

## **FIZIOLOGIA ȘI SANOCREATOLOGIA**

### **DEREGLAREA MEMORIEI ȘI EEG-TRIDIMENSIONALĂ LA COPII CU TUMORI CEREBELARE**

**Victor Lacusta, Anatolii Litovcenco**

*Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie al Academiei de Științe a Moldovei*

#### **Introducere**

Odată cu apariția metodei de înregistrare a biopotențialelor cerebrale (electroencefalografia - EEG) se miza pe posibilitățile mari ale ei pentru localizarea structurilor afectate, în special în procese expansive cerebrale și pentru elucidarea mecanismelor neurofiziologice ale funcțiilor psihoemoționale și cognitive. Studiile de mai mulți ani au evidențiat că elementele grafice fiziologice și patologice ale EEG au o geneză complexă și reflectă atât activitatea cortexului cerebral, cât și activitatea unor structuri subcorticale și trunchiulare. S-a stabilit că cortexul cerebral este preponderent o zonă de proiecție a fenomenelor electrice decât o zonă de generare a lor [11]. Situația

a început să se schimbe esențial odată cu apariția EEG computerizate și metodei care permite localizarea tridimensională a surselor echivalente de generare a activității bioelectrice a creierului (EEG-tridimensională). În neurofiziologie s-a introdus noțiunea de dipol, care reprezintă sursa semnalului electric, cu încărcătură pozitivă și negativă. În funcție de orientarea dipolului în fiecare moment pe suprafața scalpului se proiectează potențialele în formă de „hartă”. Prezența vectorului de orientare a dipolului oferă posibilitatea de a stabili localizarea lui în sistemul tridimensional de coordonate [19].

Metodele EEG-tridimensionale se aplică cu succes în studierea mecanismelor neurofiziologice ale funcțiilor cognitive. În studii experimentale a fost demonstrat că diferite structuri cerebelare au funcții diferențiate în mecanismele memoriei. Extirparea la animale a *lob. simplex, tuber vermis, pyramis, folia* a produs dereglări grave ale memoriei auditive și vizuale de scurtă durată, fără a influența memoria la acțiunea stimulilor vestibulari și vestibulo-kinestetici [17]. În alte experiențe s-a demonstrat că extirparea zonelor vestibulare cerebelare (*lingula, uvula, nodulus, flocculus*) conducea la dereglarea memoriei vestibulare și vestibulo-kinetice, fără modificări esențiale ale memoriei auditive și vizuale [20].

La copii cu tumori cerebelare dereglări ale memoriei *depistate clinic* au fost evidențiate în 2,7% cazuri la bolnavii cu astrocitom (din numărul total de 259 de pacienți) și în 3,9% cazuri la copii cu meduloblastom (din numărul total de 103 pacienți) [16]. La copii cu procese tumorale cerebelare dereglări ale memoriei verbale au fost depistate și în perioada postoperatorie în 8% cazuri [1]. Însă în baza *diagnosticului neuropsihologic* la copii cu tumori cerebelare au fost depistate dereglări ale memoriei de lucru în 81% cazuri [7]. Dereglarea memoriei de lucru în afectarea tumorală a emisferelor cerebelare a fost depistată de către mai mulți autori [2; 12; 14; 15].

Scopul studiului constă în evidențierea particularităților neuropsihologice ale memoriei în corelare cu indicii EEG-tridimensionale la copii cu tumori cerebelare.

### **Material și metode de cercetare**

Au fost investigați 36 copii cu tumori cerebelare cu vârsta de la 6 până la 14 ani (afectarea emisferei cerebelare drepte – 10 copii; afectarea emisferei cerebelare stângi – 15 copii; afectarea vermisului – 11 copii). Pacienții au fost investigați aplicând testul Luria (memoria audioverbală de lucru) și Benton (memoria visual-spațială).

EEG-tridimensională se înregistrează cu ajutorul electroencefalografului „Neuron-spectr 3” (19 canale) al firmei „Neurosoft”. A fost aplicat programul *Brain localization system*, care include analiza dipolilor în următoarele secțiuni cerebrale: V, VI și VII – proiecțiile cerebelului; VI și VII – proiecțiile structurilor trunchiului cerebral; IV, V, VI și VII – proiecțiile sistemului limbic; III, IV și V – proiecțiile structurilor subcorticale; III, IV și V – proiecțiile corpului calos; I – VIII – proiecțiile cortexului cerebral. Intensitatea dipolilor a fost evidențiată în condiții de selectare a celor mai informative 5% din numărul total al dipolilor. De menționat că creșterea intensității dipolilor reflectă numai o modificare a activității bioelectrice în structurile studiate ale sistemului nervos, dar nu permit diferențierea proceselor neuronale de activare sau inhibare. Indicele de intensitate a dipolilor oferă posibilitatea de a aprecia gradul de implicare a unor sau altor structuri cerebelo-cerebrale. Am analizat în sistemul tridimensional densitatea surselor echivalente ale generatorilor biopotențialelor cerebrale în diapazonul 0,5 – 35 Hz .

Au fost examinați 15 copii sănătoși de aceeași vârstă (grupul de control).

### Rezultate și discuții

Analiza memoriei la 36 copii cu procese tumorale cerebelare în baza testării neuropsihologice a evidențiat următoarele date:

Dereglări ale memoriei	n	%
memoria vizuospațială de scurtă durată (test Benton)	16	44,4
memoria vizuospațială recentă (test Benton)	19	52,8
memoria audioverbală de scurtă durată (testul Luria, reproducerea activă)	23	63,9
memoria audioverbală de scurtă durată (testul Luria, reproducerea pasivă)	4	11,1
memoria audioverbală recentă (testul Luria)	27	75,0

Studierea copiilor cu procese expansive cerebelare în dependență de structurile cerebelare lezate a evidențiat unele particularități ale memoriei de lucru audioverbale și vizuo-spațiale (tab. 1, 2).

Memoria audioverbală de lucru (testul Luria) este dereglată mai semnificativ ( $p < 0,001$ ) în afectarea emisferei cerebelare drepte, pe când memoria vizuospațială (reproducerea figurilor geometrice, testul Benton) este dereglată mai profund ( $p < 0,01$ ) la pacienții cu afectarea emisferei cerebelare stângi. Menționăm fenomenul de disociere a funcțiilor de reactualizare (reproducere și recunoaștere) depistat în procesul testării memoriei audioverbale și vizuospațiale.

Reproducerea este afectată, iar recunoașterea este în limitele normei ceea ce demonstrează că funcția de reactualizare este afectată parțial. Analiza vizuală a densității surselor echivalente ale generatorilor biopotențialelor în diapazonul 0,5-35 Hz în sistemul tridimensional la copii cu tumori cerebelare a evidențiat unele particularități în funcție de afectarea vermisului, emisferei cerebelare drepte sau stângi (fig. 1).

La majoritatea bolnavilor cu afectarea vermisului are loc o repartizare spațială a surselor echivalente de generare a biopotențialelor cu predominarea lor în regiunile mediane ale creierului (structurile trunchiular-bazale, medio-bazale, temporale mediale) fără semne importante de asimetrie. În unele cazuri are loc o distribuire difuză a acestor surse în diferite structuri cerebrale, inclusiv a cortexului cerebral.

În afectarea emisferelor cerebelare repartizarea spațială a surselor echivalente de generare a biopotențialelor cuprinde atât structurile cerebrale mediane (medio-bazale), cât și cele convexitale. Se evidențiază asimetria dipolilor cu predominarea surselor generatoare în structurile cerebrale din dreapta (afectarea emisferei cerebelare stângi) sau din stânga (afectarea emisferei cerebelare drepte).

Un alt fenomen care se depistează la majoritatea bolnavilor este modificarea densității dipolilor în regiunea lobilor frontali, cu o tendință de diminuare a densității dipolilor, în afectarea emisferei cerebelare stângi și creșterea densității dipolilor în această regiune la bolnavii cu lezarea emisferei cerebelare drepte.

În afectarea vermisului frecvența de localizare a surselor echivalente de generare a biopotențialelor (a celor mai informative 5% de dipoli din numărul lor total) în ordinea descreșterii este următoarea: cerebel (100%) > trunchi cerebral (72,7%) =

sistem limbic (72,7%) > talamus (63,6%) > structuri cortico-bazale frontale (43,6%) > structuri subcorticale (27,3%). În afectarea emisferelor cerebelare frecvența localizării surselor echivalente de generare a biopotențialelor în ordinea descreșterii se deosebește de afectarea vermisului, și anume: cerebel (100%) > structuri cortico-bazale frontale (72%) > talamus (68,8%) > sistem limbic (48%) > structuri subcorticale (45,5%) > trunchi cerebral (40%).

**Tabelul 1. Indicii memoriei audioverbale de lucru (testul Luria) la copii sănătoși și cu tumori cerebelare în dependență de structurile cerebelare lezate**

№	Grupe investigate	n	Memoria audioverbala (reactualizarea)	
			Reproducerea (baluri)	Recunoașterea (baluri)
1	Afectarea emisferei drepte	10	4,0 ± 0,25	4,7 ± 0,16
2	Afectarea emisferei stângi	15	4,7 ± 0,18	4,6 ± 0,19
3	Afectarea vermisului	11	4,5 ± 0,13	4,6 ± 0,14
4	Sănătoși	15	4,9 ± 0,10	4,9 ± 0,12
1 - 4			p < 0,001	–
2 - 4			–	–
3 - 4			p < 0,05	–
1 - 2			p < 0,05	–

**Tabelul 2. Indicii memoriei vizuospațiale (testul Benton) la copii sănătoși și cu tumori cerebelare în dependență de structurile cerebelare lezate**

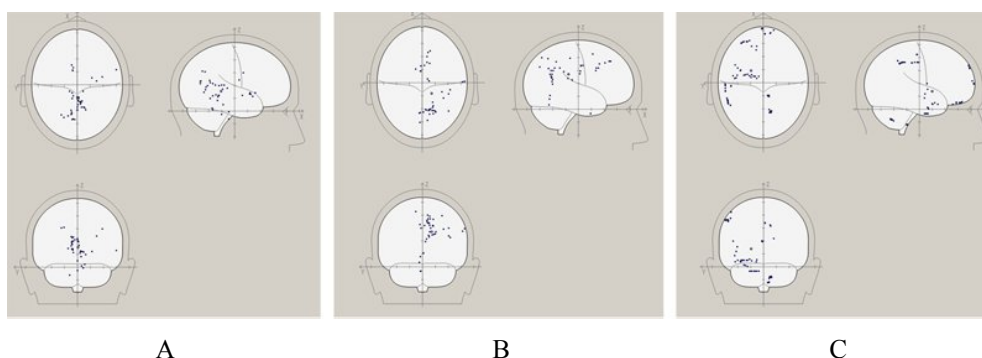
№	Grupe investigate	n	Memoria vizuospațială (reactualizarea)	
			Reproducerea (baluri)	Recunoașterea (baluri)
1	Afectarea emisferei drepte	10	4,7 ± 0,21	4,8 ± 0,13
2	Afectarea emisferei stângi	15	4,3 ± 0,12	4,7 ± 0,15
3	Afectarea vermisului	11	4,7 ± 0,21	4,8 ± 0,11
4	Sănătoși	15	4,8 ± 0,13	4,9 ± 0,14
1 - 4			–	–
2 - 4			p < 0,01	–
3 - 4			–	–
1 - 2			–	–

Aceste rezultate demonstrează că frecvența de implicare a structurilor cerebrale în afectarea vermisului și emisferelor cerebelare are atât puncte comune (talamus), cât și diferențe esențiale: patologia vermisului implică mai frecvent structurile trunchiulare și limbice, iar afectarea emisferelor – structurile cortico-bazale frontale.

Diferența esențială la bolnavii cu afectarea vermisului față de afectarea emisferelor constă în predominarea intensității dipolilor în structurile trunchiului cerebral (vermis – 84,2%; emisfere – 59,3%, p < 0,05) și sistemului limbic (vermis – 76,4%; emisfere

– 41,8%,  $p < 0,05$ ). Una din explicații este existența conexiunilor mai strânse ale vermisului cu structurile trunchiului cerebral și sistemului limbic, toate fiind structuri filogenetic mai „vechi”.

Analiza coeficienților de corelare statistic semnificativi ( $p < 0,05$ ) a intensității dipolilor în diferite structuri cerebrale la copii cu tumori cerebelare a evidențiat că coeficienții de corelație cerebel-talamus sunt aproximativ egali în afectarea vermisului ( $R_{xy} = 0,53$ ) și emisferelor cerebeloase ( $R_{xy} = 0,58$ ), ceea ce confirmă existența conexiunilor neuronale dintre structurile vermieniene și emisferele cerebeloase cu nucleele talamice [21; 6; 13].



**Figura 1. EEG-tridimensională a surselor echivalente de generare a biopotențialelor în diapazonul 0,5-35Hz la copii cu tumori cerebelare (A – afectarea vermisului; B – afectarea emisferei stângi; C – afectarea emisferei drepte).**

La bolnavii cu afectarea vermisului analiza coeficienților de corelare confirmă relațiile funcționale strânse între structurile cerebelare, trunchiul cerebral și sistemul limbic. După cum se știe, influența de bază a cerebelului asupra structurilor limbice se realizează prin intermediul nucleilor fastigiali ai vermisului și neuronilor cortexului cerebelar – celulele Purkinje au o influență inhibitoare asupra hipocampului [9; 10]. Pe de altă parte, neuronii nucleilor cerebelari au acțiuni excitatoare asupra structurilor formației reticulate [22], prin intermediul căreia posibil se realizează conexiunea funcțională principală a cerebelului cu hipocampul.

În afară de aceasta, un rol foarte important ar putea avea conexiunile neuronale monosinaptice, care au fost descoperite între cerebel și hipocamp [17; 21]. Deci, modificările sistemului limbic în afectarea vermisului pot fi explicate atât prin existența conexiunilor monosinaptice directe, cât și a celor polisinaptice, cu includerea structurilor reticulate etc.

În afectarea emisferelor cerebelare cele mai mari valori ale coeficientului de corelare au fost depistate în perechile cerebel-structuri subcorticale ( $R_{xy} = 0,41$ ) și cerebel-structuri cortico-bazale frontale ( $R_{xy} = 0,54$ ).

Coeficientul de corelare mai mare în perechea cerebel-structurile cortico-bazale frontale poate fi explicat atât prin includerea structurilor formației reticulate, nucleelor asociative ale talamusului și conexiunilor cerebelo-talamo-corticocerebrale specifice și nespecifice, cât și prin existența conexiunilor monosinaptice directe între cerebel și cortexul cerebral [17; 21]. Acești autori au demonstrat pe cale experimentală existența

conexiunilor morfo-funcționale monosinaptice „punct cu punct” între structurile cerebelare și cortexul cerebral.

Toate aceste conexiuni oferă cerebelului posibilitatea de a influența în mod real starea funcțională a cortexului cerebral și prin aceasta, în condiții de afectare a emisferelor cerebelare, de a duce la diferite dereglări ale funcțiilor psihoemoționale și cognitive.

Posibil că dereglarea memoriei de scurtă durată depistată la copii cu tumori cerebelare poate fi parțial explicată și prin disfuncția conexiunilor dintre cerebel și sistemul limbic. Această presupunere se bazează pe rezultatele investigațiilor experimentale care au demonstrat că memoria pe termen scurt depinde mai mult de hipocamp, iar memoria de lungă durată depinde preponderent de izocortex, după trecerea prin hipocamp informația ce trebuie memorată este stocată în cortexul asociativ [5].

La bolnavii cu afectarea vermisului sau emisferelor cerebelare apar diferite variante de dereglări ale memoriei, cu predominarea disfuncției într-un sistem sau altul. Analizând gradul de dereglare funcțională a structurilor cerebello-cerebrale (conform frecvenței de localizare a dipolilor și indicelui de intensitate) la bolnavii cu tumori cerebelare se poate presupune aportul relativ al vermisului și emisferelor cerebelare în realizarea mecanismelor memoriei sub aspectul conceptului triadic (tab. 3).

Sistemul de codificare este repartizat la nivelul cortexului și subcortexului, având rolul de codare, structurare, stocare, păstrare. În procesul de codificare în funcție de rezolvarea anumitor sarcini, sunt implicate structurile corespunzătoare cerebrale (zonele sensoriale și motorii primare ale cortexului cerebral, zonele asociative corticale, stria medularis, structurile cerebelare etc).

**Tabelul 3. Gradul relativ de participare a vermisului și emisferelor cerebelare în realizarea mecanismelor memoriei conform sistemului triadic**

Sistemul triadic	Gradul relativ de participare	
	Vermis	Emisfere
Codificare	+	+
Activare	++	+
Supervizare	+	++

*Notă: grad relativ de participare mai mare (++) sau mai mic (+).*

Sistemul de activare este reprezentat prin structurile formației reticulate, nucleeele talamice, sistemul limbic și alte formațiuni, care au conexiuni strânse cu structurile cerebelare – în special sunt bine studiate conexiunile cerebelului cu formația reticulată a punții, sistemul limbic și nucleeele talamice [3; 18; 13]. Aceste conexiuni permit cerebelului să se includă în procesul de reglare a tonusului și excitabilității cortexului cerebral, al cărei nivel optimal este o condiție necesară pentru realizarea proceselor de memorare.

Sistemul de supervizare depinde în mare măsură de cortexul prefrontal și este, de asemenea, influențat de structurile cerebelare. Se presupune existența unui sistem funcțional pentru procesele cognitive [4; 8; 15]: cerebel – structuri subcorticale – cortexul prefrontal. În acest sistem rolul cerebelului constă în realizarea consecutivă și precisă în spațiu și timp a operațiilor cognitive. Investigațiile noastre neuropsihologice și cu aplicarea EEG-tridimensionale au permis să elaborăm ipoteza de implicare

diferențiată a structurilor cerebelare în mecanismele memoriei conform sistemului triadic (implicarea aproximativ egală a vermisului și emisferelor cerebelare în procesul de codificare; predominarea implicării vermisului în procesul de activare și emisferelor cerebelare în procesul de supervizare).

### Concluzii

1. Memoria audioverbală de lucru este dereglată mai mult în afectarea emisferei cerebelare drepte; memoria vizualspațială este dereglată mai profund la copiii cu afectarea emisferei cerebelare stângi.

2. La copii cu tumori cerebelare memoria audioverbală și vizualspațială se caracterizează prin disocierea funcțiilor de reactualizare cu afectarea proceselor de reproducere și păstrarea relativ intactă a recunoașterii.

3. Implicarea structurilor cerebrale (frecvența de localizare a dipolilor și intensitatea lor) în afectarea tumorală a vermisului și emisferelor cerebelare are atât puncte comune (talamus), cât și diferențe esențiale: afectarea vermisului implică mai frecvent structurile trunchiulare și limbice, iar afectarea emisferelor cerebelare – structurile cortico-bazale frontale.

4. În baza investigațiilor neuropsihologice și metodei EEG-tridimensionale a copiilor sănătoși și cu tumori cerebelare se propune ipoteza de implicare diferențiată a structurilor cerebelare în mecanismele memoriei conform sistemului triadic: procesul de codificare implică aproximativ în măsură egală structurile vermisului și emisferelor cerebelare; procesul de activare implică preponderent structurile vermisului, iar procesul de supervizare – structurile emisferelor cerebelare.

### Bibliografia

1. *Aarsen F.K., Van Dongen H.R., Paquier P.F., Van Mourik M., Catsman-Berrevoets C.E.* Long-term sequelae in children after cerebellar astrocytoma surgery // *Neurology*. 2004; 62: 1311-1316.
2. *Baillieux H., De Smet H.J., Dobbeleir A., Paquier P.E., De Deyn P.P., Marien P.* Cognitive and affective disturbances following focal cerebellar damage in adults: a neuropsychological and SPECT study // *Cortex*. 2009; Oct. 1 [Epub. ahead of print].
3. *Baldacara L., Borqio J.G., de Lacerda A.L., Jackowski A.P.* Cerebellum and psychiatric disorders // *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2008; 30(3): 281-289.
4. *Cabeza R., Nyberg L.* Imaging cognition II: an empirical review of 275 PET and fMRI studies // *J. Cognitive. Neurosci.* 2000; 12(1): 1-47.
5. *Dănăilă L., Golu M.* *Tratat de neuropsihologie* // Ed. Medicală. București. 2006; Vol. 1: 649 p. Vol. 2: 654 p.
6. *Flood S., Jansen J.* The cerebellar nuclei of the cat // *Acta. Anatomica*. 1961; 46: 52-72.
7. *Gottwald B., Wilde B., Mihajlovic Z., Mehdorn H.M.* Evidence for distinct cognitive deficits after focal cerebellar lesions // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2004; 75(11): 1524-1531.
8. *Grafman J., Litvan I., Massaquoi S., Stewart M., Sirigu A., Hallett M.* Cognitive planning deficit in patients with cerebellar atrophy // *Neurology*. 1992; 42(8): 1493-1496.
9. *Heath R.G., Dempsey C.W., Fontana C.J., Myers W.A.* Cerebellar stimulation: effects on septal region, hippocampus and amygdala of cats and rats // *Biol. Psychiatry*. 1978; 13: 501-529.
10. *Ito M., Yoshida M.* The origin of cerebellar-induced inhibition of Deiters neurons. I. Monosynaptic inhibition of the inhibitory postsynaptic potentials // *Exp. Brain Res*. 1966; 2: 330-349.

11. *Kavanagh R.N., Darcey T.M., Lehmann D., Fender D.H.* Evaluation of method for three-dimensional localization of electrical sources in the human brain // *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 1978; 25: 421-429.
12. *Levisohn L., Cronin-Golomb A., Schmahmann J.D.* Neuropsychological consequences of cerebellar tumour resection in children: cerebellar cognitive affective syndrome in a pediatric population // *Brain.* 2000; 123: 1041-1050.
13. *Melik-Moussian A.B.* On the peculiarities of cerebello-thalamic connections. In.: *Neuronal mechanisms of integrative action of the cerebellum.* Yerevan. 1979; 40-41.
14. *Schmahmann J.D.* Dysmetria of thought. Clinical consequences of cerebellar dysfunction on cognition and affect // *Trends. Cognit. Sciences.* 1998; 2: 362-370.
15. *Schmahmann J.D., Pandya D.N.* The cerebrocerebellar system. The cerebellum and cognition. // *Int. Rev. Neurobiol.* 1997; 41: 31-60.
16. *Артарян А.А.* Опухоли мозжечка у детей (клиника, диагностика, хирургическое лечение). М., «Медицина». 1979; 173 с.
17. *Бекая Г.Л.* Мозжечковый контроль интегративной деятельности. Дисс. д.б.н. Ереван. 1990.
18. *Бекая Г.Л., Немсадзе Н.Д.* Взаимоотношения мозжечка с лимбической системой. В кн: *Вопросы Нейрофизиологии эмоции и цикла бодрствование-сон.* Тбилиси. 1974; 177-187.
19. *Гнездицкий В.В.* Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография. М. 2004; 624 с.
20. *Сукнидзе У.Т., Бекая Г.Л.* Влияние раздражения фастигиального ядра на условно-рефлекторную деятельность и отсроченные реакции // *Сообщ. АН ГССР.* 1974; 73:173-176.
21. *Фанарджян В.В.* О нейронной организации систем мозжечка. Л. «Наука». 1975.
22. *Экклс Дж.* Тормозные пути центральной нервной системы. М.: Мир, 1971; 168 с.

## **MANIFESTĂRILE CLINICE ALE DIABETULUI EXPERIMENTAL LA ȘOBOLANII ALBI DE LABORATOR PE FONDUL ADMINISTRĂRII SPIRULINEI CRESCUTE PE APE REZIDUALE**

**Iurie Bacalov, Sergiu Dobrojan**

*Universitatea de Stat din Moldova*

### **Introducere**

Actualmente, diabetul zaharat a devenit o problemă de Sănătate Publică atât în țările dezvoltate, cât și în curs de dezvoltare, evidențiindu-se ca o maladie „în ofensivă planetară” [11].

Creșterea mortalității populației cauzată de diabetul zaharat este însoțită de o schimbare în evoluția clinică a bolii. Dacă printr-un tratament corespunzător se evită complicațiile cronice ale diabetului, aspectul general al pacientului este normal, iar starea funcțională a diferitor sisteme îi permite o activitate cotidiană perfectă. Evoluția clinică de mai departe depinde de secreția restantă a insulinei. În cazul în care se înregistrează