

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

Funcțiile și conectivitatea cortexului cingulat uman  
Rezumatul Tezei de Doctorat

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. BĂJENARU OVIDIU ALEXANDRU

Student-Doctorand:

IRINA POPA căs. OANE

ANUL

2019

## Cuprins

<b>Introducerea</b> .....	3
1. Anatomia și histologia cortexului cingulat uman .....	4
2. Funcțiile și conectivitatea cortexului cingulat .....	5
2.1. Funcțiile și conectivitatea cortexului cingulat anterior .....	5
2.2. Funcțiile și conectivitatea cortexului cingulat mijlociu .....	6
2.3. Funcțiile și conectivitatea cortexului cingulat posterior .....	8
3. Metode de studiu al conectivității cerebrale .....	8
3.1. Modalități de evaluare a conectivității cerebrale.....	8
3.2. Metode de reprezentare a diferitelor tipuri de conectivitate cerebrală.....	9
4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	9
5. Metodologia generală a cercetării .....	9
5.1. Plasarea electrozilor intracerebrali .....	9
5.2. Înregistrarea electrofiziologică a activității intracerebrale .....	10
5.3. Procedura de stimulare electrică cerebrală directă.....	10
<b>6. Contribuții personale privind efectele clinice obținute la stimularea electrică a cortexului cingulat uman și conectivitatea multimodală aferentă</b> .....	11
6.1. Introducere .....	11
6.2. Pacienți și metode.....	12
6.3. Rezultate.....	13
6.4. Discuții .....	13
7. Contribuții personale privind implicarea cortexului cingulat în reprezentarea corticală a corpului uman .....	15
7.1. Introducere .....	15
7.2. Pacienți și metode.....	15
7.3. Rezultate.....	16
7.4. Discuții .....	18
8. Concluzii și contribuții personale .....	18
Bibliografia.....	20
Anexe.....	25

## Introducerea

Studiul funcțiilor cerebrale evoluează în ultimul timp de la conceptul că o structură este responsabilă pentru generarea unei funcții spre teoria că există tipare specifice de conectivitate activate sincron care generează funcțiile cerebrale specifice omului. Cognația așadar, este cel mai probabil, rezultatul interacțiunii complexe dintre zone cerebrale răspândite. Pentru a examina interacțiunile lobare sau interlobare au fost cel mai adesea utilizate metode non-invazive de neuroimagică cerebrală, funcțională precum tomografie prin emisia de pozitron (PET-CT) sau imagistica funcțională cerebrală prin rezonanță magnetică (fMRI) care au urmărit modificările tiparelor de conectivitate din diferite zone ale creierului în timp ce subiecții efectuau exerciții cognitive precis constuite. Totuși, studiul rețelelor corticale prin imagistică cerebrală este limitat de constrângerile temporale precum și de imposibilitatea determinării relației cauzale (conectivitatea efectivă) între regiunile activate. În ultimii ani, studiul creierului și în special determinarea modelelor de conectivitate ale rețelelor cerebrale este unul dintre cele mai interesante subiecte în cercetarea neuroștiințelor cognitive.

Cortexul cingulat este o regiune cerebrală ce aparține circuitului limbic, situată la nivelul feței meziale fronto-parietale unde înconjoară corpul calos. Această regiune este acoperită de emisferile cerebrale iar din cauza locației profunde a fost puțin accesibilă studiului electrofiziologic direct la subiecți umani. Metodele invazive au fost inițial utilizate în contextul studiului pe subiecți non-umani însă concomitent cu evoluția tehnologică, metodele non-invazive în special cele bazate pe imagistica cerebrală prin rezonanță magnetică (funcțională sau structurală) au permis identificarea rolului cortexului cingulat în diverse funcții cognitive. Cortexul cingulat uman poate fi împărțit în patru mari regiuni care sunt organizate diferit anatomo-funcțional. Regiunea anterioară – cortexul cingulat anterior (ACC), este implicată în procesarea emoțiilor, a semnalelor interoceptive modulând răspunsul emoțional și vegetativ în special prin inhibarea activității nucleului amigdalian (Etkin et al. 2011). Regiune pregenguală a ACC joacă un rol important în interacțiunea socială în special în procesele ce implică teoria minții (ToM) prin conexiunile pe care le are cu cortexul insular anterior și temporal bilateral (Frith and Gallagher 2003). Regiunea anterioară a cortexului cingulat mijlociu – aMCC este zona unde procesele cognitive sunt integrate cu informația emoțională (Tolomeo et al. 2016b). Totodată este locul de monitorizare a conflictelor dintre stimuli concomitenți însă incompatibili (Botvinick et al. 2001). Această regiune cuprinde și zona cingulată rostrală

responsabilă de acte motorii complexe care împreună cu conexiunile pe care are cu cortexul prefrontal lateral și ariile motorii asociative asigură funcția de evaluare, decizie și comportament motor (Botvinick et al. 2004). Partea posterioară a MCC este implicat în activitate motorie simplă și în limbaj și prezintă conexiuni strânse cu rețeaua motorie și premotorie (Amiez and Petrides 2014). Nu în ultimul rând, regiunea cingulată posterioară – PCC și RSC au un rol important în procesarea vizuospațială, a monitorizării sinelui și în memorie prin conexiunile pe care le are pMCC, cortex parietal mezial, hipocamp și regiunile vizuale asociative (Vogt et al. 2009).

În acest studiu, rolul cortexului cingulat a fost evaluat prin răspunsul clinic la stimularea electrică cerebrală cu frecvență înaltă. În ceea ce privește conectivitatea cerebrală, aceasta poate fi analizată în cel puțin trei modalități (structurală, funcțională și efectivă). Pentru a obține o informație robustă cu privire la modul de organizare a conectivității cortexului cingulat, am asociat toate aceste trei metode.

### **1. Anatomia și histologia cortexului cingulat uman**

Din punct de vedere histologic, cortexul cingulat a fost inițial împărțit de către Brodmann în două regiuni: anterioară (agranulară) și posterioară (granulară) (Brodmann 1909) însă observații seriate cu privire la structura histologică, funcție și conexiuni anatomice determină formularea unui model ce cuprinde patru regiuni: cortex cingulat anterior (ACC), cortex cingulat mijlociu (MCC), cortex cingulat posterior (PCC) și cortex cingulat retrosplenic (RSC) (Palomero-Gallagher et al. 2009). Secțiunea anterioară și mijlocie sunt formate din ariile 25, 33, 24, 32 respectiv 33', 24' și 32' distribuite într-o manieră rostro-caudală și ventro-dorsală. Aria 33 se regăsește cel mai ventral, în sulcusul calosal și împreună cu aria 25 sunt regiunile cu structura cel mai puțin diferențiată în straturi corticale; din aceste regiuni lipsesc straturile corticale II, III și VI, stratul cortical Va fiind cel mai bine reprezentat. Aria 24 se caracterizează prin straturi corticale cu o diferențiere mai bună decât cea discutată anterior în particular straturile II, III, Va, Vb fiind bine reprezentate. În aceste straturile regiunii 24 se regăsesc neuroni piramidali și neuroni spiral. Aria 32 este o arie de tranziție cingulo-frontală cu strat IIIc piramidal bine reprezentat și strat IV disgranular. Toate aceste arii sunt continuate posterior, la nivelul regiunii cingulate mijlocii unde prezintă o citoarhitectonică diferită. Astfel, aria 24 este divizată în 4 regiuni mijlocii: aria 24a' și 24b' au strat cortical Va și III bine reprezentat, aria 24c' prezintă o densitate mare a neuronilor piramidali în special porțiunea ei posterioară. Aria 32', asemănător

regiunii ventrale cu care se învecinează, prezintă un strat IIIc bine individualizat cu o densitate mare a neuronilor piramidali (Vogt et al. 1995).

Cortexul cingulat posterior reprezintă partea granulară a regiunii cingulate fiind alcătuit din ariile 29, 30, și 23. Aria 23 este divizată în subregiunile a,b,c în funcție de reprezentarea stratului III și a neuronilor piramidali, astfel primele 2 subregiuni au o bună reprezentare a acestui strat și a neuronilor piramidali; aria 23c are cel mai subțire strat V și VI. Aria 31 reprezintă o regiune de tranziție spre cortexul parietal mezial cu neuroni piramidali bine reprezentați în stratul IIIc (Vogt et al. 1995).

## **2. Funcțiile și conectivitatea cortexului cingulat**

### **2.1. Funcțiile și conectivitatea cortexului cingulat anterior**

Cortexul cingulat anterior poate fi segmentat într-o regiune subgenuală și o regiune pregenuală fiecare având roluri bine definite.

Regiunea subgenuală este asociată cu conștientizarea emoțiilor negative precum doliu, tristețe, jale (aria s24) sau în procesarea fricii (aria s32) iar studiile de conectivitate funcțională arată activarea acestor arii concomitent cu lobulul parietal inferior, regiunea pregenuală a cortexului cingulat anterior, gir frontal superior, regiunea ventrală a cortexului cingulat posterior, amigdala, hipocamp, talamusul, regiunea fronto-polară (Palomero-Gallagher et al. 2015). Cortexul cingulat subgenual este implicat în procesul de reglare a conflictului prin modularea pe care o produce asupra activității nucleului amigdalian (Etkin et al. 2011). Cortexul cingulat anterior, subgenual trimite proiecții spre nucleul amigdalian care la rândul său reglează activitate vegetativă simpatică prin modularea hipotalamică (Bechara et al. 1995). Potrivit acestui mecanism, creșterea activității regiunii subgenuale determină reducerea activității amigdaliene și determină extincția răspunsului comportamental vegetativ (Etkin et al. 2006). Din acest motiv, regiunea cingulată subgenuală poate fi considerată un mediator între activitatea cognitivă a cortexului prefrontal și amigdala cu care structurile prefrontale nu au conexiuni (Amaral et al. 1992)

Aria 33 din regiunea subgenuală este legată de interocepție și percepția stimulilor dureroși în special cei care provin din domeniul termic și electric prin interacțiuni cu rețeaua sensorimotorie și cu cortexul cingulat posterior, girul frontal superior, operculul rolandic și parietal, insula și talamusul (Palomero-Gallagher et al. 2015).

Aria 25 are un rol definitoriu în reglarea vegetativă și endocrină prin conexiuni structurale directe cu substanța cenușie periapeductală (Palomero-Gallagher et al. 2015). Studiile efectuate utilizând metode neuroimagistice funcționale pe subiecți umani sănătoși asociază activarea regiunii ventrale a cortexului cingulat anterior cu creșterea frecvenței cardiace în exerciții cognitive contratimp (Matthews et al. 2004) demonstrând funcția de modulare a activității parasimpatice pe care ACC o deține. În plus, (Critchley et al. 2003) demonstrează activarea cortexului cingulat (regiunea dorsală), proporțional cu modificarea frecvenței cardiace și a tensiunii arteriale în exerciții cognitive și motorii izometrice. Analizând asocierea dintre efortul fizic sau cognitiv și creșterea/scăderea frecvenței cardiace reușesc să identifice activări ale ACC dorsal corespunzătoare activității sistemului nervos vegetativ simpatic. Așadar, regiunile corespunzătoare activității afective, cognitive și motorii sunt intricate cu cele responsabile de controlul sistemului nervos vegetative tocmai pentru a pregăti organismul uman și a furniza suport metabolic în vederea efectuării activităților emoționale și comportamentale adecvate diverselor situații.

Aria p32 situată dorsal în cingulatul anterior pregenual este implicată în interacțiunea socială modulând capacitatea de a înțelege, a evalua și a comunica prin limbajul corpului. fiind crucială în a înțelege emoțiile și convingerile interioare ale unei alte persoane (teoria minții). Studii de imagistică funcțională au demonstrat activarea cortexului cingulat anterior (regiunea corespunzătoare BA32), a sulcusului temporal superior stâng și a ambilor poli temporali (Gallagher et al. 2002, Vogeley et al. 2001) în stări mentale care presupun o decuplare de realitate și situații care necesită abilitatea de a infera stări mentale pentru a forma așteptări comune (Fletcher et al. 1995).

## **2.2. Funcțiile și conectivitatea cortexului cingulat mijlociu**

aMCC este implicat în procesul de învățare a fricii (frica condiționată) făcând parte dintr-o rețea formată din cortexul prefrontal dorsomezial, aria motorie suplimentară și aria premotorie suplimentară. În plus, aMCC și cortexul prefrontal mezial au rolul de evaluare și expresie a fricii (Etkin et al. 2011). Studii care investighează recunoașterea, reamintirea și monitorizarea emoțiilor simple adresate sinelui au identificat activarea aMCC în frică și nervozitate spre deosebire de fericire sau tristețe care au activat aproape în exclusivitate doar cortexul cingulat anterior (Vogt et al. 2003).

Implicarea aMCC în procesarea durerii este intens studiată în special pentru a propune noi soluții terapeutice în durerea cronică. Stimulii dureroși sunt preluați și integrați cognitiv la nivelul cortexului cingulat mijlociu, regiune anterioară fiind grupați în jurul joncțiunii aMCC/pMCC (Rainville et al. 1997). Cea mai robustă activare este situată la nivelul cortexului cingulat mijlociu partea anterioară (aria 24'), regiunea care asigură alegerea răspunsului la stimuli nociceptivi. A doua activare importantă este identificată la nivelul cortexului cingulat anterior perigenual care determină răspunsul emoțional la durere (Vogt et al. 2003).

Regiunea anterioară a cortexului cingulat mijlociu (aMCC) precum și alte regiuni corticale situate frontal mezial sunt adesea implicate în controlul cognitiv. Controlul cognitiv se referă la abilitatea de a ghida procesarea informației și a comportamentului în vederea îndeplinirii unui scop fiind astfel implicate multiple domenii precum atenție, memorie de lucru sau planificarea (Miller and Cohen 2001). Orice sistem cognitiv trebuie să determine inițial volumul de control necesar pentru îndeplinirea scopului; una dintre funcțiile care răspund la această necesitate este cea de identificare a conflictului ce are loc între doi stimuli concurenți însă incompatibili (Botvinick et al. 2001). În urma detecției acestui conflict, sistemul de control al proceselor cognitive este antrenat în rezolvarea acestuia și împiedică scăderea performanței cognitive. Acest sistem de monitorizare este situat la nivelul aMCC (superpozabil cu dACC cum este amintit în literatură); aMCC detectează conflictul între doi stimuli simultan activi dar incompatibili și activează cortexul prefrontal dorso-lateral; la rândul său DLPFC crește capacitatea de atenție în vederea rezolvării incongruențelor.

Regiunea posterioară a cortexului cingulat joacă un rol important în activitatea motorie. Studii neuroimagistice funcționale au identificat prezența a trei zone de activare motorie cingulată: o zonă întinsă rostrală (RCZ) divizată într-o regiune anterioară (RCZa) și una posterioară (RCZp) activate de exerciții motorii complexe și o zonă dorsală (CCZ) activată de mișcări elementare. CCZ (parte din pMCC) ocupă la om locul pe care CMA d îl ocupă la maimuțe și este activată de mișcări simple doar ale membrilor superioare, nu și de activitatea oculomotorie sau verbală (Paus et al. 1993). Această funcție motorie elementară ce aparține CCZ corespunde zonei unde Braak a identificat neuronii gigantopiramidali răspunzători de mișcările fine ale mâinii identificate doar la om și unele primat (Braak 1976). Zona cingulată rostrală (RCZ) este subîmpărțită într-o regiune anterioară (RCZa) și o regiune posterioară (RCZp)

fiecare dintre acestea fiind activate de mișcări complexe ale membrilor superioare precum și ale feței (mișcări oculomotorii și vorbire)(Picard and Strick 1996).

### **2.3.Funcțiile și conectivitatea cortexului cingulat posterior**

În ce privește cortexul cingulat posterior, acesta este organizat anatomo-funcțional în trei regiuni: vPCC este implicat în evaluarea trăsăturilor ce caracterizează fiecare obiect/spațiu/ real sau imaginar spre deosebire de dPCC care este responsabil de procesarea vizuospațială a locului pe care fiecare dintre aceste obiecte îl ocupă. De asemenea dPCC este implicat în coordonarea navigării proprii persoane în spații reale sau virtuale împreună cu RSC care joacă un rol important în rememorarea indiciilor vizuospațiale. De asemenea, dPCC este implicat în reglarea comportamentul senzitivo-motor prin conexiunile pe care le are cu aria cingulată motorie și ariile motorii suplimentare (Vogt et al. 2009).

## **3. Metode de studiu al conectivității cerebrale**

Conectivitatea cerebrală se referă la modul de comunicare și influența care există între diverse unități neuronale reprezentate de neuroni individuali, populațiilor neuronale sau regiuni cerebrale. Comunicare dintre două unități neuronale poate fi fizică („conectivitate anatomică”), poate fi estimată prin dependențe statistice („conectivitate funcțională”) sau pot fi identificate interacțiuni cauzale între două populații neuronale („conectivitate efectivă”) (Friston 1994).

### **3.1.Modalități de evaluare a conectivității cerebrale**

Conectivitatea anatomică se referă la o rețea de conexiuni fizice, structurale care leagă populații de neuroni. Este important de reținut că doar studiile morfologice postmortem, care presupun injectarea de trăsori intraneuronali sunt capabile să demonstreze inechivoc conexiuni axonale directe. Tehnicile curente de determinare a conectivității structurale prin metode imagistice cerebrală care utilizează secvența de difuzie (DTI - ce constă în măsurarea difuziei anizotrope a apei la nivel celular (Alkemade et al. 2018)), au o rezoluție spațială insuficientă; ele sunt utile pentru a crea modele in vivo ale tractului neuronal. Dezavantajul conectivității structurale este că nu aduce informații despre funcționalitatea conexiunii sau despre direcționalitatea ei.

Conectivitatea funcțională este un concept statistic și poate fi estimată prin calcularea corelației în timp și frecvență sau prin coerența spectrală între activitatea mai multor populații neuronale. Una dintre aceste metode care se aplică eficient semnalelor electrice intracerebrale este regresia non-liniară, non-parametrică implementată de Wendling et al. 2001.Trebuie

menționat că acest mod de analiza a conectivității nu face referire la direcționalitatea conexiunilor sau la relația cauză-efect între cele două structuri analizate.

Conectivitatea efectivă descrie rețele direcționate reprezentative pentru două elemente neurale. Acest tip de efecte cauzale pot fi calculate prin determinarea perturbării sistemice produse de un stimul sau prin analize temporale seriate bazate pe principiul că un stimul cauzal precede temporal un efect. Conectivitatea efectivă poate fi inferată prin metode non-intervenționale (metode care nu presupun aplicarea unui stimul exterior ci deducția relației interneuronale prin metode statistice) precum analiza Granger care implică măsuri de cauzalitate în serii de timp. Pe de altă parte, conectivitatea efectivă poate fi determinată prin metode intervenționale ce presupun aplicarea unui stimul extern asupra unei populații neuronale și măsurarea modificărilor produse în alte populații neuronale conectate cu cea asupra căruia s-a intervenit. Această abordare are la bază în special metode electrofiziologice precum stimularea electrică directă a cortexului cerebral (Valentín et al. 2002).

### **3.2. Metode de reprezentare a diferitelor tipuri de conectivitate cerebrală**

Modelele de conectivitate ale creierului pot fi reprezentate sub formă de graf sau matrice. Matricile corespunzătoare oricărui tip de conectivitate sunt de obicei bidimensionale și sunt formate din linii și coloane care permit indicarea prezenței sau absenței conexiunilor elementelor binare. Din prelucrarea matricilor, conexiunile pot fi reprezentate sub formă de grafuri bi sau tridimensionale în care fiecare regiune este marcată printr-un nod iar conexiunile prin linii de diferite grosimi sau culori dependente de tăria legăturii.

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

În această lucrare, ne propunem să evaluăm rolul lobului frontal și în special al cortexului cingulat prin metode directe de cartografiere a funcției cerebrale cum este stimularea electrică directă a cortexului cerebral. Această metodă implică asocierea locului de stimulare cerebrală cu manifestări clinice subiective (emoții, efecte somatosensitive sau senzoriale, modificări de percepție etc...) și obiective (generarea unor efecte motorii simple sau complexe) și integrarea locației de stimulare într-o rețea responsabilă de efectele clinice.

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

### **5.1. Plasarea electrozilor intracerebrali**

Metoda de explorare invazivă cu electrozi intracerebrali este utilizată de rutină în evaluarea prechirurgicală a pacienților cu epilepsie focală farmacorezistentă de etiologie structurală.

Această metodă implică inserarea intracerebrală a unor electrozi de profunzime care înregistrează activitatea cerebrală specifică regiunii pe care o explorează. Regiunile de interes unde sunt implantați acești electrozi sunt specifice fiecărui pacient și urmează o ipoteză de localizare a rețelei epileptogene. Această ipoteză este emisă în bază evaluării pre-chirurgicale non-invazive ce constă în analiza semiologiei crizelor, a traseului electroencefalografic non-invaziv (electrozi aplicați pe scalp), a imagisticii cerebrale structurale (IRM cerebral) și funcționale (hipometabolism interictal determinat prin tomografie computerizată cu emisie de pozitroni) și a evaluării neurocognitive.

### **5.2.Înregistrarea electrofiziologică a activității intracerebrale**

Electrozii implantați intracerebral sunt conectați la sistemul de monitorizare video-EEG format din amplificator dedicat studiului electrofiziologic intracranian, sistem de înregistrare video, sistem de stocare a datelor electrofiziologice achiziționate. Amplificatorul dedicat evaluării prechirurgicale invazive are capacitatea de înregistrare a minim 128 canale astfel încât activitatea cerebrală aferentă a 128 contacte dintre cele implantate poate fi concomitent și continuu achiziționată. Totodată, amplificatorul trebuie să permită înregistrare cu o rată mare de eșantionare (peste 1024Hz) pentru a face posibilă identificarea activității cerebrale cu frecvență înaltă, gamma, caracteristică proceselor cognitive fiziologice dar și marcă a țesutului epileptogen. Înregistrarea activității cerebrale se realizează (cronic) continuu timp de aproximativ 10 zile. În această perioadă este analizată în special activitatea patologică interictală și ictală din toate structurile pe care acești electrozi le explorează astfel încât să poată fi delimitată regiunea implicată în generarea crizelor.

### **5.3. Procedura de stimulare electrică cerebrală directă**

Această metodă implică injectarea curentului electric în țesutul cerebral prin intermediul electrozilor intracerebrali și generarea unui potențial de acțiune la nivelul axonilor neuronilor (Nowak and Bullier 1998). Acest potențial de acțiune determină depolarizarea membranei neuronale, propagarea ortodromică spre alți neuroni care fac sinapsă cu cei inițiali determinând astfel activarea unei rețele neuronale capabile să genereze un efect clinic (Mandonnet et al. 2010). În funcție de proprietățile fizice ale curentului injectat utilizăm de rutină în activitatea clinică, trei protocoale de stimulare intracerebrală:

Procol de stimulare cu pulsuri unice presupune administrarea de pulsuri unice, bipolare între două contacte adiacente ale aceluiași electrod, plasate în aceeași structură/arie, pulsuri

rectangulare, cu durată 3ms, intensitate variabilă între 0 și 5mA, frecvență de 1 puls/15 secunde timp de 5 minute. Protocol de stimulare cu frecvență joasă, 1Hz efectuează utilizând pulsuri bipolare, rectangulare, durata pulsului de 1ms, administrate în trenuri de 40 secunde cu o frecvență de 1 puls/secundă. Intensitatea este crescută în trepte de 1mA (1-2-3mA) după fiecare 40 de secunde. Protocol de stimulare cu frecvență înaltă constă în administrarea de pulsuri electrice bipolare, rectangulare, frecvență 50Hz grupate în 5 secunde, intensitate între 0.25 și 3 mA. În acest caz, intensitatea de stimulare este crescută în trepte mici de maxim 0.25mA până la atingerea pragului minim necesar pentru generarea unui efect clinic, acest protocol având scop principal cartografierea funcțiilor cerebrale.

## **6. Contribuții personale privind efectele clinice obținute la stimularea electrică a cortexului cingulat uman și conectivitatea multimodală aferentă**

### **6.1. Introducere**

Cortexul cingulat este o regiune complexă, heterogenă din punct de vedere anatomic și neurobiologic, iar organizarea sa a fost supusă revizuirii de mai multe ori pentru a fi în congruență cu rolul său funcțional. (Palomero-Gallagher et al. 2009) au evidențiat un model cu patru regiuni distincte clasificate în funcție de topologia zonelor citoarhitecturale, conexiunile aferente majore și proprietățile funcționale: cortexul cingulat anterior (ACC), cortexul cingulat mediu (MCC), cortexul cingulat posterior (PCC) și cortexul retrosplenic (RSC). Până în momentul actual, studiile care au explorat funcția cortexului cingulat folosind stimulare electrică directă a cortexului cerebral (Talairach et al. 1973; Chassagnon et al. 2008; Parvizi et al. 2013; Caruana et al. 2018) nu au comunicat date legate de conectivitatea fiziologică a acestei regiuni la subiecți umani. Conectivitatea anatomică și funcțională a regiunilor cingulate a fost, totuși, descrisă prin diferite alte metode imagistice (tractografie și imagistică funcțională cerebrală) a căror limitare majoră o reprezintă precizia spațială scăzută (Beckmann et al. 2009; Jin et al. 2018). În acest studiu ne concentrăm să abordăm trei provocări: 1) să localizăm clar fiecare locație de stimulare și să o atribuim corect unei subregiuni cingulate prin utilizarea unei parcelări unanim acceptate, 2) să descriem conectivitatea multimodală combinată (efectivă, funcțională și structurală) 3) evidențierea tiparelor de conectivitate pentru fiecare subdiviziune care generează un grup specific de efecte clinice.

## 6.2. Pacienți și metode

Am selectat pacienții explorați prin stereo-electroencefalografie (SEEG) în Spitalul Universitar de Urgență București între 2012 și 2019. Criterii de includere: pacienți cu cel puțin un electrod implantat în orice regiune a cortexului cingulat. Am utilizat următoarele criterii de excludere: a) pacienți având co-morbidități cognitive și psihiatrice a căror stare ar interfera cu o interacțiune clinică, comportamentală adecvată și, prin urmare, ar pune sub semnul întrebării fiabilitatea răspunsurilor clinice b) pacienții în cazul cărora nu s-a efectuat stimularea electrică cerebrală directă cu pulsuri unice. Pentru acest studiu am inclus toate contactele localizate la nivelul cortexului cingulat. Am utilizat următoarele criterii de excludere: a) contacte situate în cortexul cingulat care au făcut parte și din zona de generare a crizelor b) contacte care la stimularea electrică directă cu frecvență înaltă a provocat semne sau simptome ictale, c) contacte pe care traseul electrofiziologic a arătat descărcări epileptiforme interictale continue ce ar putea ulterior interfera cu analiza de conectivitate.

Am analizat răspunsurile clinice obținute la stimularea electrică directă corticală cu frecvență înaltă și le-am grupate în zece categorii. Pentru analiza de conectivitate am utilizat trei metode. Conectivitatea efectivă a fost determinată prin analiza potențialele evocate cortico-corticale generate de stimularea cerebrală cu puls unic (SPES). Am calculat aria aferentă răspunsului la stimulare în primele 10-110ms post-stimul și am identificat răspunsurile semnificative cu coeficient Spearman  $p < 0.05$ ,  $\rho > 0.5$  aplicat între intensitatea curentului și amplitudinea răspunsului. Aceste răspunsuri au fost ulterior normalizate per pacient utilizând cuartila 3. Conectivitatea funcțională a fost estimată utilizând metoda regresii non-liniare. Interdependența semnalelor electrice a fost calculată pe 120 intervale de 1 secundă aferente a 60 secunde de traseul SEEG. Pentru fiecare coeficient de regresie am calculat un factor de direcționalitate și am determinat semnificația statistică utilizând Wilcoxon sign rank test. Conectivitatea anatomică a fost determinată retrospectiv pe baza atlasului HCP1021 prin coregistrarea elastică a imaginilor de rezonanță magnetică a pacienților individuali cu atlasul MNI. După obținerea coordonatelor fiecare contact cerebral poate fi reprezentat de o regiune de interes în sfera căreia sunt calculate numărul de fibre. Pentru analiza la nivel de populație, am mediat răspunsurile pe fiecare structura iar pentru reprezentarea conectivității aferente grupurilor de simptome clinice am proiectat conectivitatea multimodală pe regiuni multiple.

### **6.3.Rezultate**

Am inclus în această parte a studiului 48 de pacienți (24 femei și 24 bărbați), am analizat 8582 contacte care provin din 660 electrozi implantați. Răspunsurile clinice au fost grupate în zece categorii: afectiv, comportament motor complex, mișcări motorii elementare, mișcări versive, limbaj, vestibular, vegetativ, somatosenzitiv, vizual și iluzii de percepție corporală. Cortexul cingulat anterior unde am obținut în special efecte vegetative și afective este conectat cu cortexul temporal mezial, orbitofrontal și prefrontal. Cortexul mijlociu anterior a generat răspunsuri afective și răspunsuri comportamentale motorii complexe; conectivitatea multimodală relevă interacțiuni cu cortexul prefrontal, premotor și motor elementar. Regiunea posterioară a cortexului cingulat mijlociu a generat în special răspunsuri motorii elementare, somatosenzitive versive și limbaj iar conexiunile acestei arii sunt cu cortexul premotor, motor și somatosenzorial. Cortexul cingulat posterior este implicat în generarea răspunsurilor vizuale, somatosenzoriale având conexiuni cu cortexul occipital, parietal și temporal. Efectele clinice legate de funcția vegetativă, vestibulară și percepția corpului sunt distribuite vast în diverse regiuni ale cortexului cingulat.

### **6.4. Discuții**

Cortexul cingulat anterior joacă un rol important în procesele autonome, emoționale și în interacțiunea socială. Folosind stimulări directe ale creierului, am evocat efecte clinice din spectrul emoțiilor pozitive (bucurie) asociată dorinței de a zâmbi similar cu (Caruana et al. 2015) la stimularea cingulatului pregenual anterior precum și răspunsurile afective negative (frică, anxietate, panică) în timpul stimulării ariilor pACC și aMCC ( p24, d32, 33pr, a24pr). Suntem totuși primii care raportat răspunsuri emoționale negative în timpul stimulării electrice a aMCC, în conformitate cu noi studii neuroimagistice care subliniază rolul aMCC în integrarea emoțiilor negative, a durerii și a controlului cognitiv (Tolomeo et al. 2016a). aMCC reprezintă așadar un nod în care informațiile emoționale sunt legate de rețelele motorii responsabile de comportamentul complex orientat spre acțiune (Shackman et al. 2011). Rezultatele studiului nostru de conectivitate susține această teorie, deoarece regiunile asociate fricii, anxietății și panicii în aMCC sunt intens conectate cu regiunile mesiale prefrontale, premotor și parietale. În plus, am identificat conexiuni între zona s32 și nucleul amigdalian; s32 trimite, de asemenea, conexiuni spre pACC, astfel încât poate fi speculat faptul că aportul emoțional din structurile temporale mesiale este livrat spre ACC prin s32.

Am reușit să declanșăm mișcări comportamentale complexe exclusiv în timpul stimulării aMCC, zona 33pr; unii pacienți semnaleză nevoia de a se mișca și de a apuca rapid ceva cu mâna, alții efectuează mișcări orientate către corpul lor. Acest lucru este cel mai probabil legat de faptul că aMCC este implicat în generarea răspunsului comportamentului motor (Vogt et al. 2003). Este posibil ca această arie să se suprapună peste zona cingulată motorie rostrală anterioară care prezintă activare importantă în comportamentul complex inclusiv la studii neuroimagistice.

Răspunsurile motorii elementare (tonic, contracțiile clonice) au fost grupate în zona pMCC p24pr și 24dv în concordanță cu (Chassagnon et al. 2008). În plus, răspunsurile versive ale ochilor și capului au fost determinate de stimularea pMCC (zonele p24pr și partea posterioară a 33pr), superpozabile cu aria cingulată oculogiră care a fost descrisă în primate (Paus 2001). Toate aceste răspunsuri motorii din pMCC sunt susținute prin conexiuni puternice pe care acesta le are cu cortexul premotor, aria motorie suplimentară și regiunea sensorimotorie. Mai mult, în timpul stimulării MCC, anterior de locația care a generat modificări motorii la nivelul mâinii sau piciorului, am generat răspunsuri clinice de inhibare a vorbirii (anartrie și dizartrie) generate de dificultatea în coordonare a limbii sau musculaturii periorale similar cu rezultatele lui (Amiez and Petrides 2014; Loh et al. 2018). Analiza de conectivitate combinată evidențiază activarea rețelei cingulo-premotorii mezial și lateral și cingulo-operculare implicată în producția limbajului, rezultat pe care l-am obținut și noi în studii anterioare de cartografiere a cortexului opercular (Mălfia et al. 2018).

Am identificat 12 răspunsuri vegetative în ACC pregenuale și RSC grupate în partea ventrală. Pacienții relatează senzație locală de căldură, presiune toracică, tahicardie, senzație epigastrică care ar putea fi generată din cauza activării rețelei corticale de control vegetativ (parietale mesiale, insule, parietale inferioare) și subcorticale (hipotalamus, trunchiul cerebral, nucleul tractului solitar, dorsal nucleu motor al vagului, coloană celulară toracică intermediolaterală toracică simpatică, conexiuni gri și reciproce periaqueductale cu regiunile amigdale (Vogt et al. 1995).

În final, stimularea PCC, treimea caudală a girusului cingulat a evocat modificări somatosenzoriale, vizuale și modificări în percepția corporală, care evidențiază rolul acestei regiuni în procesarea informațiilor vizuale ale evenimentelor emoționale și non-emoționale relevante pentru sine (Vogt et al. 2009). Aceste informații sunt integrate într-o rețea mai

complexă dedicată integrării multisenzoriale împreună cu cortexul insular, parietal inferior, temporal și frontal (Popa et al. 2019).

## **7. Contribuții personale privind implicarea cortexului cingulat în reprezentarea corticală a corpului uman**

### **7.1. Introducere**

Corpul nostru fizic este principala modalitate prin care putem interacționa cu mediul înconjurător. Din acest motiv, este necesar ca în fiecare moment să existe o reprezentare corticală a poziției, mișcării sau sensibilității fiecărei părți componente corporale. Modul în care noi ne percepem corpul se bazează pe informațiile multisenzoriale (vizuale, auditive, sensitive proprioceptive, vestibulare) și în special pe modul în care aceste informații sunt integrate într-un context specific. Studii neurocognitive recente au arătat importanța stimulilor vizuali, tactili, proprioceptivi, auditivi sau vestibulari în creionarea modului în care ne conștientizăm corpul (Azanõn et al. 2016). Există un număr tot mai mare de studii care încearcă să înțeleagă modul în care informațiile despre corpul nostru sunt integrate în conștiința de sine și procesul prin care corpul devine parte a sinelui nostru (Blanke 2012). În acesată parte a studiului ne propunem să testăm ipoteza conform căreia cortexul cingulat are un rol pivot în conștiința de sine corporală. Prin urmare, am efectuat un studiu retrospectiv care a inclus pacienții explorați prin stereoelectroencefalografie (SEEG). Am investigat modificările percepției corpului induse de stimularea electrică directă cu frecvență înaltă la nivelul cortexului cingulat. Conectivitatea asociată cu simptomele clinice a fost evidențiată folosind o metodă de corelație bazată pe calcularea coeficientului de regresie non-liniară  $h_2$  (Wendling et al. 2001).

### **7.2. Pacienți și metode**

Am selectat pacienții explorați prin SEEG în contextul evaluării pre-chirurgicale invazive la Spitalul Universitar de Urgență București și la Spitalul Universitar din Strasbourg, între anii 2000 și 2017. Studiul presupune analiza efectelor clinice care survin concomitent cu stimularea cerebrală la pacienții investigați prin SEEG. Zone distincte ale creierului, inclusiv unele zone care s-au dovedit a fi implicate în percepția corpului (de exemplu: cortex temporal, parietal, insular și peri-sylvian) au fost explorate cu electrozi intracranieni. Stimularea electrică (50Hz, 5s) a fost efectuată pe majoritatea perechilor de contact adiacente conform protocolului descris în partea de metodologie generală. Nivelul intensității de stimulare a fost crescut treptat (până la 3 mA) sau până la obținerea unui efect clinic. Semnalele EEG înainte (10s) și după (5s)

stimularea au fost împărțite în intervale de 1 secundă, intervale pentru care au fost calculate corelațiile între activitatea cerebrală diferitelor structuri înregistrată de contactele nestimulate. Mărimea și direcționalitatea cuplajului între activitățile a două structuri au fost luate în considerare pentru a cuantifica conectivitatea funcțională între zonele creierului. Pentru a putea demonstra că evocarea răspunsului clinic este în relație cu modificările produse în conectivitatea cerebrală am analizat schimbările în puterea conexiunii și topografia rețelei în urma aplicării stimulării electrice atât în cazul stimulărilor care evocă simptomele cât și în cazul stimulărilor care nu au produs efecte clinice.

Pentru a măsura conectivitatea între perechile de contacte localizate în structurile cerebrale monitorizate de electrozii SEEG, am calculat scorul  $Z$  între seturile de valori  $h^2$ , în timpul epocilor PRESTIM și POSTSTIM. Semnificația statistică a diferențelor  $h^2$  și a scorurilor  $Z$  asociate a fost evaluată prin efectuarea testului U Mann-Whitney între seturi de răspunsuri folosind ca prag  $p < 0,01$ .

Analiza valorilor  $h^2$  la nivel de populație a fost realizată folosind Anova n-way cu următorii 7 factori: a) pacient; b) structura A și c) structura B (oricare dintre cele 51 de structuri pe care le-am etichetat); d) contact X și e) contact Y (deoarece o structură poate fi eșantionată cu mai multe contacte la același pacient); f) simptom (pentru a evalua dacă existența unui efect clinic are o influență) g) stimulare pre / post (pentru a evalua importanța stimulării). Pasul doi al analizei a presupus gruparea și medierea coeficienților  $h^2$  la nivelul fiecărei structuri. Analiza ulterioară a fost centrată pe diferențele dintre cele două grupuri: a) stimulări care au prezentat efecte clinice legate de percepția corpului (grup țintă) și b) care nu au prezentat un efect clinic (grup de control). Analiza computațională a rețelei neuronale a fost realizată pentru a determina diferite caracteristici ale rețelei precum numărul de aferențe (indegree), numărul de eferențe (outdegree) și fluxul direcționat cu pondere  $h^2$ . Analiza a fost realizată separat pentru fiecare structură, în epocile PRESTIM și POSTIM, pentru datele din fiecare grup SYM și NS.

### **7.3.Rezultate**

Dintr-un total de 412 locații de stimulare ale cortexului cingulat, 17 au generat efecte clinice sugestive pentru iluziile ale percepției corpului.

În cinci stimulări (S5, S7, S13, S15 și S16), pacienții au relatat senzația că o parte a corpului devine mai grea / mai ușoară, fără niciun deficit motor asociat. Al doilea tip de efecte clinice a constat în senzația de împingere / tracțiune în sus / înapoi; aceste senzații au fost identificate în

patru stimulări (S3, S8, S9, S10) efectuate la nivelul MCC și s-a observat că afectează membrul ipsilateral sau întregul corp. Direcția de deplasare a fost contralaterală stimulării atunci când întregul corp a fost implicat și spre spate, atunci când au fost implicată doar membrele. Doi pacienți au relatat senzație iluzorie de mișcare: pacientul 11 - partea superioară a corpului se deplasează spre tavan, pacientul 14 - senzația că membrul superior drept se mișcă spre stânga. Au fost doi pacienți care au relatat o senzație de presiune localizată la nivelul extremității superioare (pacientul 4) și la nivelul întregului corp într-o manieră descendentă (pacientul 7, S11). Pacientul 1 a relatat că partea stângă a corpului plutește, senzație care a afectat hemicorpul contralateral emisferului stimulat. Pacientul 2 a observat o senzație de descompunere „membrul inferior stâng se desprinde de corp și îl pierde”, iar pacientul 3 a afirmat că simte cum mușchii distali ai mâinii se contractă fără a fi observată vreo mișcare a mâinii sau a degetelor. În cele din urmă, pacientul 7 (stimularea 12) relatează că simte cum capul său se întoarce spre dreapta (ipsilateral spre partea stimulării) și că se va detașa de gât, senzație urmată de o halucinație vizuală în care se poate vedea pe sine din la toate unghiuri fără existența unui corp secundar.

Am determinat modificările conectivității în toate domeniile spectrale la nivelul întregii populații de pacienți prin analizarea unui set de 44678 scoruri Z pentru valorile din intervalul POSTSTIM față de PRESTIM. Au fost 1361 scoruri Z semnificative din 20134 ( $p < 0,01$ ) pentru stimulări care nu evocă simptome clinice (medie Z:  $2,29 \pm 2,27$ ) și 1300 din 24544 ( $p < 0,01$ ) scoruri Z semnificative pentru stimulările care evocă simptome clinice (medie Z:  $0,89 \pm 1,87$ ). Analiza semnalului SEEG a implicat calculul diferențele de conectivitate între cele două condiții (SYM / NS) la nivel de structură și am observat o deconectarea insulei posterioare dominante și într-o o măsură mai mică a insulei anterioare dominante de cortexul cingulat anterior, mijlociu, cortex prefrontal mezial și lateral, arie motorie suplimentară, cortex premotor, cortex motor și senzitiv primar opercula frontal și rolandic. și între cele două subdiviziuni insulare. Pe de altă parte, în emisferul non-dominantă, există o creștere a conectivității între preSMA și MOFC, cortex prefrontal, arie motorie suplimentară, pol temporal, cortex opercular și cortexul motor primar; insula anterioară și arie motorie suplimentară, insula posterioară dreaptă și cortex cingulat anterior. Se observă că în general condiția SYM este asociată cu o scădere a numărului de conexiuni în emisferul stâng și o creștere a numărului de conexiuni emisferul drept.

## **7.4. Discuții**

Din punct de vedere clinic, am provocat schimbări în percepția greutății, poziției, mișcării sau contracției musculaturii în diferite părți ale corpului ceea ce s-ar putea datora modificărilor integrării informației proprioceptive. Întrucât s-a dovedit anterior că insula și cortexul cingulat sunt conectate (Donos et al. 2016), am putea ipoteza că stimularea cerebrală la nivelul cortexului cingulat a indus o deconectare funcțională a insulei posterioare dominante. Insula posterioară este un nod important în integrarea modalităților multisenzoriale (Rodgers et al. 2008; Zu Eulenburg et al. 2013) și face parte din rețeaua implicată în procesarea iluziilor de percepție a corpului, și anume heautoscopia, o reprezentare a identificării sinelui, a locației sinelui și a perspectivei din care o persoană percepe mediul (Heydrich and Blanke 2013) . Blanke et al. prezintă exemple în care există modificări în modul de percepție corporală de tip halucinație autoscopică însoțită de vertij (plutire, ridicare, vertij, cădere, scufundare, ușurință sau greutate) ca parte a semiologiei ictale epileptice sau declanșată în timpul stimulării cerebrale directe a joncțiunii temporo-parietale. - TPJ (Blanke et al. 2004). Aceștia au folosit o abordare invazivă diferită de a noastră prin explorarea cu electrozi subdurali care permite stimularea unei zone corticale mai extinse decât a electrozilor SEEG. De asemenea, fenomenele OBE au fost declanșate în timpul unei stimulări peste pragul zonei care în prima fază a declanșat senzații vestibulare de cădere sau scufundare. Acest lucru ar putea însemna că TPJ este un nod în rețeaua implicată în procesarea informațiilor legate de organism și că această rețea ar putea fi activată prin nivele ridicate de stimulare aplicate și altor noduri cum ar fi cortexul cingulat. Mai mult decât atât, analiza computațională a traseului electric relevă modificări ale conectivității asociate efectelor clinice care au implicat regiunile insulare dominante și temporo-bazale non-dominante.

## **8. Concluzii și contribuții personale**

Acest studiu oferă informații legate de organizarea funcțională și conectivitatea cortexului cingulat determinate prin metode de stimularea electrică directă a creierului la pacienții cu epilepsie focală farmacorezistentă explorați folosind electrozi intracerebrali.

Așa cum ne-am propus am reușit să determinăm rolul cortexului cingulat prin corelarea răspunsurilor clinice obținute la stimularea cu frecvență înaltă cu rețelele de conectivitatea multimodală. Subliniem faptul că am identificat tipare de conectivitate caracterizate printr-o organizare rostro-caudală pentru fiecare din cele patru regiuni ale cortexului cingulat.

Stimularea aMCC a generat răspunsuri clinice subiective negative ceea ce sugerează implicarea acestuia în procesarea emoțională a stimulilor negativi (frică, furie, panică). În plus tot această regiune este capabilă să genereze un comportament motor complex (pacienții prezintă la stimularea mișcări automate oricentrate către propriul corp au spre diferite obiecte din spațiul peripersonal). Această intricare a răspunsurilor emoționale cu răspunsuri motorii complexe sugerează ca aMCC este rețea implicată în răspunsul motor condiționat emoțional. Conectivitatea multimodală a acestei regiuni pune în evidență o rețea alcătuită din cortexul prefrontal mezial și cortexul premotor-motor care ar permite schimbul și integrarea informației emoționale cu cea cognitive iar ulterior transpunerea în comportament. Răspunsurile motorii elementare, clonii, posturi tonice ale membre superioare / inferioare, limbă, cavitate bucală și ochi, sunt grupate în MCC imediat inferior de aria motorie suplimentară și de lobului paracentral. Analiza de conectivitatea a evidențiat conexiuni importante cu regiunea motor-premotor. Analiza răspunsurilor clinice la stimularea electrică a PCC a identificat modificările ale percepției vizuale (pacienții afirmă scăderea acuității vizuale, apariția unor halucinații simple sau incapacitatea de coordonare a globilor oculari) ceea ce demonstrează implicarea acestei regiuni în procesarea vizuospațială. PCC este conectat cu ariile vizuale primare și secundare dar și cu cortexul prefrontal și sensorimotor. În cele din urmă, am reușit să cartografiem locațiile din cortexul cingulat care intervin în percepția sinelui prin informații senzoriale care definesc inclusiv percepția corpului. În câteva situații particular (17) am reușit să inducem efecte clinice complexe care aparțin domeniului de percepție a propriului corp. În cazul acestor stimulări pacienții relatează că au senzația că un membru se detașează de corp, ca membrele devin mai grele, corpul este deplasat spre dreapta/stânga/superior fără voia lor sau că au senzația că își văd trupul din mai multe locuri. Analiza de conectivitate a arătat că stimularea induce o deconectare a cortexului insular posterior stâng și activează conexiunile emisferei drepte, în special a fluxului vizual ventral și al cortexului inferior frontoparietal.

## **Bibliografia**

- Alkemade A, Groot JM, Forstmann BU. Do we need a human post mortem whole-brain anatomical ground truth in in vivo magnetic resonance imaging? *Front Neuroanat.* 2018;12. <https://doi.org/10.3389/fnana.2018.00110>.
- Amaral DG, Price JL, Pitkänen A, Carmichael ST. Anatomical organization of the primate amygdaloid complex. 1992.
- Amiez C, Petrides M. Neuroimaging evidence of the anatomo-functional organization of the human cingulate motor areas. *Cereb Cortex.* 2014;24:563–78. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs329>.
- Azanõn E, Tamè L, Maravita A, Linkenauger SAA, Ferrè ERR, Tajadura-Jiménez A, et al. Multimodal Contributions to Body Representation. *Multisens Res.* 2016;29:635–61. <https://doi.org/10.1163/22134808-00002531>.
- Bechara A, Tranel D, Damasio H, Adolphs R, Rockland C, Damasio AR. Double dissociation of conditioning and declarative knowledge relative to the amygdala and hippocampus in humans. *Science (80- )*. 1995;269:1115–8. <https://doi.org/10.1126/science.7652558>.
- Beckmann M, Johansen-berg H, Rushworth MFS. Connectivity-Based Parcellation of Human Cingulate Cortex and Its Relation to Functional Specialization. 2009;29:1175–90. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3328-08.2009>.
- Blanke O. Multisensory brain mechanisms of bodily self-consciousness. *Nat Rev Neurosci.* 2012;13:556–71. <https://doi.org/10.1038/nrn3292>.
- Botvinick MM, Carter CS, Braver TS, Barch DM, Cohen JD. Conflict monitoring and cognitive control. *Psychol Rev.* 2001;108:624–52. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.108.3.624>.
- Botvinick MM, Cohen JD, Carter CS. Conflict monitoring and anterior cingulate cortex: an update. *Trends Cogn Sci.* 2004;8:539–46. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2004.10.003>.
- Braak H. A primitive gigantopyramidal field buried in the depth of the cingulate sulcus of the human brain. *Res Reports.* 1976;109:219–33.
- Brodmann K. Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues. 1909.
- Bush G, Luu P, Posner MI. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. Vol. 4, *Trends in Cognitive Sciences.* 2000. p. 215–22. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(00\)01483-2](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(00)01483-2).
- Caruana F, Avanzini P, Gozzo F, Francione S, Cardinale F, Rizzolatti G. Mirth and laughter elicited by electrical stimulation of the human anterior cingulate cortex. *Cortex.* 2015;71:323–31. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2015.07.024>.
- Caruana F, Gerbella M, Avanzini P, Gozzo F, Pelliccia V, Mai R, et al. Motor and emotional behaviours elicited by electrical stimulation of the human cingulate cortex. *Brain.* 2018; <https://doi.org/10.1093/brain/awy219>.

- Chassagnon S, Minotti L, Stephane K, Hoffmann D, Kahane P. Somatosensory, motor, and reaching/grasping responses to direct electrical stimulation of the human cingulate motor areas. 2008;109:593–604. <https://doi.org/10.3171/JNS/2008/109/10/0593>.
- Critchley HD, Mathias CJ, Josephs O, O’Doherty J, Zanini S, Dewar B-K, et al. Human cingulate cortex and autonomic control: converging neuroimaging and clinical evidence. *Brain*. 2003;126:2139–52. <https://doi.org/10.1093/brain/awg216>.
- Donos C, Măliia MD, Mîndruță I, Popa I, Ene M, Bălănescu B, et al. A connectomics approach combining structural and effective connectivity assessed by intracranial electrical stimulation. *Neuroimage*. 2016;132:344–58. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.02.054>.
- Etkin A, Egner T, Kalisch R. Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Trends Cogn Sci*. 2011;15:85–93. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.11.004>.
- Etkin A, Egner T, Peraza DM, Kandel ER, Hirsch J. Resolving Emotional Conflict: A Role for the Rostral Anterior Cingulate Cortex in Modulating Activity in the Amygdala. *Neuron*. 2006;51:871–82. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.07.029>.
- Fletcher PC, Happé F, Frith U, Baker SC, Dolan RJ, Frackowiak RS, et al. Other minds in the brain: a functional imaging study of “theory of mind” in story comprehension. *Cognition*. 1995;57:109–28.
- Friston KJ. Functional and Effective Connectivity. *Hum Brain Mapp*. 1994;78:56–78. <https://doi.org/10.1002/hbm.460020107>.
- Friston KJ. Functional and effective connectivity: a review. *Brain Connect*. 2011;1:13–36. <https://doi.org/10.1089/brain.2011.0008>.
- Friston KJ, Harrison L, Penny W. Dynamic causal modelling. *Neuroimage*. 2003;19:1273–302.
- Frith CD, Gallagher HL. Functional imaging of “theory of mind.” *Trends Cogn Sci*. 2003;7:77–83.
- Gallagher HL, Jack AI, Roepstorff A, Frith CD. Imaging the intentional stance in a competitive game. *Neuroimage*. 2002;16:814–21.
- Gallagher S. Body Image and Body Schema: A Conceptual Clarification [Internet]. Vol. 7, *The Journal of Mind and Behavior*. Institute of Mind and Behavior, Inc.; 1986 [cited 2018 Aug 5]. p. 541–54. <https://doi.org/10.2307/43853233>.
- Jin F, Zheng P, Liu H, Guo H, Sun Z. Functional and anatomical connectivity-based parcellation of human cingulate cortex. *Brain Behav*. 2018;8:e01070. <https://doi.org/10.1002/brb3.1070>.
- Keizer A, Smeets MAM, Dijkerman HC, Uzunbajakau SA, van Elburg A, Postma A. Too Fat to Fit through the Door: First Evidence for Disturbed Body-Scaled Action in Anorexia Nervosa during Locomotion. Tsakiris M, editor. *PLoS One*. 2013;8:e64602. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064602>.
- Loh KK, Hadj-Bouziane F, Petrides M, Procyk E, Amiez C. Rostro-Caudal organization of

- connectivity between cingulate motor areas and lateral frontal regions. *Front Neurosci.* 2018;11. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00753>.
- Mălîia M-D, Donos C, Barborica A, Popa I, Ciurea J, Cinatti S, et al. Functional mapping and effective connectivity of the human operculum. *Cortex.* 2018;109:303–21. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cortex.2018.08.024>.
- Mandonnet E, Winkler PA, Duffau H. Direct electrical stimulation as an input gate into brain functional networks: Principles, advantages and limitations. *Acta Neurochir (Wien).* 2010;152:185–93. <https://doi.org/10.1007/s00701-009-0469-0>.
- Matthews SC, Paulus MP, Simmons AN, Nelesen RA, Dimsdale JE. Functional subdivisions within anterior cingulate cortex and their relationship to autonomic nervous system function. *Neuroimage.* 2004;22:1151–6. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.03.005>.
- McIntosh AR, Gonzalez-Lima F. Structural equation modeling and its application to network analysis in functional brain imaging. *Hum Brain Mapp.* 1994;2:2–22. <https://doi.org/10.1002/hbm.460020104>.
- Miller EK, Cohen JD. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci.* 2001;24:167–202. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.167>.
- Mohanty A, Engels AS, Herrington JD, Warren SL, Miller GA. Differential engagement of anterior cingulate cortex subdivisions for cognitive and emotional function. 2007;44:343–51. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2007.00515.x>.
- Nimchinsky EA, Gilissen E, Allman JM, Perl DP, Erwin JM, Hof PR. A neuronal morphologic type unique to humans and great apes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96:5268–73. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.9.5268>.
- Nowak LG, Bullier J. Axons, but not cell bodies, are activated by electrical stimulation in cortical gray matter. I. Evidence from chronaxie measurements. *Exp Brain Res.* 1998;118:477–88. <https://doi.org/10.1007/s002210050304>.
- Palomero-gallagher N, Eickhoff SB, Hoffstaedter F, Schleicher A, Mohlberg H, Vogt BA, et al. Functional organization of human subgenual cortical areas: Relationship between architectonical segregation and connectional heterogeneity. *Neuroimage.* 2015;177–90. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.04.053>.Functional.
- Palomero-Gallagher N, Hoffstaedter F, Mohlberg H, Eickhoff SB, Amunts K, Zilles K. Human Pregenual Anterior Cingulate Cortex : Structural , Functional , and Connectional Heterogeneity. 2018;1–23. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhy124>.
- Palomero-Gallagher N, Mohlberg H, Zilles K, Vogt BA. Cytology and Receptor Architecture of Human Anterior Cingulate Cortex. *J Comput Neurosci.* 2008;508:906–26. <https://doi.org/10.1002/cne.21684>.Cytology.
- Palomero-gallagher N, Vogt BA, Schleicher A, Mayberg HS, Zilles K. Receptor Architecture of Human Cingulate Cortex : Evaluation of the Four-Region Neurobiological Model. 2009;2355:2336–55. <https://doi.org/10.1002/hbm.20667>.

- Parvizi J, Rangarajan V, Shirer WR, Desai N, Greicius MD. The Will to Persevere Induced by Electrical Stimulation of the Human Cingulate Gyrus. *Neuron*. 2013;80:1359–67. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.10.057>.
- Pau R, Antoinette Y. Little-known neurons of the medial wall : a literature review of pyramidal cells of the cingulate gyrus. *J Chiropr Med*. 2010;9:115–20. <https://doi.org/10.1016/j.jcm.2010.05.001>.
- Paus T. Primate anterior cingulate cortex: Where motor control, drive and cognition interface. Vol. 2, *Nature Reviews Neuroscience*. 2001. p. 417–24. <https://doi.org/10.1038/35077500>.
- Paus T, Petrides M, Evans AC, Meyer E. Role of the human anterior cingulate cortex in the control of oculomotor, manual, and speech responses: a positron emission tomography study. *J Neurophysiol*. 1993;70:453–69. <https://doi.org/10.1152/jn.1993.70.2.453>.
- Picard N, Strick PL. Motor areas of the medial wall: a review of their location and functional activation. *Cereb cortex*. 1996;6:342–53. <https://doi.org/10.1093/cercor/6.3.342>.
- Popa I, Barborica A, Scholly J, Donos C, Bartolomei F, Lagarde S, et al. Illusory own body perceptions mapped in the cingulate cortex — An intracranial stimulation study. 2019;1–14. <https://doi.org/10.1002/hbm.24563>.
- Rainville P, Duncan GH, Price DD, Carrier B, Bushnell MC. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science (80- )*. 1997;277:968–71. <https://doi.org/10.1126/science.277.5328.968>.
- Schreiber T. Measuring information transfer. *Phys Rev Lett*. 2000;85:461–4. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.85.461>.
- Shackman AJ, Salomons T V., Slagter HA, Fox AS, Winter JJ, Davidson RJ. The integration of negative affect, pain and cognitive control in the cingulate cortex. Vol. 12, *Nature Reviews Neuroscience*. 2011. p. 154–67. <https://doi.org/10.1038/nrn2994>.
- Talairach J, Bancaud J, Geier S, Bordas-Ferrer M, A Bonis GS, Rusu M. The cingulate gyrus and human behaviour. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1973;45–52.
- Thurm BE, Pereira ES, Fonseca CC, Cagno MJS, Gama EF. Neuroanatomical aspects of the body awareness. *J Morphol Sci*. 2011;28:296–9.
- Tolomeo S, Christmas D, Jentzsch I, Johnston B, Sprengelmeyer R, Matthews K, et al. A causal role for the anterior mid-cingulate cortex in negative affect and cognitive control. *Brain*. 2016a;139:1844–54. <https://doi.org/10.1093/brain/aww069>.
- Tolomeo S, Christmas D, Jentzsch I, Johnston B, Sprengelmeyer R, Matthews K, et al. A causal role for the anterior mid-cingulate cortex in negative affect and cognitive control. 2016b;:1844–54. <https://doi.org/10.1093/brain/aww069>.
- Valentín A, Anderson M, Alarcón G, Seoane JJGGG, Selway R, Binnie CD, et al. Responses to single pulse electrical stimulation identify epileptogenesis in the human brain in vivo. *Brain*. 2002;125:1709–18. <https://doi.org/10.1093/brain/awf187>.
- de Vignemont F. Body schema and body image--pros and cons. *Neuropsychologia*.

2010;48:669–80. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.09.022>.

Vogeley K, Bussfeld P, Newen A, Herrmann S, Happé F, Falkai P, et al. Mind reading: neural mechanisms of theory of mind and self-perspective. *Neuroimage*. 2001;14:170–81. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0789>.

Vogt BA, Berger GR, Derbyshire SWG. Structural and Functional Dichotomy of Human Midcingulate Cortex. 2003;18:3134–44.

Vogt BA, Nimchinsky EA, Vogt LJ, Hof PR. Human Cingulate Cortex : Surface Features , Flat Maps , and Cytoarchitecture. 1995;506:490–506.

Vogt BA, Vogt L, Laureys S. Cytology and Functionally Correlated Circuits of Human Posterior Cingulate Areas. 2009;29:452–66. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.07.048>.Cytology.

Wendling F, Bartolomei F, Bellanger JJ, Chauvel P. Interpretation of interdependencies in epileptic signals using a macroscopic physiological model of the EEG. *Clin Neurophysiol*. 2001;112:1201–18.

## Anexe

### Lucrări publicate în jurnale indexate ISI:

- **Popa I**, Barborica A, Scholly J, Donos C, Bartolomei F, Lagarde S, Hirsch E, Valenti-Hirsch MP, Maliia MD, Arbune AA, Daneasa A, Ciurea J, Bajenaru OA, Mindruta I Illusory Own Body Perceptions Mapped in the Cingulate Cortex—An Intracranial Stimulation Study March 2019 Human Brain Mapping 40(9)DOI: 10.1002/hbm.2456
- **Popa I**, Donos C, Barborica A, Opris I, Măliia MD, Ene M, Ciurea J, Mîndruță I. Intrusive Thoughts Elicited by Direct Electrical Stimulation during Stereo-Electroencephalography Front Neurol. (2016) Jul 18;7:114.
- \*Arbune AA, \***Popa I**, Mindruta I, Beniczky S, Donos C, Daneasa A, Măliia MD, Băjenaru OA, Ciurea J, Barborica A. Sleep modulates effective connectivity: a study using intracranial stimulation and recording. Clinical Neurophysiology 2019 \*ambii primi autori
- Lagarde S, Scholly J, **Popa I**, Valenti-Hirsch MP, Trebuchon A, McGonigal A, Milh M, Staack AM, Lannes B, Lhermitte B, Proust F, Benmekhbi M, Scavarda D, Carron R; Figarella-Brager D, Hirsch E, Bartolomei Fabrice Can histologically normal epileptogenic zone share common electrophysiological phenotypes with focal cortical dysplasia? SEEG-based study in MRI-negative epileptic patients J. Neurol 2019 May 4
- Maliia MD, Donos A, Barborica A, **Popa I**, Ciurea A, Cinatti S, Mindruta I Functional mapping and effective connectivity of the human operculum Cortex 2018 Dec;109:303-321.
- Măliia MD, Donos C, Barborica A, Mindruta I, **Popa I**, Ene M, Beniczky S High frequency spectral changes induced bu single-pulse electrical stimulation: Comparison between physiologic and pathologic networks Clin Neurophysiol. 2016 Dec 28. pii: S1388-2457(16)31028-8.
- Donos C, Maliia MD, Mindruta I, Popa I, Ene M, Balanescu B, Ciurea A, Barborica A A connectomics approach combining structural and effective connectivity assessed by intracranial electrical stimulation, NeuroImage 2016
- Trebaul L, Rudrauf D, Job AS, Măliia MD, **Popa I**, Barborica A, Minotti L, Mîndruță I, Kahane P, David O Stimulation artifact correction method for estimation of early cortico-cortical evoked potentials. J Neurosci Methods. (2016) May 1;264:94-102

- Ciurea A, \***Popa I**, Maliia MD, Csilla-Johanna N, Barborica A, Donos C, Ciurea J, Opris I, Mindruta I, Successful epilepsy surgery in frontal lobe epilepsy with startle seizures: a SEEG study, *Epileptic Disord.* 2015 Dec 1;17(4):363-71 \* autor corespondent

**Lucrări publicate în jurnale indexate BDI:**

- Anca Adriana Arbune, Ovidiu Alexandru Bajenaru, **Irina Popa**, Ioana Mindruta, Supplementary motor area – clinical semiology and results of direct electrical stimulation during intracranial electrodes exploration, *Romanian Journal of Neurology*, 2018;17(2):71-77

**Capitole de carte:**

- Cristian Donos, Andrei Barborica, Ioana Mindruta, Mihai Maliia, **Irina Popa**, Jean Ciurea, “Connectomics in patients with temporal lobe epilepsy” in “The physics of the mind and brain disorders” Springer 2017