul de corelație nonlinear  $h_2$ . Analizele au fost făcute pe perioade de 1 secundă în următoarele perioade: PRESTIM – 10 s înainte și POSTIM – 5 s după. Analizele au fost făcute individual pentru fiecare pereche de structuri între cele două epoci și între grupul de stimulări eficiente vs. control. Cu titlu de exemplu am reprodus în figura 3 modificările de conectivitate ca urmare a unei stimulări electrice ce evoca simptome.

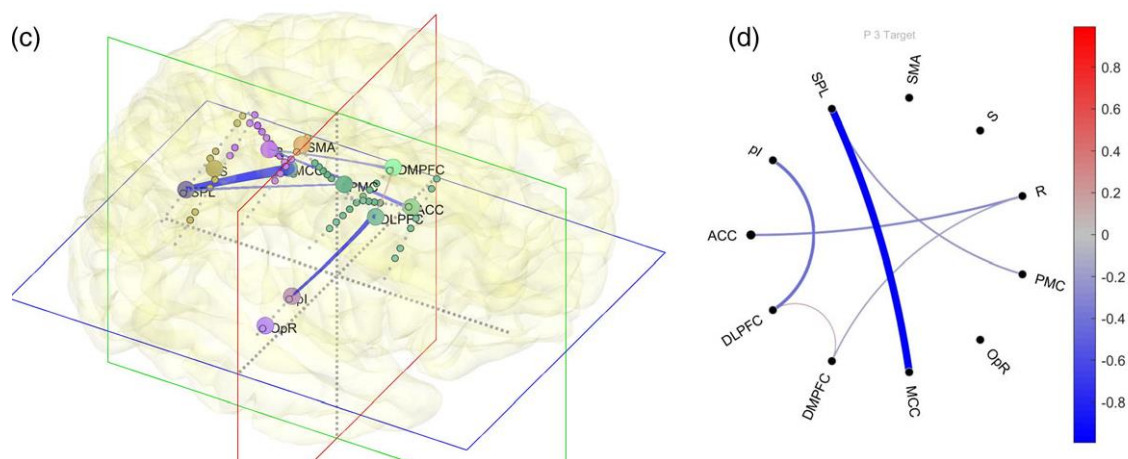


Figura 3. Modificari ale conectivitatii post-stimulare SYM intr-un pacient, reprezentate în 3D și sub forma de diagrama circulara, adaptat după Popa et al. (2019).



În total din 412 stimulări ale cortexului cingulat doar 17 ( 0.5%) au produs iluzii de percepție modificată a schemei corporale. Aceste efecte implică un membru, extremitatea cefalică, un hemicorp (fie stânga -dreapta sau superior-inferior) sau întregul corp. Aceste efecte au fost obținute în special în zona mijlocie. Analiza conectivității demonstrează o scădere globală și sistematică a conexiunilor cu emisferul stâng și creșterea conectivității cu structuri cheie din emisferul drept (insula posteroara, aria motori suplimentară) implicate în reprezentarea spațiului intra și extra personal. Din punct de vedere metodologic analiza indexului h2 pierde puterea de demonstrare a cauzalității caracteristică stimulării SPES, însă prezintă avantajul de a putea fi folosit pe orice fragment de EEG neartefactat, nefiind dependent de operator.

Aceste două studii demonstrează un nivel de complexitate suplimentar al funcționalității corticale aducând argumente în favoarea unui proces integrat și adaptiv și în defavoarea unui model localizaționist de tipul totul sau nimic.

## Capitolul 5: Prognosticul cognitiv și chirurgical al displaziilor corticale focale temporale în populația adultă

În acest capitol voi sumariza rezultatele studiului „Prognosticul cognitiv și chirurgical al displaziilor corticale focale temporale în populația adultă” prezentat la Congresul anual al Societății Americane de Epilepsie” în Baltimore SUA, Decembrie la care am fost autor principal (Maliia et al., 2019). În acesta am încercat să investigăm prognosticul cognitiv și rezultatele postoperatorii într-o serie de pacienți operați pentru epilepsie temporală farmacorezistentă în Centrul Universitar din Rennes, Franța.

Între 01.2012 și 01.2018, 41 de pacienți au fost operați la nivelul lobului temporal și au primit diagnosticul histopatologic de displazie corticală focală. Criteriile de includere au fost:

- Țesutul extras a fost analizat și clasificat de către departamentul de histopatologie bazat pe criteriile ILAE (Blümcke et al., 2011).
- Memoria verbală și vizuală (Scara de Memorie Weschler revizitată) cât și accesul la limbaj (David et al., 1999) au fost evaluate de același neuropsiholog cu experiență în chirurgia epilepsiei, înainte de chirurgie și la 6 luni după. Grupul operat în emisferul dominant a fost analizat și la 2 ani, date care nu au fost analizate în acest studiu.
- Necesarul explorărilor intracraniene, mărimea rezecțiilor cerebrale, cât și rezultatul postoperator (în legătură cu clasificarea Engel) a fost înregistrat în 01.2019.
- Analiza statistică a fost efectuată cu testul Chi pătrat pentru datele categorice și cu testul student-T sau Mann Whitney pentru variabilele numerice cu o distribuție normală sau non-normală.

Toți cei 41 de pacienți au prezentat emisferul stâng dominant pentru limbaj (organizare clasică a limbajului). Vârsta medie în momentul operației a fost de 39 ani, cu o durată medie a epilepsiei de 18 ani. Nu au fost diferențe semnificative preoperatorii între grupuri, cu excepția capacităților de limbaj care au fost semnificativ mai mici în epilepsiile temporale stângi (54 vs. 72,  $p < 0.05$ ). 20 de pacienți au avut FCD tip II A, 10 pe partea stângă și 10 pe partea dreaptă. Din grupul de pe stânga 7 au avut scleroză hipocampică asociată, în timp ce doar 2 pacienți cu epilepsie dreaptă au avut această asocieră. 11 au beneficiat de o explorare SEEG. 16 pacienți au fost complet liberi de crize (Engel IA), 19 au avut un rezultat bun (Engel I). Pentru cei operați pe stânga am observat o scădere importantă în memoria globală de 9.2 p ( $p < 0.05$ ), cât și în memoria verbală de 16.4 p ( $p < 0.05$ ). Au avut de asemenea o scădere în funcția denominativă de 18.7np la 6 luni post-operator. În rezecțiile din emisferul drept nu au fost constatate modificări semnificative.

In figura 4 am ilustrat probabilitatea ca diferite regiuni sa fie rezecate pentru a obtine un succes postoperator, pentru pentru grupul FCD IIA versus FCD III.

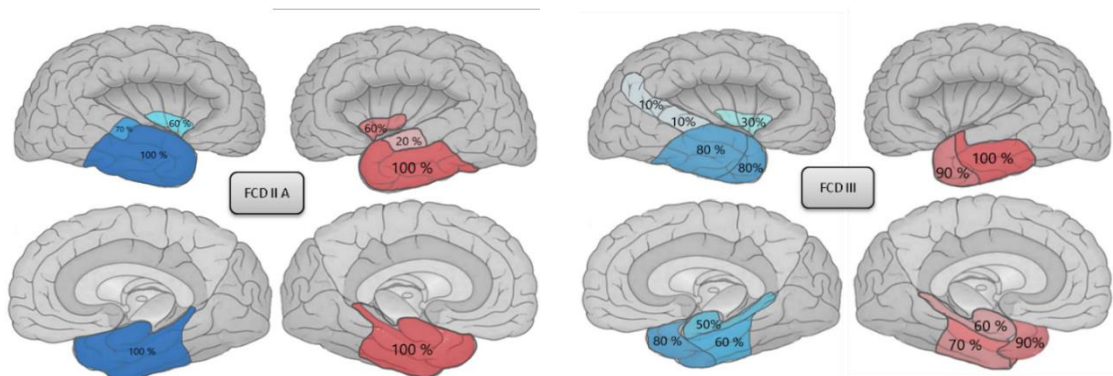


Figura 4. Comparație între extensia rezecției ce duce la un rezultat postoperator pozitiv in cazul a două patologii FCD IIA vs FCD III. Adaptat dupa Mal'ina et al. (2019).

## Capitolul 6: Dezactivarea rețelelor de repaus în epilepsiile Focale.

În acest capitol vom prezenta rezultatele unui studiu original în legătură cu rețelele corticale de repaus pentru care am fost autor ([Maliia et al., in prep](#)), încă nepublicat. Rezultatele parțiale și protocolul acestui studiu au fost prezentate în cadrul tezei de medicină a studentei Sonia Țifrea, în perioada când ea a lucrat în laboratorul nostru.

Rețelele Cerebrale de Repaus (RSN) reprezintă modulele cerebrale de facto de procesare senzitivo-motrică și cognitivă. În funcție de pragul utilizat pentru clusterizare pot fi individualizate un număr diferit de RSN. Una dintre cele mai utilizate clasificări este parcelarea Yeo et al., cu 7 arii diferite: 2 primare – vizuale și somato-motorii și 5 asociative: limbic, atenția dorsală și ventrală, fronto-parietală și cea a modului de repaus.

Crizele epileptice produc semne clinice interacționând cu rețelele cerebrale fiziologice de repaus (RSN) ale creierului. De exemplu, epilepsia temporală cu debut la nivelul hipocampului, afectează rețeaua limbică cu aure emoționale și psihologice (frică, déjà-vu, déjà-vecu, dedublare mentală, stare de vis) dar și semne neurologice cum ar fi amnezia anterogradă și retrogradă.

41 de pacienți cu epilepsie focală farmacorezistentă explorată prin SEEG au fost incluși în acest studiu. Două intervale temporale, definite în mod clasic în literatură ca perioada precoce și perioada tardivă (10-110, 110-610 ms) au fost alese. Din cei 41 de pacienți, 1782 de contacte au fost considerate ca având un răspuns semnificativ la stimularea SPES în legătura cu stimularea electrică. Aproximativ o treime – 560 de contacte (32%) au fost situate în cortexul epileptogen (EZ). Două-treimi – 1222 (68%) au fost situate în cortexul non-epileptogen (NEZ). Amplitudinea vârfului N1 (media 54 uV) este mai mare decât cea a vârfului N2 (media de 48 uV). Distribuția acestei amplitudini urmează un pattern bimodal fiind maxime pentru conexiunile scurte, locale (< 1.5 cm) și cele lungi interlobare și interemisferice (între 8-9 cm). Conexiunile de lungime medie (2-6 cm) sunt cele mai frecvente.

Al doilea obiectiv al acestui studiu a fost să compare comportamentul țesutului cerebral în legătură cu patologie subadiacentă și în legătura cu microarhitectura funcțională. Pentru această parte răspunsurile au fost împărțite în legătura cu locația contactelor stimulate. O diferență semnificativă a fost demonstrată în perioada precoce, unde răspunsurile non-epileptice au avut o amplitudine mai mare cu 11.4 uV. Astfel, cortexul epileptogen, deși are posibilitatea de a sincroniza rețele corticale largi are o eficiență scăzută de a produce răspunsuri cortico-corticale. Aceasta este un argument pentru funcționarea deficitară a mono și oligosinapselor.

În ce privește matricea de conexitivitate, am observat o conexiune pozitivă între toate perechile de RSN atât în perioada precoce cât și în perioada tardivă (figura 5). Caracterul eterogen al acestei matrice poate fi o explicație pentru felul în care aceste rețele funcționale interacționează în procesele cognitive.

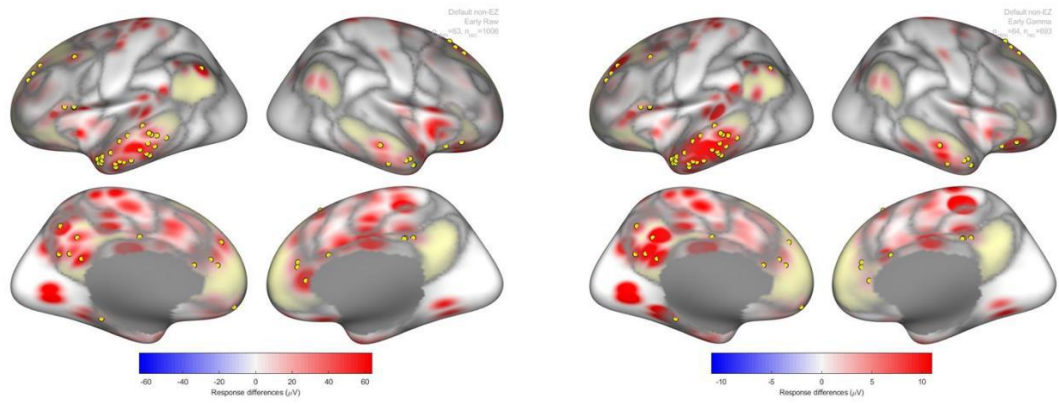


Figura 5. Conectivitate efectiva precoce si tardiva intre cele 7 arii primare (Mal'ia et al., în pregătire).

## Capitolul 7: Epileptom-ul ca o descriere a conectivității cerebrale în epilepsia focală.

Acest capitol rezumă rezultatele studiului „Conectomul funcțional demonstrat de către stimulare SPES în studii stereoelectroencefalografice” prezentat la Congresul Internațional de Epilepsie, din Istanbul, Turcia în Septembrie 2015 pentru care am fost autor (Maliia et al., 2015). Obiectivul a fost să investigăm conectivitatea țesutului generator de crize definit în SEEG și să investigăm relația cu rezultatul postoperator în cadrul tratamentului chirurgical.

Relația între cortexul epileptogen și conectivitatea funcțională sunt atât complexe cât și intim interdependente. Frecvent este dificil de a le segrega în mod special în cazurile fără anomalii IRM. În acest cadru conceptual sunt necesare unelte standardizate pentru a defini conectivitatea efectivă a focarului generator de crize (SOZ) (Yaffe et al., 2015). Enatsu et al. demonstrează că pulsuri de frecvență joasă, asimptomatice aplicate zonei de debut ictal, pot releva ariile de propagare a crizei epileptice. Acest argument e în favoarea faptului că protocoalele de stimulare electrice cu frecvență joasă, asimptomatice reprezintă o metodă rapidă și economică pentru cartografiere rețelei epileptice. Obiectivul acestui studiu a fost să caracterizăm rețelele SOZ într-un grup eterogen de epilepsii farmacorezistente și să investigăm relația acestei conectivități cu rezultatul postoperator.

Pentru această parte a studiului am utilizat o populație mixtă de 16 epilepsii focale dintre care 7 (44 %) epilepsii temporale, 5 (31 %) epilepsii frontale, 2 (12 %) multilobare (una bitemporală și una occipito-temporală), 1 (6%) occipitală, 1 (6%) operculară. 9 (56%) sunt localizate în emisferul drept, 6 (37 %) în emisferul stâng, în timp ce 1 (6%) bilateral. Un număr variabil de structuri – în medie 55% (interval 8-100 %, DS=25%) explorate de către implantarea SEEG au făcut parte din epileptomul individualizat al fiecărui pacient (figura 6 – exemplu pacientul 8). În general conexiunile aferente au fost mai numeroase decât cele eferente (10.7 +/- 5.4 vs. 8.2 +/- 4.9, raport al mediilor 0.76).

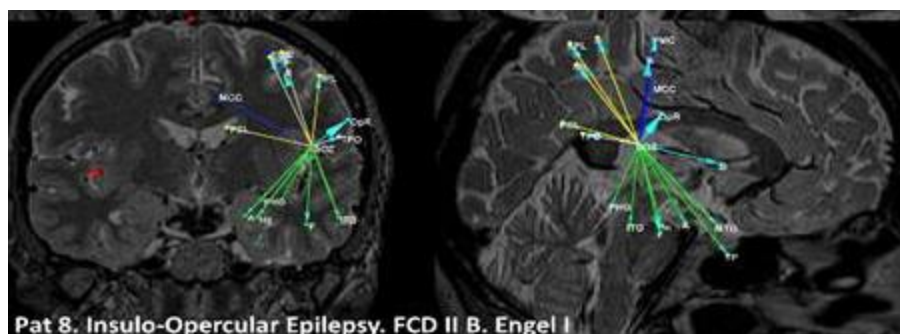


Figura 6. Conectivitatea efectivă de ieșire a focarului epileptic într-un pacient. Adaptat după Maliia et al., (2015).

Outcome-ul postoperator a arătat că 10 pacienți (62 %) sunt liberi de crize – Engel I, 2 (12 %) au crize rare non-handicapante – Engel II, în timp ce restul 4 (24%) prezintă în continuare crize dar cu o ameliorare semnificativă –clasa Engel III. Succesul postoperator a fost semnificativ conectat cu proporția de structuri patologice din conexiunile aferente

atât pre- cât și postoperator (62% în grupul liber de crize vs. 88% în grupul care prezintă în continuare crize, Mann Whitney-U  $p=0.02$ , Spearman pentru scorul Engel  $\rho=0.654$ ,  $p=0.006$ ), de același ordin de mărime ca și procentul contactelor nerezecate din contactele totale ale SOZ. Mărimea inițială a SOZ-ului, conexiunile eferente, mărimea implantării cât și numărul sau procentul structurilor patologice explorate nu au fost corelate cu rezultatul postchirurgical. Grupând subiecții în funcție de localizare anatomică a SOZ-ului, am găsit diferențe semnificative între cele 3 tipuri de epilepsii lobare. Epilepsiile frontale au primit cele mai multe conexiuni aferente, în timp ce cele temporale cele mai puține (95% vs 60%). Epilepsiile posterioare au avut cea mai mare rație de structuri patologice din conexiunile eferente. Nu am găsit asociații semnificative între durata bolii și proprietățile epileptomului.

În concluzie am demonstrat că balanța între stucturile patologice și fiziologice ce proiectează în SOZ este asociată cu rezultatul postoperator și această caracteristică poate fi evaluată preoperator.

## Capitolul 8: Neuroplasticitatea pe termen scurt a epileptomului în diverse condiții fiziologice și patologice

Acest capitol rezumă rezultatele studiului „Conectomul funcțional al zonei de debut al crizei demonstrat prin SPES în SEEG” invitat ca prezentare orală la al 15lea Congres European de Neurofiziologie Clinică, din Brno, Republica Cehă, în Octombrie 2015 la care am fost autor (Maliia et al., 2016). Obiectivul a fost investigarea plasticității pe termen scurt a rețelei țesutului care generează crize în modul în care acesta e definit în SEEG. În acest moment comunitatea științifică a demonstrat că rețeaua epileptogenă nu este fixă ci prezintă variații rapide și lente care sunt legate de șansa de a avea o criză, precum și de activitatea generală a bolii. Aceste schimbări pot fi inferate și empiric pentru că crizele epileptice reprezintă însăși cuplări și decuplări ale acestei rețele cu restul creierului. (David et al., 2008; Enatsu et al., 2012). Obiectivele acestui studiu au fost următoarele:

- 1) Dezvoltarea unei protocol reproductibil, timp și cost-eficient pentru a descrie în mod obiectiv conectivitatea SOZ-ului;
- 2) Studiarea arhitecturii rețelei emergente din perspectiva localizării anatomice și prognosticul postoperator;
- 3) Studiarea valorii în descrierea conectivității cortico-corticale pe termen scurt și mediu în diverse scenarii clinice relevante.

Pentru aceste scopuri am ales 5 pacienți cu epilepsie focală farmaco-rezistentă ce au fost stimulați cu protocolul SPES, iar rădăcina pătratică medie a răspunsurilor a fost calculată în perioada 10-110 ms. Contactele din SOZ au fost deasemenea stimulate în diferite situații clinice relevante pentru a înțelege natura dinamică a eferențelor.

TRASEU DE BAZĂ: stare de veghe relaxată cu ochii închiși;

SOMN: stagiul N2 demonstrat cu 3 electrozi de scalp la pacienți 1-2;

POSTICTAL: imediat după finalizarea unei crize focale non-generalizată la pacienții 1-4

FĂRĂ MEDICAȚIE după minim  $>4 T_{1/2}$  cele mai lungi de când AED au fost discontinue la pacientul 5.



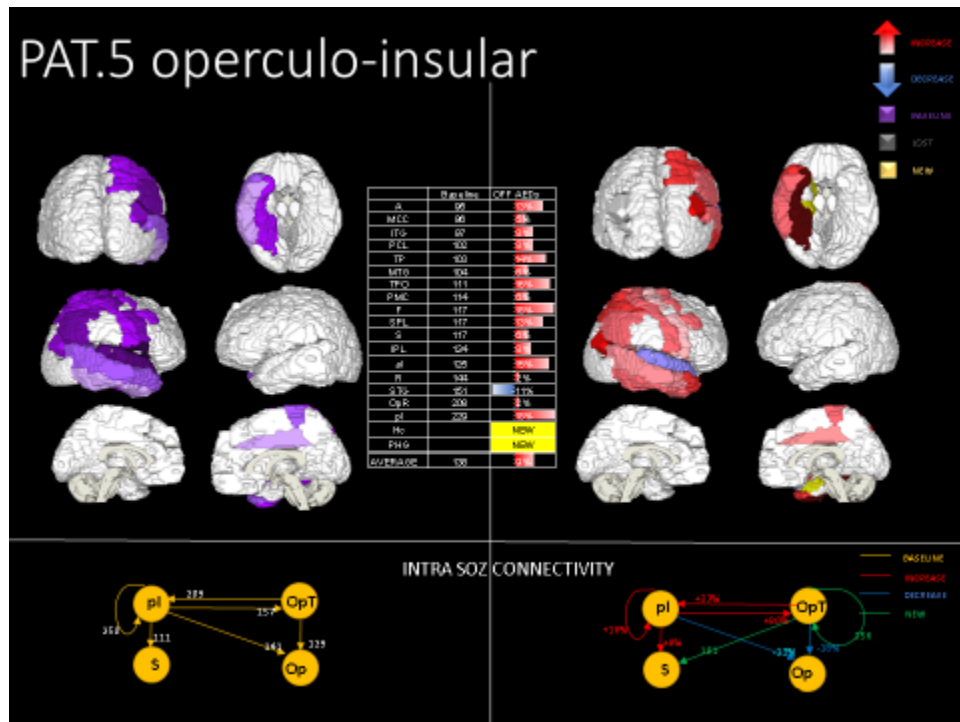


Figura 7. Epileptomul și conectivitatea intra-focar într-un pacient cu epilepsie operculo-insulara, în perioada postictala (stanga), fata de cea de referință (dreapta). Reprodus după Malîia et al., (2016).

Rezultatele analizei dinamice a conexiunilor eferente (exemplu pentru pacientul 5 în figura 7) demonstrează:

**POSTICTAL:** în general s-a observat o scădere a conectivității cu o pierdere a conectivității SOZ și o modificare eterogenă a conexiunilor intra-SOZ.

**SOMNUL:** a avut un efect dihotomic, într-un pacient a augmentat conectivitatea atât în interiorul cât și în exteriorul SOZ în timp ce în altul a produs o scădere globală.

**DISCONTINUAREA MEDICAȚIEI:** a dus la o creștere în puterea și numărul structurilor din epileptomul pacientului, cât și o creștere a conexiunilor intra-SOZ. Această valoare ar putea reprezenta în viitor o estimare obiectivă și personalizată a eficienței antiepilepticelor.

## Capitolul 9: Pierderea conștienței și rețeaua modului de repaus în epilepsia focală

Acest capitol rezumă rezultatele studiului nostru „Dezactivarea rețelei modului de repaus în epilepsia focală inferată prin SPES” care a fost prezentat ca și prezentare orală la al 16-lea Congres European de Electrofiziolgie clinică (Maliia et al., 2017a). Ne-am propus investigarea latenței de propagare de la zona de debut ictal până la hub-urile rețelei modului de repaus pentru a studia fenomenul pierderii conștienței în diferitele epilepsii focale. În momentul actual în literatură există rezultate contradictorii legate de modul în care rețelele epiletogene implică aceste structuri (Yaffe et al., 2015).

Studiul a inclus 20 de pacienți suferind de epilepsie focală farmacorezistentă care au fost explorați prin SEEG între 2012 și 2015. În medie 13 electrozi au fost implantați (interval între 9 și 17) uni sau bilateral. Toate contactele au fost stimulate cu protocolul de SPES. Din motive fiziologice am împărțit răspunsul într-o perioadă precoce (ER: 10–60 ms), și o perioadă tardivă. Pentru a ne asigura că luăm în considerare numai efecte induse de stimulare am analizat doar răspunsurilor diferite în mod semnificativ de traseul de bază (diferență semnificativă a mărimii celor 20 de răspunsuri la testul Mann–Whitney U cu o limită de  $p < 0.05$ ). Am definit perioada de bază ca o activitate începând cu 990 ms și terminându-se cu 500 ms înaintea artefactului de stimulare. Pentru studierea căilor de propagare ale diferitelor epilepsii focale la rețeaua DMN am calculat latența primului vârf negativ N1, la nivelul celor 10 hub-uri descrise clasic ca făcând parte din rețeaua DMN (cingulatul posterior, precuneusul, lobulul parietal inferior, cortexul prefrontal dorso-lateral și dorso-mesial). Răspunsurile au fost împărțite în 3 grupuri:

- Tip a) diferență semnificativă față de traseul de bază cu vârf N1 identificabil (și latență de propagare deci calculabilă);
- Tip b) diferență semnificativă față de traseul de bază însă fără vârf N1 identificabil;
- Tip c) lipsa conexiunii în ciuda co-implantării celor două structuri.

Răspunsurile au fost împărțite în funcție de locația SOZ (454 au aparținut epilepsiilor frontale, 132 celor temporale și 46 celor parieto-occipitale). În medie 7.6 din cele 10 hub-uri au fost explorați pentru cele 3 epilepsii. În toate hub-urile explorate a fost dovedită o interacțiune semnificativă la stimularea SOZ. Conexiunile directe, cu vârf N1/P1 identificabil au fost identificate în special în legătură cu nodurile ipsilaterale, și în mod mai pronunțat pentru epilepsiile temporale și frontale. În ce privește duratele de propagarea acestea s-au situat întotdeauna între 15 și 35 de ms, ceea ce corespunde unui serii scurte de conexiuni oligosinaptice. În ce privește diferențele de conectivitate între cele 3 tipuri de epilepsie, grupurile sunt prea mici pentru o analiză statistică corectă, însă putem observa rapid câteva diferențe:

A) Stimulările FRONTALE produc o implicare rapidă a sistemului DMN anterior cât și a hub-urilor meziale.

B) Simulările TEMPORALE au cele mai lungi latențe de propagare și au tendința de a implica mai rapid hub-urile meziale și posterioare (figura 8).

C) Stimulările OCCIPITO-PARIETALE au cele mai scurte durate de propagare, implică relativ simetric cele două emisfere și afectează mai rapid hub-urile laterale.

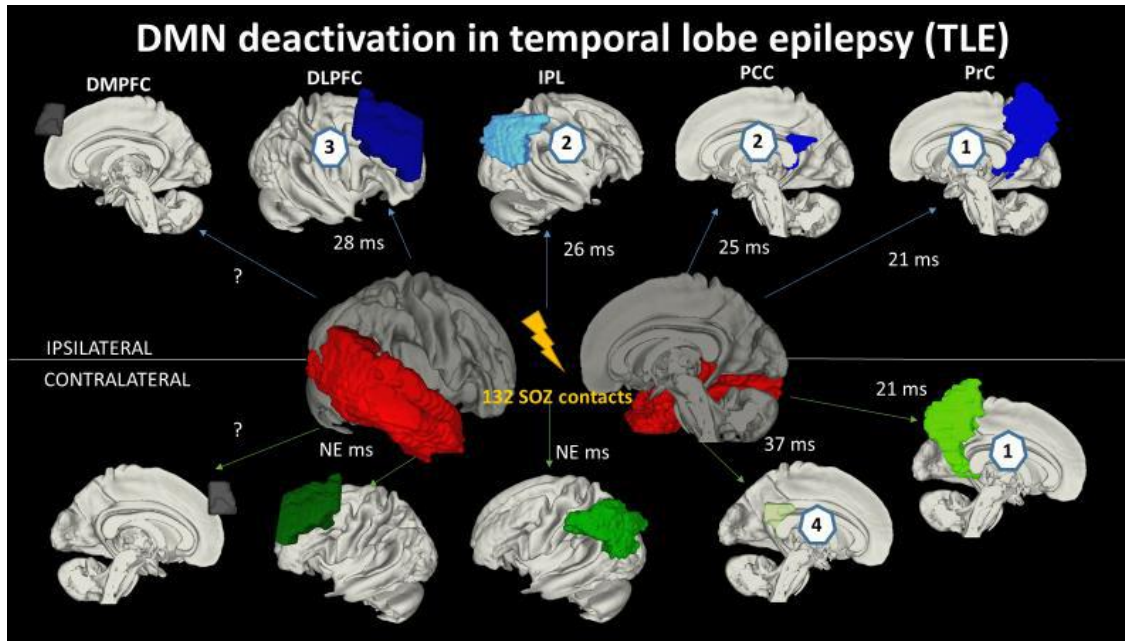


Figura 8. Latenta N1 între focarele epileptice cu localizare mesio-temporală și 10 noduri DMN. Reprodus după Malîia et al., (2017a).

Pentru moment este prea precoce pentru a face o legătură între aceste propăgări și modalitățile de pierdere a conștienței în funcție de localizarea zonei epileptogene.

## Chapter 10: Debutul crizei prezice tipul acesteia

În acest capitol voi sumariza rezultatele studiului nostru „Debutul crizei prezice tipul acesteia” (Donos et al., 2018) la care am fost coautor și care investighează dacă patternurile de EEG intracranian pot prezice evoluția clinică semiologică a fiecărui tip de criză. Detecția rapidă a devenit un subiect de mare importanță datorită dezvoltărilor dispozitivelor de stimulare în buclă pentru oprirea crizelor. Deși în acest moment există algoritmi de detecție foarte rapizi ce produc un răspuns în maxim 5 secunde (Donos et al., 2015; Meier et al., 2008; Shoeb & Guttag, 2010) aceste detecții sunt realizate cu o pierdere a specificității și o categorisire a evenimentelor subclinice ca fiind crize epileptice (Schindler et al., 2001). Ipoteza acestui studiu a fost că evoluția spațio-temporală a descărcării ictale va determina dacă aceasta va fi manifestă clinic. Obiectivul nostru a fost deci să prezicem evoluția acestei descărcări după câteva secunde de la debutul înregistrat pe electrozii intracranieni: atât de profunzime și subdurali.

Acest studiu s-a bazat pe înregistrările EEG a 493 de crize aparținând a 26 de pacienți epileptici cu etiologii și localizări eterogene analizate din baza de date ale pacienților disponibili la Spitalul Universitar din Freiburg și baza de date de epilepsie europeană (Ihle et al., 2012; Klatt et al., 2012). Fiecare clasificator ce reprezintă un program de inteligență artificială (IA) a fost antrenat să diferențieze 1) crizele subclinice de către descărcările asimptomatice, 2) crizele care rămân focale vs. crizele care prezintă o evoluție tonico-clonică bilaterală și 3) crizele cu păstrarea conștienței vs. crizele cu alterarea acesteia folosind o schemă de cross-validare ce lasă un element deoparte (leave-one-out). Un set de 25 de caracteristici ale semnalului EEG au fost calculate pentru ferestre temporale de 1 secundă pentru primele 3, 5 sau 10 secunde de descărcare ictală. Clasificarea a fost făcută cu un program de tip „random-forest” (în traducere „pădure aleatorie”) care are o acuratețe bună, nu este afectat de supra-antrenare (Ramírez et al., 2010) și nu necesită normalizarea datelor introduse (Takahashi et al., 2012).

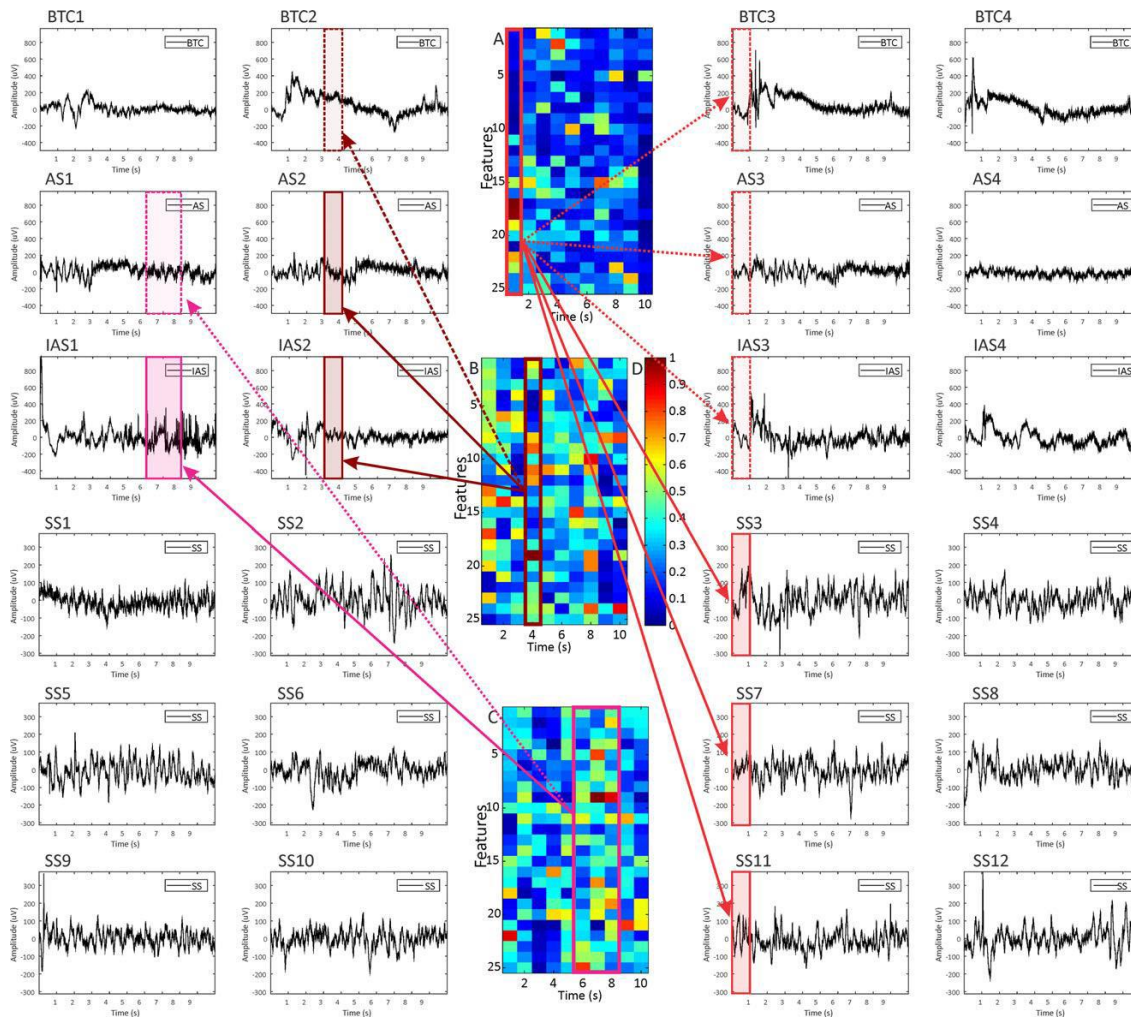


Figura 9. Crizele unui pacient, și valorile coeficientului Gini ce indică ponderea caracteristicilor semnalului pentru crizele cu manifestări clinice versus descărcările asimptomatice (A), crize focale versus clonic-tonice cu evoluție bilaterală (B) și crizele cu păstrarea conștienței vs. crizele cu alterarea acesteia (C). Reprodus după [Donos et al., \(2018\)](#).

Metoda de precizie a tipului crizei este validată la nivel de grup de către o funcție de distribuție cumulativă binomială, ce arată că rezultatul clasificării depășește clasificarea aleatorie cu o încredință de 99.5%, chiar și în absența optimizării intervalului ictal. Pentru clasificatorul 2) și 3) creșterea intervalului ictal de analiză la 10 secunde nu îmbunătățește rezultatele. Acest fapt indică că primele 3 sau 5 secunde de activitate ictală conțin în întregime informația relevantă pentru precizarea tipului de criză, și că adăugarea de informație pentru următoarele 5 secunde reprezintă o sursă de „zgomot” pentru clasificator.

Clasificatorul subclinic-clinic a fost testat pe un subset de 20 de pacienți cu 449 de crize și a avut o rată corectă de predicție de  $76.2 \pm 14.5\%$ . Un subset de 12 pacienți cu 115 crize au fost analizați pentru clasificatorul crize focale-generalizate. Media  $\pm$  DS a ratei corecte de predicție a fost  $75 \pm 16.8\%$ . Opt pacienți cu 92 de crize au fost incluși în clasificatorul crize conștiente vs. crize cu alterarea conștienței. Media  $\pm$  DS a ratei corecte de predicție a fost  $71.4 \pm 17.2\%$ .

În concluzie am arătat că predicția rapidă a tipului de criză este posibilă pe baza a câtorva secunde de analiză a descărcării electrografice. Aceste rezultate deschid noi

posibilități pentru avertizarea pacienților precum și pentru intervenții specifice folosind dispozitive implantabile. Aceste date pot fi transferate pe dispozitive conectate într-o platformă ușor de utilizat atât pentru medic cât și pentru pacient.

## Capitolul 11: Concluzii

Deși concluzii individuale au fost expuse și rezumate în fiecare capitol voi încerca ca în acest capitol de încheiere să propun un rezumat global, în care să subliniez legătura dintre toate studiile și rezultatele obținute.

În partea I primul capitol prezintă o perspectivă istorică despre dezvoltarea teoriei grafurilor și cum aceasta a fost progresiv integrată în multiple aspecte ale neuroștiințelor moderne. Creierul poate fi aproximat ca o rețea prezentând noduri (arii corticale, nuclee subcorticali) și legături între noduri (fibre și tracturi axonale). Această rețea are un design specific, și determinat genetic, numit rețea de tip „lume-mică” ce îi conferă o robustețe la leziuni cât și un randament energetic favorabil. În ciuda aceste organizări redundante, unele procese patologice sunt suficient de distructive încât să destabilizeze această arhitectură atacând nodurile cheie (hub-uri) și creând deficite relevante clinic, aici vorbim de apariția bolilor neurologice, neurochirurgicale sau psihiatrice. Capitolul 2 ce reprezintă deasemenea o revizie a literaturii, de această dată mult mai specifică și centrată pe epilepsie, pregătește expunerea corpului experimental al tezei. Aici demonstrăm că patologia epileptică fie de tip generalizat-genetic fie focală-structurală desorganizează și sabotează rețelele fiziologice prin două procese dinamice numite epileptogeneză și ictogeneză. Acestea produc o rețea patologică mai regulată, capabilă de a produce în mod spontan manifestări electrice și comportamentale numite crize.

În partea II capitolul 3 demonstrează că somnul produce o modificare dinamică a acestei rețele măbind puterea conexiunilor și excitabilitatea, în mod posibil pentru integrarea și memorizarea experiențelor din timpul veghii. Rețeaua epileptică prezintă o diminuare a acestei modulări, factor ce poate contribui la deficitele cognitive și în special mnezice raportate de acești pacienți. Capitolul 4 demonstrează că funcțiile elementare și asociative pot fi cartografiate prin stimulări cerebrale iar efectuarea lor depinde atât de integritatea structurală a cortexului efector cât și de reglarea lui calibrată de către conexiunile aferente și eferente.

În partea a III care se ocupă mai mult de rețele patologice epileptice, capitolul 5 demonstrează că displaziile corticale focale formează rețele patologice ce includ structuri limbice sau arii de limbaj dar și cortex patologic conex (hipocamp gliotic, malformații vasculare). Aceste rețele pot fi în întregime deconectate prin chirurgia epilepsiei ceea ce permite vindecarea crizelor cu un deficit cognitiv suplimentar minim. Capitolul 6 propune pentru prima dată o matrice de conectivitate efectivă derivată din electrofiziologie între rețele funcționale de repaus care reprezintă organizarea modulară fundamentală a scoarței cerebrale.

Partea a IV-a explorează conceptul clinico-teoretic propus de această teză, cel al „epileptomului” definit ca și conexiunile efective ale zonei de debut al crizei. Capitolul 7 demonstrează variabilitatea și eterogenicitatea lui în diferite epilepsii focale precum și rolul său în explorarea rezistenței rețelei patologice la o disconecție chirurgicală și deci la riscul de recidivă a crizelor la pacienții operați. Am demonstrat că un număr important de aferențe patologice la zona de debut ictal sunt un factor de prognostic negativ. Capitolul 8 demonstrează că această rețea nu este statică ci modulabilă de fenomene fiziologice, patologice sau intervenții medicamentoase.

În final ultimele două capitole demonstrează că pierderea conștienței și generalizarea secundară pot fi înțelese și prezise prin studierea conectivității cu nodurile cheie ale rețelei precum și prin analiza caracteristicilor descărcării electrice. Aceasta reflectă încă din primele secunde modul, distanța și viteza de propagare în rețea și deci amploarea și consecințele comportamentale ale crizei. Sperăm ca această lucrare să studieze o serie de aplicații și utilizări interesante ale conectivității cerebrale cortico-corticale și să deschidă noi direcții de cercetare în acest domeniu tânăr și în plină expansiune.

## 12. Referințe selecționate

- Arbune, A. A., Popa, I., Mindruta, I., Beniczky, S., Donos, C., Daneasa, A., Măliia, M. D., Băjenaru, O. A., Ciurea, J., & Barborica, A. (2020). Sleep modulates effective connectivity: A study using intracranial stimulation and recording. *Clinical Neurophysiology*, *131*(2), 529–541. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.09.010>
- Bartolomei, F., Bettus, G., Stam, C. J., & Guye, M. (2013). Interictal network properties in mesial temporal lobe epilepsy: A graph theoretical study from intracerebral recordings. *Clinical Neurophysiology*, *124*(12), 2345–2353. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.06.003>
- Besson, P., Dinkelacker, V., Valabregue, R., Thivard, L., Leclerc, X., Baulac, M., Sammler, D., Colliot, O., Lehericy, S., Samson, S., & Dupont, S. (2014). Structural connectivity differences in left and right temporal lobe epilepsy. *NeuroImage*, *100*, 135–144. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.04.071>
- Bettus, G., Ranjeva, J.-P. P., Wendling, F., Benar, C. G., Confort-Gouny, S., Regis, J., Chauvel, P., Cozzone, P. J., Lemieux, L., Bartolomei, F., Guye, M., Bénar, C. G., Confort-Gouny, S., Régis, J., Chauvel, P., Cozzone, P. J., Lemieux, L., Bartolomei, F., & Guye, M. (2011). Interictal functional connectivity of human epileptic networks assessed by intracerebral EEG and BOLD signal fluctuations. *PLoS ONE*, *6*(5), e20071. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020071>
- Blumenfeld, H., & Meador, K. J. (2014). Consciousness as a useful concept in epilepsy classification. *Epilepsia*, *55*(8), 1145–1150. <https://doi.org/10.1111/epi.12588>
- Bragin, A. (2016). Pathological electrographic changes after experimental traumatic brain injury. *Epilepsia*, in press. <https://doi.org/10.1111/epi.13359>
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. (1989). Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes. *Epilepsia*, *30*(4), 389–399. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1989.tb05316.x>
- D, D., Rousset, S., Azoulay, D., Kalck, C., & Moreaud, O. (1999). Elaboration et étanollage d'une batterie de denomination de visages de personnages celebres. *Revue de Neuropsychologie*, 430–431.
- David, O., Woźniak, A., Minotti, L., & Kahane, P. (2008). Preictal short-term plasticity induced by intracerebral 1 Hz stimulation. *NeuroImage*, *39*(4), 1633–1646. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.11.005>
- Donos, C., Maliia, M. D., Dümpelmann, M., & Schulze-Bonhage, A. (2018). Seizure onset predicts its type. *Epilepsia*, *59*(3). <https://doi.org/10.1111/epi.13997>
- Donos, Cristian, Dümpelmann, M., & Schulze-Bonhage, A. (2015). Early Seizure Detection Algorithm Based on Intracranial EEG and Random Forest Classification. *International Journal of Neural Systems*, *25*(5), 1550023. <https://doi.org/10.1142/S0129065715500239>
- Enatsu, R., Piao, Z., O'Connor, T., Horning, K., Mosher, J., Burgess, R., Bingaman, W., & Nair, D. (2012). Cortical excitability varies upon ictal onset patterns in neocortical epilepsy: A cortico-cortical evoked potential study. *Clinical Neurophysiology*, *123*(2), 252–260. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.06.030>
- Englot, D. J., Hinkley, L. B., Kort, N. S., Imber, B. S., Mizuiri, D., Honma, S. M., Findlay, A. M., Garrett, C., Cheung, P. L., Mantle, M., Tarapore, P. E., Knowlton, R. C., Chang, E. F., Kirsch, H. E., & Nagarajan, S. S. (2015). Global and regional functional connectivity maps of neural oscillations in focal epilepsy. *Brain : A Journal of Neurology*, *138*(Pt 8), 2249–2262. <https://doi.org/10.1093/brain/awv130>



- Fisher, R. S., Cross, J. H., French, J. A., Higurashi, N., Hirsch, E., Jansen, F. E., Lagae, L., Moshé, S. L., Peltola, J., Roulet Perez, E., Scheffer, I. E., & Zuberi, S. M. (2017). Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, *58*(4), 522–530. <https://doi.org/10.1111/epi.13670>
- Freeman, L. C. (1978). Centrality in social networks conceptual clarification. *Social Networks*, *1*(3), 215–239. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0378-8733\(78\)90021-7](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0378-8733(78)90021-7)
- Grobelny, B. T., London, D., Hill, T. C., North, E., Dugan, P., & Doyle, W. K. (2018). Betweenness centrality of intracranial electroencephalography networks and surgical epilepsy outcome. *Clinical Neurophysiology*, *129*(9), 1804–1812. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.02.135>
- Haneef, Z., Lenartowicz, A., Yeh, H. J., Levin, H. S., Engel, J., & Stern, J. M. (2014). Functional connectivity of hippocampal networks in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, *55*(1), 137–145. <https://doi.org/10.1111/epi.12476>
- Hebbink, J., Meijer, H., Huiskamp, G., van Gils, S., & Leijten, F. (2017). Phenomenological network models: Lessons for epilepsy surgery. *Epilepsia*, *58*(10), e147–e151. <https://doi.org/10.1111/epi.13861>
- Ihle, M., Feldwisch-Drentrup, H., Teixeira, C. A., Witon, A., Schelter, B., Timmer, J., & Schulze-Bonhage, A. (2012). EPILEPSIAE - a European epilepsy database. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, *106*(3), 127–138. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2010.08.011>
- Kanner, A. M. (2008). Depression in epilepsy: a complex relation with unexpected consequences. *Current Opinion in Neurology*, *21*(2), 190–194. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e3282f4e978>
- Keller, C. J., Honey, C. J., Me, P., Entz, L., Ulbert, I., & Mehta, A. D. (2014). Mapping human brain networks with cortico-cortical evoked potentials. *Philosophical Transactions of the Royal Society*, *369*.
- Klatt, J., Feldwisch-Drentrup, H., Ihle, M., Navarro, V., Neufang, M., Teixeira, C., Adam, C., Valderrama, M., Alvarado-Rojas, C., Witon, A., Le Van Quyen, M., Sales, F., Dourado, A., Timmer, J., Schulze-Bonhage, A., & Schelter, B. (2012). The EPILEPSIAE database: an extensive electroencephalography database of epilepsy patients. *Epilepsia*, *53*(9), 1669–1676. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03564.x>
- Leitgeb, E. P., Šterk, M., Petrijan, T., Gradišnik, P., & Gosak, M. (2020). The brain as a complex network: assessment of EEG-based functional connectivity patterns in patients with childhood absence epilepsy. *Epileptic Disorders : International Epilepsy Journal with Videotape*, *22*(5), 519–530. <https://doi.org/10.1684/epd.2020.1203>
- Măliia, M.-D., Donos, C., Barborica, A., Popa, I., Ciurea, J., Cinatti, S., & Mîndruță, I. (2018). Functional mapping and effective connectivity of the human operculum. *Cortex*, *109*, 303–321. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cortex.2018.08.024>
- Maliia, M.D., Donos, C., Barborica, A., Oane, I., Ciurea J., Craciun L., & Mindruta I. (2015). Seizure onset zone functional connectome as revealed by single pulse electrical stimulation in stereoencephalographic studies. *International Epilepsy Congress*, *56* (3):161.
- Maliia, M.D., Trebon, P., Haegelen C., Biraben, A., & Nica, A. (2019). Cognitive and Surgical Outcome of Temporal Focal Cortical Dysplasia in Adults. *AES Meeting*. <https://cms.aesnet.org/abstractslisting/cognitive-and-surgical-outcome-of-temporal->

focal-cortical-dysplasia-in-adults

- Maliia, M D, Donos, C., Barborica, A., Popa, I., Ciurea, J., & Mindruta, I. (2016). Introducing the epileptome: Dynamic seizure onset zone connectome as revealed by single pulse electrical stimulation in stereoelectroencephalography. *Clinical Neurophysiology*, *127*(3), e42. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.11.133>
- Maliia, Mihai Dragos, Donos, C., Barborica, A., Mindruta, I., Popa, I., Ene, M., & Beniczky, S. (2017). O154 Deactivation of default mode network in focal epilepsy, inferred by single pulse electrical stimulation. *Clinical Neurophysiology*, *128*(9), e228. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.07.165>
- Maslov, S., & Sneppen, K. (2002). Specificity and stability in topology of protein networks. *Science (New York, N.Y.)*, *296*(5569), 910–913. <https://doi.org/10.1126/science.1065103>
- Meier, R., Dittrich, H., Schulze-Bonhage, A., & Aertsen, A. (2008). Detecting epileptic seizures in long-term human EEG: a new approach to automatic online and real-time detection and classification of polymorphic seizure patterns. *Journal of Clinical Neurophysiology : Official Publication of the American Electroencephalographic Society*, *25*(3), 119–131. <https://doi.org/10.1097/WNP.0b013e3181775993>
- Moeller, F., LeVan, P., Muhle, H., Stephani, U., Dubeau, F., Siniatchkin, M., & Gotman, J. (2010). Absence seizures: individual patterns revealed by EEG-fMRI. *Epilepsia*, *51*(10), 2000–2010. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02698.x>
- Pegg, E. J., Taylor, J. R., Keller, S. S., & Mohanraj, R. (2020). Interictal structural and functional connectivity in idiopathic generalized epilepsy: A systematic review of graph theoretical studies. *Epilepsy & Behavior : E&B*, *106*, 107013. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107013>
- Popa, I., Barborica, A., Scholly, J., Donos, C., Bartolomei, F., Lagarde, S., Hirsch, E., Valenti-Hirsch, M.-P., Maliia, M. D., Arbune, A. A., Daneasa, A., Ciurea, J., Bajenaru, O.-A., & Mindruta, I. (2019). Illusory own body perceptions mapped in the cingulate cortex—An intracranial stimulation study. *Human Brain Mapping*, *40*(9), 2813–2826. <https://doi.org/10.1002/hbm.24563>
- Pototskiy, E., Dellinger, J. R., Bumgarner, S., Patel, J., Sherrerd-Smith, W., & Musto, A. E. (2021). Brain injuries can set up an epileptogenic neuronal network. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *129*, 351–366. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.08.003>
- Ramírez, J., Górriz, J. M., Segovia, F., Chaves, R., Salas-Gonzalez, D., López, M., Alvarez, I., & Padilla, P. (2010). Computer aided diagnosis system for the Alzheimer's disease based on partial least squares and random forest SPECT image classification. *Neuroscience Letters*, *472*(2), 99–103. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.01.056>
- Reuber, M., Andersen, B., Elger, C. E., & Helmstaedter, C. (2004). Depression and anxiety before and after temporal lobe epilepsy surgery. *Seizure*, *13*(2), 129–135. [https://doi.org/10.1016/s1059-1311\(03\)00073-6](https://doi.org/10.1016/s1059-1311(03)00073-6)
- Rubinov, M., & Sporns, O. (2010). Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations. *NeuroImage*, *52*(3), 1059–1069. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.10.003>
- Schindler, K., Wiest, R., Kollar, M., & Donati, F. (2001). Using simulated neuronal cell models for detection of epileptic seizures in foramen ovale and scalp EEG. *Clinical Neurophysiology*, *112*(6), 1006–1017. <https://doi.org/10.1016/S1388->

- Shoeb, A., & Guttag, J. (2010). Application of machine learning to epileptic seizure detection. *ICML 2010 - Proceedings, 27th International Conference on Machine Learning*, 975–982. <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-77956515363&partnerID=tZOtx3y1>
- Sporns, O., Tononi, G., & Kötter, R. (2005). The Human Connectome: A Structural Description of the Human Brain. *PLoS Computational Biology*, 1(4), e42. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.0010042>
- Stam, C. J. (2014). Modern network science of neurological disorders. *Nature Reviews. Neuroscience*, 15(10), 683–695. <https://doi.org/10.1038/nrn3801>
- Takahashi, M., Fujii, M., Shibata, M., Yagi, N., & Satoh, S. (2012). Automatic Pitch Type Recognition System from Single-View Video Sequences of Baseball Broadcast Videos. In S.-C. Chen & M.-L. Shyu (Eds.), *Methods and Innovations for Multimedia Database Content Management* (pp. 119–142). IGI Global. <https://doi.org/10.4018/978-1-4666-1791-9.ch008>
- van Diessen, E., Zweiphenning, W. J. E. M., Jansen, F. E., Stam, C. J., Braun, K. P. J., & Otte, W. M. (2014). Brain Network Organization in Focal Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS One*, 9(12), e114606. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114606>
- Wendling, F., Bartolomei, F., Bellanger, J. J., & Chauvel, P. (2001). Identification de réseaux épileptogènes par modélisation et analyse non linéaire des signaux SEEG [Identification of epileptogenic networks from modeling and nonlinear analysis of SEEG signals]. *Neurophysiologie clinique = Clinical neurophysiology*, 31(3), 139–151. [https://doi.org/10.1016/s0987-7053\(01\)00255-6](https://doi.org/10.1016/s0987-7053(01)00255-6)
- Wilson, S. J., Baxendale, S., Barr, W., Hamed, S., Langfitt, J., Samson, S., Watanabe, M., Baker, G. A., Helmstaedter, C., Hermann, B. P., & Smith, M.-L. (2015). Indications and expectations for neuropsychological assessment in routine epilepsy care: Report of the ILAE Neuropsychology Task Force, Diagnostic Methods Commission, 2013-2017. *Epilepsia*, 56(5), 674–681. <https://doi.org/10.1111/epi.12962>
- Yaffe, R. B., Borger, P., Megevand, P., Groppe, D. M., Kramer, M. A., Chu, C. J., Santaniello, S., Meisel, C., Mehta, A. D., & Sarma, S. V. (2015). Physiology of functional and effective networks in epilepsy. *Clinical Neurophysiology*, 126(2), 227–236. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.09.009>



## 13. Publicații și contribuții cheie

### 13.1 Articole publicate în jurnale (în timpul perioadei de doctorat)

#### 13.1.1 Jurnale indexate ISI

2018

1) Măliia MD, Donos C, Barborica A, Popa I, Ciurea J, Cinatti S, Mîndruță I. Functional mapping and effective connectivity of the human operculum. *Cortex*. 2018 Dec;109:303-321. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2018.08.024>. Epub 2018 Sep 10. Acknowledgements: Romanian UEFISCDI research grants PN-III-P4-ID-PCE-2016-0588, COFUNDFLAGERA II-SCALES and COFUND-FLAGERA II-CAUSALTOMICS. (IF= 4.0, AIS=1.6)

2) Donos C, Maliia MD, Dumpelmann M, Schulze-Bonhage A. Seizure onset predicts its type. *Epilepsia*. 2018;00:1–11. <https://doi.org/10.1111/epi.13997> Acknowledgements: European Academy of Neurology (EAN) Department to Department Cooperation grant (IF= 5.7, AIS=1.4)

2019

3) Popa I, Barborica A, Scholly J, Donos C, Bartolomei F, Lagarde S, Hirsch E, Valenti-Hirsch, M-P, Maliia MD, Arbune A, Daneasa A, Ciurea J, Bajenaru O, Mindruta I. Illusory own body perceptions mapped in the cingulate cortex—An intracranial stimulation study *Hum Brain Mapp*. 2019;1–14. <https://doi.org/10.1002/hbm.24563> Acknowledgements: Romanian UEFISCDI research grants PN-III-P4-ID-PCE-2016-0588, PN-III-P1-1.1-TE-2016-0706 and European Union COFUND-FLAGERA II-SCALES and COFUNDFLAGERA II-CAUSALTOMICS. (IF= 5.3, AIS=2.1)

2020

4) Oane, I., Barborica, A., Chetan, F., Donos, C., Maliia, M. D., Arbune, A. A., Daneasa, A., Pistol, C., Nica, A. E., Bajenaru, O. A., & Mindruta, I. (2020). Cingulate cortex function and multi-modal connectivity mapped using intracranial stimulation. *NeuroImage*, 220, 117059. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117059> (IF= 7, AIS=2.3)

5) Arbune, A. A., Popa, I., Mindruta, I., Beniczky, S., Donos, C., Daneasa, A., Măliia, MD. D., Băjenaru, O. A., Ciurea, J., & Barborica, A. (2020). Sleep modulates effective

connectivity: A study using intracranial stimulation and recording. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 131(2), 529–541. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.09.010> (IF= 3.6 , AIS=1.1)

## 2021

6) Maliia, M.D., Kahane, P., Nica, A., Mindruta, I., Castana, L., Cardinale, F., & Francione, S. (2021). SEEG re-exploration in a patient with complex frontal epilepsy with rapid perisylvian propagation and mixed "startle - reflex" seizures. *Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape*, 23(1), 180–190. <https://doi.org/10.1684/epd.2021.1246> (IF= 2.1 , AIS=0.3)

### **13.1.2 Journale neindexate ISI**

2021

7) Chouteau R., Nica A., Maliia M.D., Biraben A. (2021) La chirurgie de l'épilepsie, *Pratique Neurologique - FMC*, 2021, ISSN 1878-7762, <https://doi.org/10.1016/j.praneu.2021.01.001>. (IF= 0.1, AIS=NA)

**TOTAL: IF: 27.8      AIS: 8.8**

## **13.2      Prezentări la conferințe**

### **13.2.1 Conferințe internaționale**

#### **Invitate ca prezentare orală**

2017

- 1) Autor principal al studiului :“Deactivation of default mode network in focal epilepsy, inferred by single pulse electrical stimulation”
- 2) Coautor al studiului: “Mapping the function and connectivity of the cingulate gyrus using stereo-encephalography (SEEG)”
- 3) Coautor al studiului: “Added value of EEG signal analysis in presurgical evaluation for drug-resistant epilepsy”
- 4) Coautor al studiului: “Epileptogenicity biomarkers and effective connectivity in stereo-EEG”

Prezentare orală la al 16-lea Congres European de Electrofizologie Clinică al IFCN (ECCN), Budapesta, Ungaria, August 2017 al sesiunilor: “Conectivitate funcțională”, “Analiza de semnal EEG avansată în practica clinică” iar abstractele au fost publicate în Clinical Neurophysiology 128(9):e229 - September 2017.

Primele două prezentări au primit maximul de puncte în competiția pentru cel mai bun tânăr prezentator, din partea Comitetului Internațional de Organizare al ECCN 2017 al Congresului de la Budapesta.

2018

- 5) Coautor al studiului: “Cingulate cortex involvement in frontal lobe epilepsy - exploration using Stereo-encephalography (SEEG)”

Invitat ca Prezentare Orală Rapidă la al 23-lea Congres al ESSFN, Edinburgh, UK în Septembrie 2018

**Invitat ca prezentare poster:**

2017

- 1) Autor principal al studiului : “Ictal asystole with bitemporal – biinsular exploration in SEEG studies: case report”
- 2) Coautor al studiului: “Modulating the intracranial high-frequency stimulation waveform in conjunction with nonlinear tissue response allows recovering the physiological responses during stimulation.”
- 3) Coautor al studiului: “Cortico-Cortical Evoked Potentials Reveal Abnormal Effective Connectivity Patterns of Temporal Lobe Structures”

Invitat la Conferința anuală a Societății Americane de Epilepsie, la Washington D.C., S.U.A., în Decembrie 2017

- 4) Coautor al studiului: “Seizure onset zone connectivity during wakefulness and sleep studied through single pulse electrical stimulation during SEEG recordings”

Invitat la al 32-lea Congres Internațional de Epilepsie, în Barcelona, Spania în Septembrie 2017. Abstractele au fost publicate într-un supliment al Epilepsia.

- 5) Coautor al studiului: “Insula connectivity during wakefulness and sleep studied through single pulse electrical stimulation during SEEG recordings”

Invitat la al 16-lea Congres European de Electrofizologie Clinică al IFCN (ECCN), Budapesta, Ungaria, August 2017. Abstractele au fost publicate în Clinical Neurophysiology 128(9):e229 – în Septembrie 2017.

2018

- 6) Autor principal al studiului : “Resting State Networks Deactivation in Focal Epilepsy”.
- 7) Coautor al studiului: “Resting state connectivity changes of normal brain structures due to AED modulation: an SEEG study.”
- 8) Coautor al studiului: “Lobar connectivity during wakefulness and sleep studied through single pulse electrical stimulation in patients with focal epilepsy”

Invitat la Conferința anuală a Societății Americane de Epilepsie, la New Orleans., S.U.A., în Decembrie 2018

2019

- 9) Coautor al studiului: “A Bayesian framework for structural-effective connectivity inferred from probabilistic tractography and intracranial electrical stimulation invitat la al 33-lea Congres Internațional de Epilepsie, în Bangkok, Tailanda, în Iunie 2019
- 10) Coautor al studiului: „Neurophysiological Signatures for Imitation-Induced Social Buffering of Stress” invitat la Întâlnire Anuală de Cartografiere a Creierului Uman (OHBM) în Rome, Italia, Iunie 2019
- 11) Autor principal al studiului : “Cognitive and surgical outcome of epilepsy surgery for temporal focal cortical dysplasia in adults” invitat la Conferința anuală a Societății Americane de Epilepsie, la Baltimore, S.U.A., în Decembrie 2019

### **13.2.2 Conferințe naționale**

#### **Invitate ca prezentare orală**

2017

- 1) Autor principal al studiului: „Could seizure onset patterns predict global seizure dynamics?”

Invitat la a 8-a Școala de Vară ASNER , Eforie Nord, România, Iulie 2017

- 2) Autor principal al prezentării: „Biophysical aspects in EEG signal analysis: polarity, montages, sampling, amplitude and frequency.”

Invitat la a 9-a Conferința Națională ASNER, Căciulata, România, Octombrie 2017



2018

- 3) Autor principal al studiului: „Lingual epilepsia partialis continua: intracerebral exploration and surgical management.

Invitat la al 16-lea Congres al Societății Române de Neurologie, București, România, Mai 2018

- 4) Coautor al prezentării: „Status epilepticus nonconvulsivant intr-un caz de encefalita limbica”

Invitat la a 9-a Scoala de Vară ASNER , Eforie Nord, România, Iulie 2018

- 5) Autor principal al prezentării: „Electroclinical correlations”

- 6) Autor principal al prezentării: „Insular epilepsies”;

Invitat la a 10-a Conferința Natională ASNER, București, România, Octombrie 2018