МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО НЕВРОХИРУРГИЯ

Дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен “Доктор” на

Д-р Калоян Руменов Габровски

Интраоперативно електрофизиологично картиране и мониториране на централната мозъчна област и пирамидния път при супратенториални неврохирургични интервенции под обща анестезия

Научен ръководител:
Доц. д-р Красимир Ц. Минкин, дм

София, 2022

Използвани съкращения:

ИОМ – интраоперативно мониториране

ЕП – евокирани потенциали

ССЕП – соматосензорни евокирани потенциали

ССЕП-ФО - соматосензорни евокирани потенциали – фазово обръщане

МЕП – мотрони евокирани потенциали

ЦБ – централна бразда

ЦО – централна област

ПП – пирамиден път

ОА – обща анестезия

БК – „будна краниотомия“

ПМК – премоторна кора

ДМП – допълнително моторно поле

М-I – първична моторна кора (прецентрална гънка)

КТ – компютърна томография

ЯМР – ядрено-магнитен резонанс

Статистически съкращения:

n – обем на извадката (брой)

p – вероятност нулевата хипотеза да е вярна/ статистическа достоверност

χ^2 – хи квадрат

σ – стандартно отклонение

Съдържание

1. Въведение **4**
2. Литературен обзор **5**

2.1.История **5**

2.2.Развитие на електрофизиологичното мониториране в супратенториалната неврохирургия в България **6**

2.3.Основни понятия в ИОМ **8**

2.4.Анатомия и физиология на централната област и пирамидния път в супратенториалната неврохирургия **9**

2.5.Методи за интраоперативно електрофизиологично картиране на централната област и пирамидния път в супратенториалната неврохирургия **16**

2.6.Интраоперативно мониториране под ОА при различни различни супратенториални патологични процеси **34**

3. Цел и задачи **45**
4. Материал и методи **46**
5. Резултати **65**

5.1.Обща характеристика на пациентите и проведените интервенции **65**

5.2.Резултати по мониторираните модалности **68**

5.3.Усложнения свързани с ИОМ **86**

5.4.Функционален изход **87**

5.5.Резултати от ИОМ по нозологични групи **92**

6. Обсъждане **105**

6.1.Демографски и епидемиологични данни **105**

6.2.Резултати по мониторирани модалности **106**

6.3.Усложнения свързани с ИОМ **119**

6.4.Функционален изход **121**

6.5.Резултати от ИОМ по нозологични групи **127**

7. Обобщение и изводи **145**
8. Самооценка на приносите **147**
9. Библиография **148**
10. Публикации и научни съобщения във връзка с дисертацията **170**

1. Въведение

Постоперативният двигателен дефицит е едно от най-опустошителните усложнения в съвременната неврохирургия. Той би могъл да се дължи на директно увреждане на първичната моторна кора и нейните подкорови проекции, както и на ретракционни контузии и исхемична увреда [143]. Перироландовата локализация на патологичния процес често ограничава обема на резекция с всички последствия от това – влошен онкологичен резултат, контрол на епилепсията, др. В някои случаи, лезиите с функционална локализация се приемат дори за неоперабилни [32, 99].

Още в „зората“ на съвременната неврохирургия моторната функция и нейното запазване са били приоритет и обект на проучване. В края на 19-ти и началото на 20-ти век Victor Horsley и Wilder Penfield, целейки опознаване и предпазване на двигателната функция, използват електрофизиологични методи – директна електрическа стимулация. Впоследствие техниките за електрофизиологично картиране и мониториране намират все по-широко приложение в съвременната туморна и епилептична хирургия, предимно в условията на „будна краниотомия“ (БК)

Наред с бурното развитие на мозъчното картиране в условията на БК, през последните 40 години си проправят път редица техники за интраоперативно мониториране (ИОМ) на неврологичните функции под обща анестезия (ОА). В супратенториалната неврохирургия те са основно насочени към картиране и мониториране на двигателната функция и нейния субстрат първичната моторна кора и пирамидния път. Тези техники дават възможност за функционална ориентация и проследяване, в рамките на интервенцията, на интегритета на неврологичните функции [32, 36, 96, 99].

2. Литературен обзор

2.1. История

Кортикалната директна стимулация представлява стимулиране на мозъчната кора с цел определяне границите на функционално важни зони. След експерименталното откриване на моторната кора при животни от Fritsch и Hitzig (1870) започнали опитите за практическото приложение на това познание в неврохирургичната практика [56]. Сър Victor Horsley (1891), основоположник на неврохирургията, е и първият, който изследвал систематично моторната кора използвайки директна електрична стимулация [81]. Оттогава този метод за предизвикване на движения и локализация на прецентралната гънка чрез кортикална стимулация е широко използван и подобряван. Основен принос има Wilder Penfield, който описва соматотопичната организация на моторната кора и въвежда понятията за моторния и сетивния homunculus [158]. Благодарение на тази техника се установява, че освен първичната моторна кора, съществуват вторична и допълнителна моторни зони, които участват в инициацията и координацията на движенията [169].

Скоро след това еклетрокортикографията (ЕКоГ) е използвана за идентификация на области с епилептична активност [85, 124]. Следващите стъпки в развитието на интраоперативната електрофизиология идват няколко десетилетия по-късно. Те са свързани с въвеждането на ИОМ с помощта на ЕЕГ по време на каротидна ендартеректомия [50, 194]. Там ИОМ замества необходимостта от „будни“ интервенции и прецизира необходимостта от шънтиране, което е предпоставка за широкото му навлизане при този тип интервенции.

Соматосензорните евокирани потенциали (ССЕП) записани от скапови електроди са начално проучени през седемдесетте години на 20-ти век. Това са средно и дълголатентни потенциали 50-200 ms. Nash et al. първоначално прилагат тези потенциали в операционната зала, но резултатите им били силно негативно повлияни от множеството електрически интерференции и промените в

дълбочината на анестезията [136]. Grundy (1982) публикува серия от съобщения свързани с анестетичните ефекти върху ССЕП и предлага анестетични режими съвместими с ИОМ [73, 74]. Проблемът с вариабилността на ССЕП и трудната им субтракция от фоновия шум в операционната зала е до голяма степен преодолян от Nuwer and Dawson (1984) [149]. Авторите предлагат използването на късолатентни ССЕП и рестриктивни филтри и превръщат този тип ЕП потенциали в основна модалност за ИОМ на гръбначно-мозъчната функция през следващите две десетилетия. Поради факта, че този тип потенциали не отразяват директно целостта и провеждането по кортикоспиналния път се появяват редица съобщения за „фалшиво положиетлни“ и „фалшиво отрицателни резултати“ по отношение на моторната функция.

В средата на 80-те години на 20-ти век, магнитната кортикална стимулация, която вече е използвана с успех при будни болни, е проучена като метод за евокиране на потенциали от пирамидния път под обща анестезия. МЕП с магнитна стимулация обаче се оказват трудни за предизвикване и неудобни по време на обща анестезия. Едва през 1993 г, Taniguchi et al. предлагат надеждна техника за получаване на възпроизводими мускулни МЕП в условията на обща анестезия [212]. Това открива цял нов хоризонт за картиране и мониториране на моторната функция в условия на обща анестезия.

2.2. Развитие на електрофизиологичното мониториране в супратенториалната неврохирургия в България

Техниките за мозъчно картиране и мониториране, както и като цяло интраоперативната електрофизиология, навлизат в българската неврохирургична практика с известно закъснение спрямо водещите световни центрове. То е по-малко по отношение на мозъчното картиране в условия на „будна краниотомия“. Последното не е директен обект на настоящия труд, но е един от важните методи за мозъчно картиране.

Първите съобщения за осъществяване на БК у нас датират от 2005 и 2006 г., когато са осъществени първите такива интервенции в съответно УМБАЛ

„Александровска“ и УМБАЛСМ "Н.И.Пирогов" [4, 5]. В тези първоначални опити БК е използвана предимно за продължително мониториране на функции изложени на риск. За първи път за използването на директна биполярна електрическа стимулация при БК съобщават Минкин и др. (2007) от УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ [7]. Впоследствие, предимно благодарение на доц. Красимир Минкин, техниката навлиза широко в хирургичната практика на клиниката по неврохирургия на УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ в глиомната и епилептичната хирургия, което е докладвано в престижни международни издания [130, 174]. От анестезиологична гледна точка проблемът разглежда д-р Р. Танова (2014), която защитава дисертационен труд, анализиращ анестезиологичните техниките за осъществяване на „будна краниотомия“ [8].

По отношение на ИОМ под ОА, българският опит е по-ограничен, като методологията навлиза по-масово едва през последното десетилетие. За първи път използването на соматосензорни евокирани потенциали за картиране на централната бразда е докладвано от проф. М. Маринов (1992) на „Национална конференция по неврохирургия“ [123]. Въпреки това обаче, през последвалите две десетилетия техниката не добива голяма популярност в страната и нейното приложение не е докладвано. Техниката е рутинно въведена в клиниката по неврохирургия на УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ през 2011 г. от автора на настоящия труд, като тогава е докладван и първоначалния ни опит с нея при 21 случая [2]. През следващите години, макар и малко по-рядко използвана, в сравнение с картирането с моторни евокирани потенциали, остава важен и надежден метод за картиране на централната мозъчна област [1].

Моторното картиране с монополярна директна електрическа стимулация и записи на моторни евокирани потенциали е другата основна техника за картиране и мониториране на перироландовата област и пирамидния път под ОА, разглеждана в настоящия труд. Тя е приложена за първи път и впоследствие рутинно въведена в практиката на клиниката по неврохирургия, УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ през 2011 г., отново от автора на настоящия труд [3, 60]. През последващите 10 години тази техника се утвърди в клиниката, като важно условие

за успешна и безопасна хирургия във функционално важни зони и съществена алтернатива на „будната краниотомия“ в редица случаи. Напоследък методологията успешно навлиза и в други неврохирургични звена в страната, като опит от приложението ѝ споделят колектив на УМБАЛ „Токуда“ [6].

2.3. Основни понятия в ИОМ

Интраоперативният невромониторинг в широкия смисъл на понятието включва разнообразни техники, като освен електрофизиологичните, към него могат да се причислят и редица други модалности, които мониторирани продължително дават представа за разнообразни физиологични параметри, имащи важно значение за запазване на интегритета на неврологичните функции. Такива са транскраниалната и микровасуларната доплер ултрасонография, измерване на парциалното тъканно налягане на кислород, др. Тъй като единствено невроелектрофизиологичните методи за мониториране директно отразяват целостта на важни неврологични функции, то понятията интраоперативно невромониториране, интраоперативно мониториране на неврологичните функции и интраоперативна неврофизиология могат да се приемат и използват като синоними [132].

От гледна точка на основните цели на ИОМ то се разделя на две групи процедури. Първата група са процедурите за продължително мониториране. Това са техники използвани през цялото време на оперативната интервенция или в критични нейни етапи, имащи за цел откриване на заплашваща, настъпваща или настъпила интраоперативна увреда на определена неврологична функция. Целта им е да предскажат и предотвратят неврологичен дефицит. Втората основна група процедури за ИОМ включва техники за интраоперативна идентификация на определени важни, функционално натоварени зони на различни нива на нервната система (корови, подкорови зони, моторни ядра, периферни нерви, др.). Тези техники се означават като локализационни, или картиращи (mapping). Те се използват моментно – еднократно или многократно по време на оперативната интервенция и имат за цел идентификация и предпазване от увреждане на

търсените структури. Двете основни групи техники не се различават съществено по отношение на използваните неврофизиологични модалности, а предимно по своята цел.

2.4. Анатомия и физиология на централната област и пирамидния път в супратенториалната неврохирургия.

2.4.1. Корова анатомия на централната област.

Централна мозъчна област (ЦО) се състои от две напречни мозъчни гънки - прецетрална и постцентрална. Тази област е една от най-функционално натоварените и проучени в цялата централна нервна система и съдържа първичните моторни и сензорни корови представителства[158, 166]. Освен това областта има относително постоянни и отличителни анатомични граници. Това дава основание на някои съвременни автори да въведат дори понятието централен дял (лоб) [55, 166, 225], което макар и неприето от официалната действаща анатомична номенклатура не е лишено от логика. Всъщност, понятието централен дял не е ново и е въведено още в класификацията на Leuret и Graiolet публикувана през 1857 г., която разделя мозъка на 5 дяла – централен, фронтален, париетален, темпоросфеноидален и окципитален [157]. Малко по-късно, английският анатом Wiliam Turner разделя централния лоб между фронталния и париеталния като определя за граница между тях т.нар. Роландова бразда [215].

В по-нататъшното изложение двете понятия централна област и централен дял ще бъдат използвани като еднозначни.

Морфологично, централният дял е разположен косо, над Силвиевата фисура и съответства приблизително на средната част на мозъчната хемисфера [166]. Латералната му повърхност съответства на пре- и постцентралните гънки, които са разделени помежду си от централната бразда и лимитирани отпред от прецентралния и отзад от постцентралния сулкуси. Той извива над горната граница на хемисферата по медиалната ѝ повърхност и включва в тази си част парацентралния лобул, който от своя страна е ограничен от парацентралния

сулкус напред, асцендентния (маргиналния) клон на s. cinguli назад и от самия s. cinguli отдолу. Асцендентният рамус е много постоянен и надежден маркер видим и на ЯМР, докато парацентралният сулкус се среща при около 50 % от хемисферите[55].

Централната бразда (ЦБ) е един от най-постоянните и важни хирургични ориентири по латералната мозъчна повърхност [31, 165, 229, 232]. Тя разделя челния от париеталния мозъчни дялове и първичната моторна от първичната сензорна кора. ЦБ започва по горната граница на латералната повърхност продължавайки по медиалната повърхност на хемисферата в 90% от случаите[165]. ЦБ пресича горната хемисфериална граница на приблизително 2 см зад средната точка между челния и окципиталния полюс и на средно 5,3 см зад коронарния шев по средна линия[55]. Надолу и латерално ЦБ обикновено свършва на около 2-2,5 см зад предния асцендентен клон на Силвиевата бразда и на 3,8 см от коронарния шев на това ниво. От своя горно-медиален край ЦБ се насочва латерално, надолу и напред, формирайки ъгъл от около 70º с предната част на горния хемисфериален ръб [31, 32, 165, 229, 232]. По латералната си повърхност образува три извивки, придаващи ѝ формата на двойна буква S (права или обърната). Горната и долната извивки са предно конвексни. Най-добре изразената, средна извивка е предно конкавна. Формата на тази извивка на ЦБ и съответстващата ѝ извивка на прецентралната гънка, в конкавитета, на която се вдава горният фронтален сулкус се оприличават на гръцката буква омега (Ω)[31, 165, 229]. По правило (над 90%) ЦБ не достига Силвиевата фисура, като в най-долната му част е налице връзка между прецентралната и постцентралната гънка, наречена субцентрална гънка (pli de passage) [48, 55, 165, 166]. Долната трета на ЦБ има относително постоянни отношения с централния сулкус на инсулата, като има повърхностен и успореден спрямо него ход[55, 165, 225].

Прецентралната гънка е вертикално разположена и има паралелен на ЦБ ход и показва същите извивки по дължината си. Горното предноконкавно коляно съответства на пъвичната моторна кора за ръката. Предната граница на прецентралния гирус е разположен на средно 3,6 см от коронарния шев по средна

линия и на 2,3 см от същия в най-латералната си част. Най-близката до коронарния шев част на гируса съответства на долната му предноконвексна кривина и се намира на нивото на горната темпорална линия, където разстоянието помежду им е средно 1,8 см [55]. Прецентралният гирус се намира латерално от следните по-дълбоко разположени мозъчни структури: тяло на латералния вентрикул, таламус, задно бедро на вътрешната капсула задната част на лещовидното ядро и средната част на инсулата.

Първичната моторна кора (M-I, поле 4 по Brodmann) се намира върху предната стена на централната бразда и прилежащите части на прецентралната гънка. Тази област е широка близо до интерхемисферната бразда и значително по-тясна в съседство със Силвиевата бразда. M-I съответства на предната част на парацентралния лобул върху медиалната повърхност на хемисферата [216]. M-I представлява сравнително дебела корова област (3.5-4.5 мм) и има агрануларна структура. Характерни за тази област са гигантските пирамидни клетки на Betz, които могат да достигнат дължина над 100 μm. Първичната моторна кора съдържа приблизително 34 000 пирамидни неврони [109]. Тези неврони се смята, че са важни за осъществяването на финитe волеви движения. От друга страна, кортикоспиналния път е изграден от приблизително 1 000 000 аксони и следователно в него участват аксони на много други неврони [109, 197] . Проучвания основани на ретроградна дегенерация разкриват, че поле 4 по Brodmann дава началото на 31% от влакната в кортикоспиналния път, поле 6 на 29%, а париеталния дял на 40% [109]. Електрическата стимулация на M-I предизвиква мускулна контракция на определени мускулни групи от контралатералната част на тялото [158, 182]. Увредите на M-I водят до парализа на съответната мускулна група. Възстановяването е по-добро при частична увреда на M-I и е по-пълно за проксималните мускулни групи.

Прецентралният сулкус, относително постоянно, разделя pars opercularis на долния челен гирус от прецентралния гирус и достига Силвиевата фисура в около 70% от случаите, като нагоре към средния и особено горния челен гирус, са налице между 1 и 3 гирални моста с тях в практически всички хемисфери [55,

165, 166]. Фактът, че прецентралният сулкус е прекъснат в горната си (парасагитална) част има и важни практически последствия за интраоперативната ориентация в областта. Липсата на сулкус в тази част означава и липса на анатомична граница между горната и понякога средната челна гънки и функционално натоварения прецентрален гирус.

Латералнта повърхност на челния дял напред се разделя от 2 непостоянни бразди на три хоризонтални гънки – горна, средна и долна челни гънки.

Постцентралният гирус съответства на първичната соматосензорна област на мозъка. Той е по-тесен от прецентралния гирус, което може да подпомогне идентификацията му. Той също повтаря описаните кривини характерни за ЦБ. Постцентралният сулкус достига до интрхемисфериалната бразда в 45% и до Силвиевата фисура в около 60 % от хемисферите [55]. Той има постоянни отношения към интрапариеталния сулкус, на който е перпендикулярен и в който обичайно прехожда. Последният разделя париеталния дял на горен и долен париетален лобул. Постцентралния сулкус е често прекъснат от 1-2 гирални моста прехождащи към горния париетален лобул и по-рядко към супрамаргиналния гирус.

2.4.2. Други моторни кортикални области

Повечето автори се обединяват около позицията, че съществуват три основни кортикални моторни области: първичната моторна кора (М-I), премоторната кора (ПМК) и допълнително моторно поле (ДМП). Тези моторни полета се различават по анатомичната си локализация и функционалното си значение [41, 170].

ПМК съответства на област 6 по Brodmann, което се разполага върху латералната повърхност на мозъка, напред от поле 4 по Brodmann [220]. Тази област има подобно на М-I агрануларен строеж, но липсват гигантски неврони на Betz. ПМК има специфична роля свързана с провокирани и контролирани от сетивни стимули движения [190]. Тази кора се активира в отговор на зрителни, слухови и соматосензорни дразнения. Стимулацията ѝ при будни пациенти често

води до двустранни, бавни моторни отговори като прагът, при който стимулацията води до моторен отговор е по-висок от прага на първичната моторна кора. Едностранните увреди на премоторната кора не водят до парализи или промяна в тонуса на крайниците.

Допълнителното моторно поле (supplementary motor area - SMA) се разполага върху медиалната повърхност на горната фронтална гънка. Около 95% от невроните в ДМП се активират независимо от това коя половина на тялото изпълнява дадено движение. Само 5% от невроните на ДМК изпращат аксоните си директно към гръбначния мозък [28]. ДМК има предимно кортико-кортикални връзки с М-I, ПМК, първичната сетивна кора и контралатералната ДМК [78, 126]. Електрическата стимулация на ДМП е с малко по-висок праг от този на М-I и води до двустранни дифузни моторни отговори. Увредата на ДМК води до синдром на ДМК, който се характеризира със следоперативна пълна акинезия и блокиране на говора, които няколко дни по-късно се възстановяват внезапно и спонтанно. Характерно за този синдром е запазване на мускулния тонус на акинетичните крайници. Клиничният преглед няколко седмици до няколко месеца по-късно, установява, че единственото продължаващо последствие от увредата на ДМК е нарушение в алтернiращите движения на ръцете [47, 94, 173].

2.4.3. Пирамиден път

По дефиниция пирамидният път (ПП) включва всички аксонални снопове вървящи лонгитудинално в пирамидите на продълговатия мозък, независимо от техния произход. Тези влакна произхождат от мозъчната кора и повечето продължават в гръбначния мозък образувайки кортикоспиналния път [48]. Част от влакната на този път (кортикобулбарни) се отделят в продълговатия мозък и в по-високи стволови отдели, достигайки моторните ядра на черепно-мозъчните нерви, което означава, че технически не са част от пирамидите на продълговатия мозък. Поради фукционалната им близост и анатомичната им свързаност на по-високите стволови и подкорови нива те се включват от повечето автори в понятието пирамиден път [48].

В действителност ПП се образува от проекциите на корови неврони от широка фронто-париетална област. При човека около 40-60% от аксоните на ПП произлизат от прецентралната гънка (поле 4 на Brodmann) и около 20% от соматосензорната кора (полета 1,2,3 на Brodmann) в постцентралнта гънка. Останалите корови проекции в състава на ПП произлизат от полета 6,8 – премоторна област на челния дял и полета 5,7 в париеталния дял [83, 137].

Въпреки описаното разнообразие от корови зони даващи еференции в състава на пирамидния път, есенциални за моторната функция и отговорни за финитe, волеви, дистални движения на крайниците са първичната моторна кора (поле 4) и нейните проекции в ПП [48, 51, 129, 150, 232]. Тези проекции конвергират в състава на corona radiata и влизат в състава на задното бедро на капсула интерна [48, 51, 232]. По този начин понятието пирамиден път в практически цялата неврохирургична литература и в този труд се използва само за проекциите на прецентралната гънка.

Влакната в състава на ПП показват ветрилообразно подреждане – разперени в посока кората и прибрани и завъртяни в посока към вътрешната капсула. Медиалния ръб на „ветрилото“ се дефинира от аксоните на корпус калозум и латералния вентрикул. Той има S-образна форма поради извития ход на влакната достигащи до вътрешната капсула. Латераните влакна на тракта вървят дъговидно около горния лимитиращ сулкус на инсулата (циркулярен сулкус) и лещовидното ядро. Ходът на ПП през бялото вещество на хемисферата се дефинира от неговия произход – прецентралния гирус и топографията на задното бедро на вътрешната капсула, като тези структури показват завъртане на около 90°. Това означава, че задно-медиалните влакна в близост до кората произхождащи от зоната на долния крайник по медиалната мозъчна повърхност преминават в задно-латералната част на ПП в областта на задното бедро на capsula interna. Обратно, най-латералната част на подкоровия ПП, свързан с движенията на лицето и езика, минава от предно-латералано към предно-медиално в състава на най-предната част на задното бедро, достигайки коляното на вътрешната капсула [48, 51, 165, 232].

Дебелината на ПП е около 3 мм на разстояние около 1 см под нивото на кората, като в тази си част латералният му диаметър е значително по-голям и почти съответства на този на прецентралния гирус [48]. Поради факта, че влакната му конвергират и се завъртат, приближавайки capsula interna, латералният диаметър намалява, а предно-задния се увеличава. На входа си във вътрешната капсула латералния диаметър на ПП е 7,8 мм а предно-задния 17,5. Поради продължаващата конвергенция на влакната, в долната част на задното бедро на ВК, ПП намалява до 6,1 мм – латерален и 12,2 – предно-заден размер. Дължината му до нивото на горния понс е средно 74 мм [48].

Според Ebeling et Reulen (1992), съществуват 3 важни анатомични ориентира свързани със супратенториалния ПП. На първо място това е прецентралния гирус, който върви в коронарния план от медиално и назад към латерално и напред. Вторият ориентир е входа на ПП във ВК. Той лесно се дефинира на коронарен образ на ЯМР. Медиалната му граница е латералния горен ръб на тялото на латералния вентрикул и прилежащия n. caudatus, а латералната – горния циркуларен сулкус на инсулата и n. lentiformis. Тази входна зона е на около 35 – 45 мм под кортикалната повърхност. Най-медиалната част на ПП преминава в дълбочина на s. cinguli и обикаля латералния вентрикул отгоре, което го прави уязвим в тази точка. Третият ориентир е задното бедро на ВК. То е най-лесно видимо на аксиален ЯМР на около 45 мм под вертекса. Интраоперативно форамена на Монро съответства индиректно на коляното на ВК в латералната вентрикулна стена.

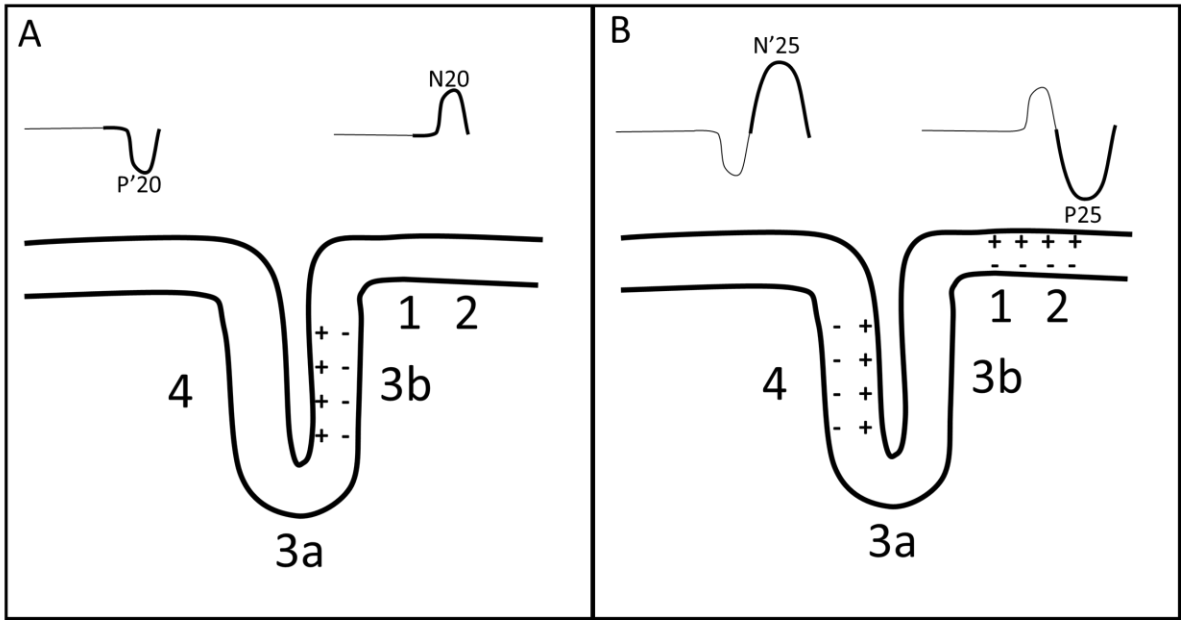
Както вече бе споменато суправентрикулната част от пътя е дебела само 3-4 мм и представлява тънка, но широка пластинка разделяща в дълбочина фронталния от париеталния дял. Поради описаните особености на подкоровия му ход трябва да се има предвид, че при хирургия на фронтални подкорови лезии под риск са по-латерално разположените в ПП влакна, а именно тези за лице и горен крайник. Обратно, при париетални подкорови процеси по-близо и съответно с по-голям риск от увреда са медиалните част на ПП – тези за долния крайник [48, 51, 55, 165, 232].

2.5. Методи за интраоперативно електрофизиологично картиране на централната област и пирамидния път в супратенториалната неврохирургия.

2.5.1. Корови соматосензорни евокирани потенциали

Методът на соматосензорни евокирани потенциали – фазово обръщане (ССЕП – ФО) е предложен от Goldring et al. (1978) при интервенции за хирургия на епилепсията [66, 67]. Голям брой проучвания след това описват употребата му в туморната хирургия [9, 12-15, 17, 32, 40, 52, 72, 112, 119, 148].

Фазовото обръщане на ССЕП се основава на факта, че диполът на аферентните кортикални разряди обръща полярността си от постцентрално към прецентрално[148]. Стимулът приложен върху периферен нерв се насочва по соматосензорните пътища към контралатералната постцентрална гънка. Елетрическите аферентни разряди могат да бъдат регистрирани като ССЕП или иначе казано, електрическият стимул приложен върху периферен нерв предизвиква появата на електрически дипол в постцентралната гънка. Поляритета на този дипол се променя преминавайки върху прецентралния гирус (фиг. 1). По този начин ССЕП (N20/P30; N –негативна вълна, P – позитивна вълна) се записват върху постцентралната гънка, а огледалният образ (P’20/N’30) от прецентралният гирус [222]. При стимулция на тибилния нерв съответстващите си вълни са P40/ N45 за постцентрално и N’40/ P’ 45 - прецентрално.



Фигура 1. Схематично представяне на генераторите на корови ССЕП и феномена на фазово обръщане. **А** – началният компонент на корови ССЕП се генерира в поле 3b на Brodmann по задния склон на ЦБ. Посоката на деполяризация води до получаването на огледални образи на записания потенциал от двете страни на ЦБ. **В** – получаване на втората вълна на ССЕП. Деполяризацията с поле 4 предизвиква аналогични, но противоположни по знак ефекти, докато деполяризацията на полета 1 и 2 не предизвикват ФО.

Редица проучвания се фокусират върху приложението на метода в туморната хирургия[9, 12-15, 17, 32, 40, 52, 72, 112, 119, 148, 222, 223]. Техниката е приложима освен при възрастни, но също така и при деца[179].

В някои случаи, типичното фазово обръщане на 20-тата милисекунда е под въпрос или липсва, но характерната последователност от вълни може да бъде записана от постцентралната гънка. Въз основа на разположението на тумора спрямо централната бразда, както и на позицията на стрип електрода спрямо нея Romstock et al. (2002) различават следните 6 типа (патерна) на ССЕП [171]:

- При поставяне на контакт на стипа непосредствено върху неангажирана от тумор ЦБ – наличие на преходна вълна от този контакт – полифазен начален компонент. Налице е ясно ФО между по-предния (фронтален) и по-задния (париетален) контакт, но не и между всеки от тях и разположения върху ЦБ. В този случай е уместно преместване на стрип

електрода по дължина, за да се избегне директната позиция на някой от контактите върху ЦБ

- При прецентрални лезии (М-I) – фазово обръщане е налице, но при силно намалени амплитуди на по-предните челни отвеждания
- При тумор ангажиращ и подлежащ на ЦБ са възможни 3 вида отговор:
    - разширени и деформирани потенциали, но налично ФО
    - без ФО, налична е само една (около 25 ms) дефлексия без локализационна стойност
    - без ФО, налице е локализиращ париетален потенциал, включващ висока вълна с латентност около 37 ms, характерна за контакта над постцентралната гънка
- При постцентрален тумор ясно ФО обръщане може да липсва, но са налице локализиращи партиетални потенциали изразяващи се в високоамплитуден полифазен отговор в диапазона 25 – 35 ms, най-изразен върху контакта на постцентралната гънка.

Най-изразеният последващ компонент при медианусна стимулация е постцентралния негативен пик между 30-тата и 40-тата ms и прецентралния N27 при запис в съседство с централната бразда. При по-задните париетални електроди не се забелязва значителна разлика в записания ССЕП, освен постепенно намаляване на амплитудата.

ССЕП-ФО би могло да бъде получено и при наличие на тумор в централната област придружен със сензорен и моторен дефицит. Рискът от липса на ФО и фалшиво локализиращи резултати, обаче нараства с по-големи тумори, разположени в пре- или постцентралните гънки [171].

Wood et al. (1988) предлагат, че голяма позитивно-негативна дефлексия с латентност 25 и 35 ms може самостоятелно да се използва като локализиращ критерий, тъй като обикновено се записва от постцентралния гирус на 10мм медиално от зоната на ръката [222].

ССЕП-ФО има успеваемост в над 90% по отношение на интраоперативната идентификация на ЦБ [95, 222], като този процент достига 97% при интерпретиране на случаите без ФО, но с локализиращи париетални потенциали [96, 99]. Неуспех при локализацията на централната бразда с ССЕП-ФО може да бъде отдаден на: 1) предизвикано от тумора изместване на ориентацията на централната бразда [32]; 2) недобро положение на записващия стрип електрод спрямо оста на централната бразда [222]; 3) анестетични влияния и мозъчен оток [32]. Дурални адхезии от предходни оперативни интервенции биха могли да затруднят поставянето на стрип електрода и да направят техниката неприложима [96].

Според Babu and Chandy (1997) ССЕП-ФО може да бъде записан при всички пациенти с преимуществено моторен дефицит, но при болни с тежък сензо-моторен дефицит опитите за записване на ССЕП са безплодни [19]. Противоположни са констатациите на Sonoo et al. (1991), които докладват двама болни с тежък сензорен дефицит и лезии локализирани в постцентралната гънка, при които скалповите N20–P20 и по-късните потенциали липсват и записват само широко разпределена активност челно [200]. Sheth et al. (2013) установяват, че най-силно свързания с неуспех на ССЕП-ФО фактор е разположение на лезията или отока от нея в постцентралната гънка на по-малко от 5 мм от ЦБ[195].

Около 10% от пациентите не показват класическото N20–P20 обръщане като възможните причини са: 1) туморът десинхронизира асцендентните таламокортикални електрически потенциали; 2) туморната маса деформира пространствено-времевите характеристики на електрическите диполи по отношение на мозъчната повърхност; 3) мястото на запис не съответства на зоната на ръката върху постцентралния гирус [96, 171, 195, 214].

ССЕП-ФО е метод за картиране на централната бразда. Той дава индиректна представа за положението на първичната сензорна и моторна кора без да е директен метод за тяхното картиране и продължилна оценка на интегритета им.

Техники на запис на ССЕП-ФО

Фазовото обръщане на соматосензорните евокирани потенциали се осъществява посредством стимулация на контаралатералния n. medianus или n. tibialis с помощта на подкожни иглени електроди, поставени в съседство с нервите и запис със субдурален стрип електод поставен върху хирургично експонирания кортекс. Стимулация на n. medianus се осъществява най-често с помощта на двойки подкожни иглени монополярни електроди, поставени в началото на оперитивната интервенция в областта на средата на воларната повърхност на китката. Двата електрода се поставят по хода на нерва, на около 1,5-2 cm един от друг. Верификация на доброто им положение се получава след тестова стимулация, при която са налице синхронни със стимулацията движения на палеца и следващите два пръста на ръката.

Обичайните параметри на стимулация са константно токова стимулация с интензитет 5-65 mA. Ориентир за адекватна стимулация по време на обща анестезия и в отстъствието на мускулна релаксация са нискоамплитудни (около 1-2 см) движения на палеца и пръстите. Обичайната стимулационна честота е около 5 Hz, като е важно да се избягват честоти кратни на 50, съвпадащи с честота на тока в електрическата мрежа в Европа. Използването на подобни кратни стойност крие риск от усредняване на артефакти от електрически източници в залата.

При по-рядко използваните за целите на картиране на централната област ССЕП от долния крайник – най-често стимулираният нерв е n. tibialis . По сходен начин подкожни иглени електроди се поставят по хода на нерва зад и малко над медиалния глезен. По този начин се обхващат едновременно медиалния и латерален терминални плантарни клона. Желаното предизвикано движение при стимулация на този нерв е флексия на стъпалото и пръстите.

Кортикалните ССЕП се записват посредством стрип електрод – ред от 4 до 8 електрода обвити в силикон, поставени върху мозъчната кора. Обичайното филтриране на сигнала пропуска честотния диапазон 100 – 1 500 Hz. Времевата база за запис при медианусни ССЕП е 50 ms, а при тибиални 80 ms.

При позициониране на стрип електрода следните фактори трябва да се имат предвид:

1) електродът да пресича централния сулкус
2) да покрива областта на ръката (при стимулация на n. medianus) – 3-7 см парамедианно или зоната на крака (при тибиална стимулация) – по горния ръб на хемисферата или по медиалната й повърхност.
3) да образува ъгъл от около 15° със средна линия
4) да избягва подлежащ тумор или друга лезия

При незадоволителен резултат е уместна репозидия на електрода медио-латерална посока или ротация с по 15° в двете посоки до получаване на задоволителен запис.

Записите от контактите на стрип електрода биха могли да бъдат осъществени чрез монополярен или биполярен монтаж. При монополярния монтаж всеки от контактите е реферирaн към общ електрод – най-често срединно челен, поставен на Fpz (международна 10-20 система). При биполярния монтаж, всеки електроден контакт се реферира към съседния такъв. По този начин схемата за биполярен монтаж с 4 електродни контакта изглежда по следния начин: 1- 2+ , 2- 3+ , 3- 4+. Предимство на биполярния монтаж е по-високото качество на сигнала, но е по-труден за интерпретация [96]. Кортикалните ССЕП, поради ниското отношение на сигнала към околния шум имат нужда от усредняване, т.е. добиване на голям брой (50-500) еднотипни записа в отговор на стимулация и тяхната компютърна обработка, водещи до изчистване на шума.

2.5.2. Основи на директната електрическа стимулация.

Fritsch and Hitzig [56] първи описват стимулацията на моторен кортекс през 1870 г. Sir Victor Horsley [81] предизвиква движения на крайниците при маймуни и по-късно при хора стимулирайки електрически мозъчната кора. Keen [91] осъществява тази процедура с така наречения „двоен мозъчен електрод“,

представляващ електрически изолирана дръжка завършваща с двойка контакти и захранван от батерия. Модификация на тази техника при пациенти подложени на „будна краниотомия“ са описани през следващите десетилетия от различни автори [35, 71, 84] , включващи Gruenbaum and Sherrington през 1903, както и Cushing (1909).

Въпреки тези ранни опити началото на епохата на функционалното картиране и разбирането на функционалната организация на първичните моторни и сензорни области е поставено от фундаменталния труд на Penfield and Boldrey (1937) [158]. Те поставят основите на мозъчното картиране [99-101, 129, 193, 210, 212]. Важно е да се отбележи обаче, че техниката е описана и използвана само при пациенти в съзнание и в условия на „будна крниотомия“. Едва през 1991 г, LeRoux et al. [111] представят модификация на техниката на Penfield, с която е възможно електрофизиологично моторно картиране при болни под обща анестезия. Това прави възможно широкото й навлизане в неврохирургичната практика [49]. Описани са разнообразни пулсови продължителности при обичайно ниска честота на стимулация 50-60 Hz. King and Schell (1987) докладват приложението на биполярна монофазна стимулационна техника с честота 50 Hz [95]. От тяхната работа обаче става ясно, че предизвикването на моторен евокиран потенциал (МЕП) изисква по висока честота 250-500 Hz. Сходни са резултатите на Ebeling et al. (1992) [49] и Berger et al. (1990) [23, 25].

2.5.2.1. Физични и електрофизиологични основи на директната електрическа стимулация

Електрическото съпротивление и капацитивност pia mater са значителни, но бързо спадат и стават неизмерими след няколко минути експозиция на въздух [22]. Импедансът на сивото мозъчно вещество е 4-6 пъти по-висок от този на ликвора и 2- 3 пъти по-висок от този на бялото [18, 145]. Според закона на Ом тези различни съпротивления влияят обратнопропорционално на протичащия

през тях ток. При електрическа стимулация на неврон, токът протича към позитивния електрод (анод) откъм негативния (катод) [163] .

Екстрацелуларното пространство става негативно при катода, т.е. увеличава се интра/екстрацелуларният електрически градиент. Тази трансмембранна потенциална разлика води до деполяризация [164]. Обратното явление се наблюдава в контакт с анода. По този начин клетъчната мембрана е деполяризирана в съседство с катода и хиперполяризирана в съседство с анода [159, 163]. Тъй като хиперполяризираната мембрана е рефрактерна, силната хиперполяризация води до блок в провеждането. Деполяризацията под катода може да бъде проведена единствено ако хиперполяризацията по анода не е твърде висока [164], т.е монополярната катодна стимулация се провежда при нисък, но не и при надпрагов интензитет [90].

Аксоните имат по-нисък праг на стимулация от дендритите и клетъчните тела [54, 164] . Hern et al. демонтстрират, че анодната стимулация на моторния кортекс води до стимулация на пирамидните неврони [79]. Анодният ток влиза в дендритите и ги хиперполяризира и излиза през аксона като го деполяризира.

Електрическата стимулация на пирамидните клетки предизвиква няколко последователни вълни, които биха могли експериментално да бъдат записани от пирамидния път [154]. Първата от тях е така наречената Д-вълна - наименованието произлиза от директна вълна. Тя се последва от няколко на брой, по-малки и вариабилни индиректни вълни – I-вълни (от indirect). За тези вълни се смята, че представляват десцендентно възбуждение на ПП предизвикано от активация на съседни корови неврони индиректно (транссинаптично), активиращи коровите пирамидни неврони [156]. Доказателство за това е факта, че при селективно увреждане на кората е възможно получаването на Д-вълни от стимулация на пирамидния път, но не и на I-вълни. Освен това те показват подчертана чувствителност от наличието и дълбочината на общата анестезия, която силно влияе на транссинаптичното предаване.

Биполярната стимулация е по-ефективна при напречна ориентация на стимулационните електроди спрямо аксоните, отколкото при надлъжна [175].

Nathan et al. демонстрират, че максимално фокусиране на плътността на тока (A/cm^2) се получава при използването на сферични електроди на разстрояние 5 мм един от друг [138]. Плътността на тока е максимална непосредствено под електродите 0.05 mA/ cm^2 при прилагането на ток с интензитет 10 mA. Плътността на тока намалява експоненциално, отдалечавайки се от електродите.

Основният принцип на моторното картиране включва приложението на електрически ток върху мозъчната кора или моторните пътища и наблюдение или обективен запис на движенията на контралатералните крайници. Съществуват два основни метода за директна електрическа стимулация (ДЕС) – монополярна директна електрическа стимулация (МДЕС) и биполярна директна електрическа стимулация (БДЕС). И двата имат определени предимства и имат своите ограничения[101].

2.5.2.2. Моторно картиране с помощта на биполярна електрическа стимулация

Биполярната електрическа стимулация е известна още като техника на Penfield или като нискочестотна директна електрическа стимулация [210]. Методът е екстензивно описан в съвременната литература от Ojemann, Berger, Duffau и др. [23-25, 46]. Експонираният кортекс се стимулира с биполярен електрод, обичайно използвайки бифазни правоъгълни импулси с продължителност 1 ms, честота 50 Hz и стимулационни интензитети от 2 до 10 mA. Резултатът от моторната стимулация е наличие или липса на контралатерални моторни отговори. Първоначално пациентът е наблюдаван за появанта на видими движения на контралатералните крайници като точките от кората предизвикващи отговор биват отбелязвани със стерилна маркировка. Yingling et al. (1999) демонстрират, че прибавянето на електромиографски запис от различни контралатерални мускулни групи повишава сензитивността на техниката.

Предимства:

- Освен за моторно картиране може да се използва за картиране на висши корови функции - говор, други моторни зони – премоторна кора, допълнително моторно поле, др.

Недостатъци:

- Чисто картираща техника, не може да се използва за продължителна оценка на функцията.
- Липса на обективизация на отговора по отношение на амплитуда, латентност и др.
- Относително висока честота на интраоперативни епилетпични пристъпи (до 27%).
- По-малка чувствителност на техниката и трудна приложимост при деца [180, 188, 226]

2.5.3. Моторно картиране и мониториране с помощта на монополярна директна електрическа стимулация

Монополярната електрическа стимулация стои в основата на съвременното ИОМ на моторната функция под обща анестезия, поради което ще бъде разгледана подробно в последващото изложение. Този тип стимулация може да се използва, както за картиране така и за мониториране на първичната моторна кора и ПП. В отговор на стимулацията с монополярна електрическа стимулация се получават мускулни отговори с оперелена латентност, които се означават като мускулни евокирани потенциали (МЕП). По тази причина, използваме термините „монополярно картиране и мониториране“ и „картиране и мониториране с МЕП“ като синоними.

2.5.3.1. Моторно корово картиране с помощта на МЕП.

Монополярната електрическа стимулация се основава на проучванията на Hern et al. [79]. Той проучва възбудимостта на пирамидните клетки на моторния кортекс и първи описва техниката на монополярна анодна кортикална симулация.

Тези открития са потвърдени от Gorman [68], който сравнява различни стимулационни техники. Той демонстрира, че анодната монополярна елетрическа стимулация предизвиква МЕП при най-нисък стимулационен интензитет. Ranck (1975), чрез серия от електрофизиологични изследвания показва, че анодната стимулация директно възбужда аксоните на пирамидните клетки. МЕП могат да бъдат получени при пациент в съзнание, използвайки анодни правоъгълни имлуси с продължителност 0,2 ms и стимулационен интензитет от 1 до 10 mA [164].

Техниката на монополярна електрическа стимулация и получаване на МЕП получава широка клинична приложимост и популярност след модификация предложена от Taniguchi et al. (1993) [212]. Авторите използват високочестотна (300 – 500 Hz) анодна стимулация в кратки серии (5-8) от правоъгълни пулсове в условия на обща анестезия. Получените отговори се записват от мускулни регистриращи електроди [102, 141, 210]. Монополярната анодна стимулация води до ексцитация в областта на пирамидните клетки. Както Landgren et al. [107] и Day et al. [37] демонстрират, високочестотната стимулация води до времево сумиране на възбудни постсинаптични потенциали върху постсинатпичната мембрана на гръбначно-мозъчните α-мотоневрони. По този начин, дори в условията на обща анестезия, е възможно генерирането на акционен потенциал от α-мотоневроните и съответстващите им моторни единици и в крайна сметка регистрация на мускулна активност под формата на ЕМГ. Именно тази ЕМГ активност (сумарни мускулни акционни потенциали) появяваща се с определена латентност спрямо предизвикалата я серия електрически импулси върху моторната кора или пирамидния път се означава като моторен евокиран потенциал – МЕП.

Краткото време за стимулация – 2-4ms и запис 50-60 ms след стимула позволяват запис на МЕП с висока честота – няколко в секунда [32, 98, 101, 212].

2.5.3.2. Подкорово картиране с помощта на МЕП

Подкоровото картиране с помощта на монполярна директна електрическа стимулация и запис на МЕП е понастоящем най-важния метод за картиране на пирамидния път в условия на обща анестезия. Методът дава възможност за получаване на полуколичествена оценка на разстоянието до ПП, и за обективизация на конткретната част от него, която е най-близо до точката на стимулация. В съществената си част стимулацията и записа на МЕП са сходни с тези при коровата МДЕС, но преимуществено, според повечето автори стимулацията е катодна [102, 141, 196, 210]. И докато съвременната неврохирургия има на разположение редица методи за относително точна локализация на коровите функционални моторни представителства (напр. невронавигация), при подкоровата ориентация често преценката за интраоперативната анатомия и физиология е чисто субективното впечатление на хирурга. Интраоперативната невронавигация макар и полезна би могла да дава отклонения достигащи 1,5 см и повече, когато се касае за големи резекции. Това е особено валидно в случаите на инфилтративните мозъчни тумори [128].

Mikuni et al. сравняват резултатите от предоперативна ЯМР трактография на ПП с резултатите от интраоперативно картиране с помощта на МЕП при 40 пациента с мозъчни тумори. Те стимулирайки с биполярна стимулация с поредици от 5 правоъгълни импулса и неясен горен праг на стимулацията достигат до извода, че МЕП се записват при разстояние до ПП от под 10 мм спрямо предоперативната ЯМР трактография интегрирана в невронавигацията[127]. Kamada et al. използват сходен дизайн на проучването, но с доста по-типични стимулационни параметри – монополярна катодна стимулация с интензитет достигащ до 20 мА. Те достигат до следните стойности, опитвайки се корелират праговия ток за получаване на МЕП с разстоянието до ПП според трактографията: прагове от 20 мА, 15 мА, 10 мА и 5 мА отговарят на средно за групата разстояние до ПП от съответно 16мм, 13,2 мм, 9,6мм и 4,8 мм [87]. Prabhu et al. (2011), използвайки интраоперативен ЯМР с трактография и невронавигирана сонда за стимулация, достигат до средно 7.4 ±4.5 мм от ПП,

което съответства на 10.4 ± 5.2 мА праг на подкорови МЕП. Според авторите моторни прагове под 5мА са рискови за траен моторен дефицит [161]. Maesawa et al. използвайки много сходна постановка установяват много висока корелация между подкоровите МЕП и разстоянието до ПП според интреоперативната ЯМР трактограгия. Те отчитат пълна липса на връзка и полезност на предоперативната ЯМР трактография, тъй като наблюдават мозъчно изместване (brain shift) достигащо 22 мм в дълбоките отдели и 12 мм на повърхността на ПП при техните 28 пациенти [122]. Изводът от тези проучвания е, че интраопертивният ЯМР с трактография и монополярно подкорово картиране с МЕП показват силна взаимна корелация, каквато не е налична с предоперативната ЯМР, така че използването на двата метода заедно би създало оптимални условия за безопасна и радикална хирургия. Интраоперативният ЯМР и особено висококачествените интраоперативни машини, обаче остават скъпи и трудни за експлоатация в интаоперативни условия. Последните са достъпни в единични центрове по света. Освен това провеждането на интраоперативно ЯМР скениране е трудоемък и времеемък процес, позволяващ малък брой осъвременявания на информацията, т.е. макар и точна към момента на получването ѝ, представлява „моментна снимка“, която търпи допълнителна промяна от продължаващата туморна ексцизия, мозъчно изместване и ретракция [161]. Точно обратното е валидно за подкоровото картиране с МЕП – то е евтин, бърз и широкодостъпен метод, позволяващ често осъвременяване на инфромацията за разстоянието до пирамидния път.

2.5.3.3. Продължително мониториране с помощта на корови МЕП

Продължително мониториране на анатомичната и функционална цялост на първичната моторна кора и ПП е често използваната техника в супратенториалната хирургия в съседство с функционални моторни структури. Обичайната техника включва стимулация на М-1, която е вече картирана с помощта на МДЕС и евентуално ССЕП-ФО. Стимулационните параметри, както и мускулните групи за запис са същите като тези използвани за корово картиране.

Моторни евокирани потенциали могат да се добиват с честота един в секунда и дори по-често, давайки ни информация за моторната функция „в реално време“, наричано още „на живо“ (live) мониториране на моторната функция. Това е свързано с подобряване на безопасността на хирургията в редица рискови локализации на патологичния процес – дълбока фронтална, париетална, инсуларна [63, 97, 103, 140, 204, 206]. Съществува и модификация на техниката, при която вместо със стрип електрод стимулацията може да се осъществява интермитентно с помощта на сондата за монополярно картиране [192]. По този начин се увеличава интервала, в който може да се получат осъвременени МЕП. Техниката може обаче може да бъде много полезна при операции в областта на прецентралната или постцентралната гънка, особено на малки лезии и при малка краниотомия. В тези случаи не е удобно да се постави и задържи на същата позиция стрип електрод и използването на сондата преди и след рискови хирургични действия има сходен резултат по отношение на мониторабилността [191, 192].

През 1993 г., Taniguchi et al. първи съобщават, че иноперативната анодна монополярна стимулация предизвиква МЕП под обща анестезия и може да бъде използвана за мониториране на двигателната функция под обща анестезия[212]. Същите автори по-късно показват, че е налице връзка между интраоперативната промяна на МЕП и функционалния изход от интервенцията[140]. Kombos et al. демонстрират, че обема на резекция и функционалния изход са позитивно повлияни от интраоперативното мониториарне на МЕП при 40 пациента с високостепенни глиоми [97]. По-късно Krieg et al. проучват 115 случая на супратенториални глиоми локализирани в близост до функционални моторни зони и мониторирани с МЕП и установяват успех – възможност да бъдат продължително мониторирани МЕП при 112 случая (97,4%) [103]. Авторите съобщават, че при 65,2% от случаите, МЕП са били стабилни през цялата операция, въпреки че 8,9% от пациентите развиват нов временен дефицит и 5 (4,5 %) нов постоянен моторен дефицит. Според тях, обаче, тези случаи не представляват фалшиво отрицателни резултати, тъй като са били свързани с

вторични хеморагии, исхемии или резекция на допълнителното моторно поле. В резултат на това заключението от проучването е – МЕП мониторирането предоставя надеждна информация за състоянието на моторната система, без фалшиво отрицателни резултати [103].

Gempt et al. насочват анализа си към честотата на свързаните с резекцията исхемии при супратенториални глиоми. Те установяват чувствителността на ИОМ с МЕП за детекция на такива исхемични събития и тяхното влияние върху моторната функция при 70 пациента. Девет (69%) от техните 13 пациента, с интраоперативна загуба на МЕП, показват постоперативна исхемична лезия. Въз основа на това авторите предупреждават, че освен от структурна лезия на коровите и подкорови моторни структури, предизвикани от хирургията директно, исхемичните лезии (пери- и постоперативни) имат голямо значение за свързаните с хирургията моторни дефицити [63].

Базирайки се на данните от няколко големи скорошни клинични серии са прецизирани някои от предупредителните критерии (табл. 1) Най-често срещания критерий е загубата на 50% от амплитудата на МЕП [58, 140, 160, 180]. Второстепенен критерий е повишаване на прага на стимулация, с която се получават МЕП [160]. Базирайки се на тези критерии Plans et al. (2017) съобщават, че от двамата пациента (2,2%) в серията им от 92 с намаление на МЕП под 50% от изходните е наблюдаван траен моторен дефицит и при двама. Такъв наблюдават и при 6 от 7 пациента с трайно загубени МЕП по време на интервенцията [160].

Таблица 1. Моторно мониториане с помощта на МЕП – различни стимулационни параметри и предупредителни критерии

Автор	Година	Вид стимулация	Стимул	Продължителност (ms)	Честота (Hz)	Интензитет (mA)	Праг на влошаване и алармен критерий
Zhou and Kelly [231]	2001	монополярна	Кратки последователности (5 пулса)	0,5	250	40 – 160	50% (МЕП)
Neuloh and Schramm [143]	2004	монополярна	Кратки последователности (4- 9 пулса)	0,3	250 – 500	до 200	50% (МЕП)
Suess et al. [204]	2006	монополярна	Кратки последователности (5 – 7 пулса)	0,3	400 – 500	до 20	50% от изходната амплитуда МЕП
Kombos et al. [97]	2009	монополярна	Кратки последователности (7 – 10 пулса)	0,1 – 0,7	400 – 500	5 – 20	Под 80% от изходните МЕП
Szelenyi et al [206]	2010	монополярна	Кратки последователности (5 пулса)	0,5	250	до 220	50% (МЕП)
Krieg et al. [103]	2012	Монополярна	Кратки последователности (5 пулса)	0,2 – 0,3	350	6 – 30	50% от изходната амплитуда МЕП
Seidel et al. [193]	2013	монополярна	Кратки последователности (5 пулса)	0,5	250	до 22	60% от изходната амплитуда МЕП
Yamamoto et al.[224]	2004	биполярна	-	0,2 – 0,5	2	до 25	30% от изходната спинална D-вълна
Fujiki et al. [58]	2006	монополярна	Кратки последователности (4 пулса)	0,2 – 0,5	500	5 – 20	35% (D-вълна)
Saito et al. [177]	2015	биполярна	Кратки последователности (5 пулса)	0,2	500	до 40	50% (МЕП) или амплитуда на отр. < 100 μV
Plans et al. [160]	2017	монополярна	Кратки последователности (5 пулса)	0,5	200 – 250	до 25	50% МЕП, >5 mA повишаване на коровия праг

Моторните евокирани потенциали показват подчертана зависимост от дълбочината и вида на анестезията и от наличието на остатъчна миорелаксация. Това е причината някои автори да предложат мониториране на потенциали

записани от спиналното епидурално пространство на шийно ниво. Записът в тези случаи се състои от D-вълна последвана от по-късни I-вълни. Предимствата на D-вълната са добре известни от интраоперативното й мониториране при интрамедуларни тумори [58, 178]:

1) резистентна на обща анестезия и мускулна релаксация;
2) може да се предизвика от единични правоъгълни импулси, вместо поредица от такива и не предизвиква никакво движение. Това е особено важно в случаите на транскраниална електрическа стимулация.
3) показва еднотипна форма лесна за измерване и мониториране

Единственият, но съществен недостатък на метода е необходимостта от инвазивно поставяне на епидуралния електрод в шийното епидурално пространство. Yamamoto et al. съобщават приложението на метода при 37 пациента без моторен дефицит. Методиката включва имплантация на епидурален електрод на ниво C3-4, чрез пункция с 18 G Touchy игла на цервикоторакалния преход под рентгенов контрол Оперативната интервенция протича под обща анестезия с инхалаторен анестетик и миорелаксация. За интраоперативно картиране използват кортикална стимулация а за запис – епидуралния шиен електрод. Авторите отчитат перманентен нов моторен дефицит при 6 пациента, при които амплитудата на D-вълната пада с повече от 30 % от изходната, което е причина да дефинират тази стойност като предупредителен критерий [224].

2.5.3.4. Продължително мониториране с помощта на транскраниална електрическа стимулация.

Транскраниалната електрическа стимулация (ТЕС) представлява получаване МЕП в отговор на повърхностна, скалпова стимулация. Подкожни иглени електроди имплантирани на определени точки според международната ЕЕГ 10-20 система се използват за стимулация. Тъй като черепът има значително електрическо съпротивление (импеданс), за ТЕС се изисква много по-висок стимулационен интензитет в сравнение с директната кортикална стимулация

[208]. Моторните евокирани потенциали се получават, както обичайно, в резултат на стимулация и активация на ПП, а не на първичната моторна кора [143]. Освен това увеличаването на интензитета на стимулацията, който изначално е висок при тази техника, води до активация на все по-дълбоки части от ПП. При достатъчно висок стимулационен ток, ПП се активира чак на нивото на мозъчните крачета или дори по-ниско – в ствола. Това е честа практика при ИОМ в спиналната неврохирургия [178]. Там целта на стимулацията е тотална активация и запис на МЕП от всички мускулни групи, двустранно. В супратенториалната хирургия обаче подобен подход крие риск от активация на ПП под нивото на интервенираната хирургично мозъчна лезия, което е предпоставка за фалшиво отрицателни резултати от мониторирането, т.е. увреда на ПП над нивото на успешна му транскраниална активация. Според Li et al. (2011), това е особено изразено при малки и повърхностни корови лезии или исхемични увреди предизвикани от хирургията [113]. Освен това, ТЕС води до активация на повече мускулни групи в сравнение с ДЕС, предизвиквайки движения – „подскачане“ на пациента и потенциални затруднения за провеждането на микрохирургична интервенция.

Въпреки изложените теоретични и практически недостатъци мониторирането на МЕП с помощта на ТЕС има и някои предимства. Методът е приложим веднага след увода в обща анестезия и може да бъде използван за мониториране на моторната функция при липса на експонирана или достъпна под дурата централна област [143, 208]. Освен това наличието на МЕП дава възможност за реферирane на потенциалите към тези от неизложената на риск страна, по този начин оценявайки нехирургичните фактори влияещи на МЕП – дълбочина на анестезия, артериална хипотенсия, др. [177].

Макар и противоречив и нешироко разпространен в супратенториалната неврохирургия метод, отделни центрове откриват полза от използването му в туморната и съдовата хирургия.

2.6. Интраоперативно мониториране под ОА при различни различни супратенториални патологични процеси

2.6.1. ИОМ при глиални тумори.

Според настоящата класификация на СЗО от 2016 г. е обособена нова група – *дифузни астроцитни и олигодендроглиални тумори* [118]. Тя включва следните хистологични диагнози: дифузни астроцитоми, олигодендроглиоми - II степен по СЗО; анапластичен олигодендроглиом и анапластичен астроцитом – III степен по СЗО; мултиформен глиобластом – IV степен по СЗО. Тумори като пилоцитен астроцитом и субепендимален гигантоклетъчен астроцитом - I степен, плеоморфен ксантоастроцитом - II степен по СЗО се класифицират в групата – *други астроглиални тумори*. По тази причина и поради факта, че гореописаните две групи се различават фундаментално в начина си на растеж, рецидивиране и прогноза помежду си, понятието глиален тумор или глиом в настоящия труд се отнася само за вече споменатите тумори от група *дифузни астроцитни и олигодендроглиални тумори.* В синхрон с по-голямата част от неврхирургичната литература под понятието нискостепенни глиални тумори включваме само тези от II степен по СЗО, докато под понятието високостепенни глиални тумори – тези от III и IV ст. по СЗО [183].

Тези тумори, дори и нискостепенните имат уникално биологично поведение и еволюция, различаващо ги от останалите човешки неоплазии. Те са неизменно растящи, инфилтративни тумори, чиито клетки мигрират по нормалните пътища в бялото мозъчно вещество, неизбежно рецидивиращи и имащи подчертана склонност да повишават степента си на малигненост[43, 181, 186].

Нискостепенните глиоми са хиподенсни на КТ, хипоинтенсни в Т1 и хиперинтенсни в Т2 на ЯМР-изследване. По правило тези тумори не показват контрастно усилване на ЯМР и понастоящем, границите на тези тумори се определят най-точно от хиперсигнала при секвенция FLAIR (Fluid-attenuated inversion recovery) [34]. Това са и обичайните граници на видимия тумор и те

дефинират в повечето съвременни серии понятието тотална ексцизия (gross total resection) при този вид тумор [43, 181, 211, 221].

При високостепенните глиални тумори контрастното усилване е практически задължително. Те са хипо- към хетероденсни на неконтрастен КТ. На ЯМР те са хетерморфни, често с участъци на некрози и хеморагии в тумора с различна давност и нехомогенно периферно контрастиране, обичайно с добре изразена зона на перифокален едем, видим най-добре на Т2 образите. Обемът на видимия тумор и тоталната ексцизия при тези тумори се дефинира обичайно с контраст поемащата зона [203, 221].

През последните години се натрупаха доста доказателства по отношение на изхода от лечение на глиомите, включително подобрената преживяемост с temozolomide (TMZ) и приноса на молекулярните маркери IDH1 и загубата на хетерозиготност 1p19q [176, 203]. Въпреки това, обаче, анализа на скорошните рандомизирани контролирани проучвания за ефективносттан химиотерапията при глиомите II и III ст. по СЗО демострират ясно, че обема на резекция по-значимо корелира с преживяемостта.[199, 221] Lacroix et al. съобщават, че 98% и повече отстраняване на контрастно усилващия се тумор на ЯМР е необходимо за постигането на значимо удължаване на преживяемостта при 416 случая на мултиформен глиобластом [106]. Десетилетие по-късно Sanai et al. (2011) разширяват извода за клиничната полза от обема на резекция при тоталните и субтоталните резекции. Техният анализ на 500 последователно новодиагностицирани пациента с глиобластом показва, че обем на резекция от 78% е минималната стойност свързана с удължена преживяемост и тази полза се засилва ясно при по-големите обеми на резекция, съответно 95%, 98% и 100% [186]. По отношение на нискостепенните глиоми Smith et al. показват, че измежду 216 пациента, тези с резекция от над 90% имат 5 и 8 годишна преживяемост от съответно 97% и 91%, докато в групата с под 90% резекция стойностите са 76% и 60% за същите периоди на проследяване [198]. Nitta et al. също съобщават за значително подобрена преживяемост при нискостепенните глиоми с над 90% в тяхната серия от 153 случая [146]. Имайки предвид тези данни и факта, че

глиомите практически винаги рецидивират и са в крайна степен фатални за повечето пациенти, някои автори предлагат дори резекция отвъд видимия тумор, достигайки функционални граници [43, 228]. Използвайки тази философия на „супратотална“ резекция, H.Duffau съобщава 8 годишна преживяемост от 100%, като половината от 16-те пациента лекувани по този начин са без образни данни за рецидив при проследяване от средно 11 години [43].

От друга страна агресивната ексцизия на тези тумори е свързана с увеличена честота на неврологични усложнения, особено в случаите на глиоми разположени в близост или във функционално важни зони [177]. Фактът, че тези тумори имат подчертано инфилтративен растеж и липсва добре дефинирана туморна граница допълнително усложнява безопасната им резекция. Освен това, нискостепенните глиоми показват бавен темп на растеж (около 4 мм годишно) и растейки в контакт с функционалнално важни зони биха могли да ги инфилтрират запазвайки функцията им или да водят до функционални преустройства в съседни мозъчни структури – мозъчен пластицитет. Всичко това е свързано с допълнителна несигурност в положението на функциите, което не може да бъде анатомично предсказано [177].

Имайки предвид всичко казано по-горе, не е учудващо широкото приложение на интраоперативни електрофизиологични техники за картиране и мониториране на неврологичните функции в хирургията на глиалните тумори. Практически всички автори, изповядващи философията за агресивна хирургия на глиомите, използват някаква форма на ИОМ. Скорошен мета-анализ включващ 90 статии и обхващащ 8 091 пациента със супратенториални инфилтративни глиоми, оперирани с помощта или без на интраоперативно стимулационно картиране, демонстрира честота на тежките, трайни неврологични дефицити от 3,4% в групата с интраоперативна електрофизиология, при 8,2% в групата без картиране [38]. Освен това процентът на образно потвърдените видимо тотални резекции в първата група е 75 % срещу 58% във втората.

В по-голямата част от публикуваните серии, особено при нискостепенни глиоми, е използвано корово и подкорово картиране с помощта на биполярна

електрическа стимулация в условия на „будна краниотомия“ [43, 183, 184, 201]. Техниката предлага възможност за локализация освен на моторни зони (позитивни и негативни), но също така и на речеви, соматосензорни, зрителни корови и подкорови представителства. Използвайки тази техника Sanai et al. съобщават за дългосрочен (6 месеца след операцията) речев дефицит при само 4 от 243 пациента с глиоми ексцизирани с граница – интраоперативно картирана речева зона [184]. Подобни резултати докладват и други автори [43, 199, 201].

Макар БК да е понастоящем незаменима по отношение на картирането на висши корови функции като реч в редица случаи тя може успешно да бъде заменена с ИОМ под обща анестезия. Това се отнася особено за случаите в съседство с централна област и далеч от перисилвиевите речеви зони в доминантната хемисфера, както и при противопоказания за БК [27].

Различни електрофизиологични модалности са предложени в литературата за картиране и мониториране на ЦО под обща анестезия в глиомната хирургия. Това са основно МЕП, ССЕП [177]. Централна роля в този вид мониторинг имат МЕП. Те с успех се прилагат за корово и подкорово картиране, както и за продължително мониториране на пирамидния път [69, 102, 103, 141, 206].

2.6.2. ИОМ при мозъчни метастази

Мозъчните метастази са най-честите интракраниални малигнени неоплазии при възрастни и се диагностицират при до 40% от всички пациенти със системен рак [62]. Тяхната честота има тенденция дори да се увеличава, имайки предвид непрекъснато увеличаващата се продължителност на живот на пациентите с напреднал рак, дължащо се от своя страна на подобрената диагностика и лечение. От друга страна мозъчните метастази продължават да се свързват с лоша прогноза и недобро повлияване от системно лечение [230]. Хирургично отстраняване последвано от лъчетерапия е понастоящем най-често срещаната терапевтична опция при единични мозъчни метастази [62, 86, 155]. При лезии с по-малки размери обаче и при такива във функционално важни зони

редица центрове биха предпочели други терапевтични опции – стереотактична радиохирургия [230]. Хирургичната резекция може да предложи ползи, като бърза редукция на обемния ефект, подобрение на неврологичния статус и удължаване на преживяемостта [134, 168]. Въпреки това хирургията на мозъчни метастази във функционални зони крие риск от перманентен неврологичен дефицит [39, 92], което прави индикациите за нея противоречиви при наличието на по-неинвазивни методи на лечение като радиохирургията [39].

Мозъчните метастази са лезии обичайно развиващи се на границата сиво-бяло мозъчно вещество. Те растат екпанзивно и са заобиколени от здраво бяло мозъчно вещество, което е потенциално функционално. Освен това, противно на класическото схващане, че това са рязко демаркирани туморни лезии, съществуват доказателства за тяхната частично инфилтративна природа. Според Baumert et al., повече от половината мозъчни метастази дават инфилтрация на околния мозъчен паренхим. Те описват „езиковидни“ вдавания – индентации в бялото вещество, вариращи в дълбочина от 1 до 3 мм отвъд видимия тумор. [21] Последното се потвърждава и от високата честота на рецидиви при видимо тотално отстранени метастази – до 60% [88]. Изложеното е причина някои автори да препоръчват така наречената супрамаргинална резекция, която включва освен видимия тумор и вариабилен обем от нормално изглеждаща околна мозъчна тъкан, когато туморът е в нефункционална зона [88]. Yoo et al. съобщават за значително снижена честота на рецидивите при супрамаргинална резекция включваща 5 мм околна на видимия тумор тъкан, в сравнение с видимо тоталната резекция - 23% срещу 43%[227]. Подобна супрамаргинална резекция според авторите обаче е възможна само при липса на функционално важна зона в съседство.

Поради изложените причини, приложението на интраоперативно стимулационно картиране при мозъчни метастази е относително рядко докладвано в литературата. В таблица 2 са представени докладваните в литературата, по-големи и съвременни серии с оперирани метастази във функционално важни области.

Таблица 2. По-значими публикувани серии на хирургично лекувани метастази в централната мозъчна област.

Автори	Брой	Зона	Използвани електрофизиологични модалности	Невронавигация	Предоперативен моторен дефицит	Непосредствен постоперативен дефицит	Постоперативен дефицит – проследяване на 3-ти постоп. месец
Kellogg , Munoz 2013 [92]	17	Прецентрален гирус	не	да	17/17	Няма данни	13 (76%)- подобрение; 3 (18 %) – без промяна; 1 (6%) - влошаване
Walter et al., 2011 [217]	20	Първична моторна и сензорна кора	МЕП, ССЕП - ФО	да	11/20 (55%)	2 – влошени 18 – непроменени	3(16,7%) Влошени; 6 (33,3%) подобрени; Останалите - непроменени
Weil and Lonser, 2004 [219]	17	Прецентрален гирус	15/17 - “будна краниотомия” ДЕС – биполярна; 2/17 – ССЕП-ФО	да	17/17	3 – влошени 14 - непроменени	Всички 17 - подобрени
Sanmillan et al, 2017 [187]	33	Перироландова област	9/33 - “будна краниотомия” ДЕС – биполярна; 24/33- МЕП, – ССЕП-ФО	да	11/33	6 – влошени	Всички 33 подобрени или непроменени

2.6.3. Интраоперативно мониториране в съдовата неврохирургия

2.6.3.1. Мозъчни аневризми

Въпреки напредъка в невроваскуларните техники на лечение на мозъчните аневризми, откритото им клипсиране остава фундаментален метод за дефинитивното им лечение. Хирургичният морбидитет при тях варира между 4 и 11%, дори и при нерурптуриралите аневризми [30]. Той често се дължи на нежелана исхемична увреда предизвикана от мозъчна ретракция, компрометиране на перфориращи артерии по време на дисекцията, нежелано клипсиране на магистрални съдове или перфоранти [142, 189].

Основинтие модалности, които се използват при ИОМ в аневризмалната хирургия са МЕП, ССЕП и ЕЕГ [209].

Взаимовръзката между соматосензорните евокирани потенциали и мозъчната корова перфузия са щателно проучени при бабуини от Branston et al. (1974) [29], а Hume and Cant въвеждат централното време на провеждане като мярка за интактност на соматосензорните аферанти между шийния гръбнак и кортекса при човека [82]. Редица автори след това, през 80-те години на 20-ти век, съобщават за успешното проложение на ССЕП в хирургията на мозъчните аневризми [93, 125, 133, 189]. Макар обаче да отразяват добре интегритета на соматосензорните пътища, ССЕП дават само индиректна представа за интегритета на останалите корови структури и функции [142]. Появяват се съобщения за фалшиво-отрицателни резултати, тоест дефицити (предимно двигателни) непредсказани от ССЕП [76, 142]. Подобни дефицити обикновено се дължат на подкорови исхемии, например във вътрешната капсула или мозъчния ствол, причинени от нежелана оклузия на перфорантни артерии [80, 104].

След въвеждането на МЕП през средата на 90-те години, те относително скоро са предложени и в аневризмалната хирургия, като надежден метод за мониториране на моторната функция [142, 209]. Както беше вече отбелязано, моторни евокирани потенциали с цел мониториране могат да бъдат получени чрез директна кортикална стимулация със стрип електрод или чрез транкраниална електрическа стимулация със скалпови подкожни електроди. За разлика от

туморната хирургия, където обичайно първичната моторна кора е експонирана или е близо до краниотомията и дуротомията, при стандартния птерионален достъп, използван най-често в аневризмалната хирургия, поставянето на субдурален стрип електрод може да бъде проблемно. Причината е необходимостта от подпъхване на няколко сантиметра под дурата на стрип електрод, което особено в условията на оточен и раним мозък, какъвто е случаят след субарахоидна хеморагия, може да бъде опасно [142]. Риск при авансирането на електрода субдурално съществува и по отношение на разкъсване на мостови вени и субдурално кървене на голямо разстояние под дурата. Това е причината някои автори да използват транскраниална стимулация. Тя от своя страна крие неудобството да предизвиква значителни по интензитет движения на тялото и главата в отговор на стимулацията и силно да затрудни микрохирургията [208].

Въпреки тези ограничения Neuloh et al. (2004) съобщават за мониторабилност на ССЕП от 95% и на транскраниални МЕП при 90 % от 100 оперативни интервенции за мозъчни аневризми [142]. При още 9 от 90-те операции с положителни МЕП обаче отбелязват невъзможност да се осъществи продължително мониториране по време на микродисекцията около аневризмата и по време на клипсирането, поради неприемливо големи движения на пациента предизвикани от стимулацията. При 21 пациента те откриват интраоперативно влошаване на МЕП, като в 18 от тях това не е съпроводено с промяна в ССЕП, което налага извода, че МЕП са по-чувствителни от ССЕП по отношение на детекция на нов моторен дефицит, предизвикан от подкорова исхемия. При 16 от пациентите с влошени МЕП са предприети промени в хода на операцията довели до пълно възстановяване на МЕП в 10 случая. Мерките предприети в хода на интервенцията включват: преустановяване на дисекцията и манипулацията на перфоранти при 4 случая; репозициониране на ретракторите при 8 интервенции; приложение на папаверин върху спастични артерии при 3 от 16; репозициониране на клипса при 1 от 16. Самостоятелното влошаване на ССЕП при 4 от пациентите, при които не е било възможно мониториране на МЕП е довело до репозициониране на клипс и приложение на Papaverine в по един случай и

репозициониране на ретракторите в други два. Авторите намират за особено полезно мониторирането на ССЕП и МЕП при случаите, при които е налице неизбежно стесняване на лумена на магистрален съд от наложения клипс. Такова събитие намират при 5 пациента в серията, доказано с помощта на интраоперативен микроваскуларен доплер. В тези случаи стабилните потенциали са предпоставка за добър функционален изход при всичките 5.

Подобна е стимулационната парадигма предложена от Szelenyi et al. (2006) [209]. Различното в тази серия е приложението на директна кортикална стимулация с помощта на стрип електрод при 100 от 119-те оперативни интервенции на мозъчни аневризми. Тази техника е оценена като лесно осъществима и безопасна, макар че авторите съобщават за два случая с разкъсване на мостови вени при позициониране на електрода под дурата.

2.6.3.2. Артерио-венозни малформации

Артерио-венозните малформации (АВМ) в съседство с първичната моторна кора и моторните пътища се приемат за вискорискови по отношение на постоперативния функционален изход. Това е отразено от класическата точкова система за оценка на опративния риск при лечение на АВМ на Spetzler and Martin (1986), като за функционална локализация авторите предлагат добавяне на една точка в пет (шест) точковата система за оценка [202]. Това прави тяхното оперативно лечение противоречиво, от една страна поради риска от хирургичен морбидитет и от друга поради наличието на потенциално по-ниско рискови методи на лечение – стереотактична радиохирургия, ендоваскуларна емболизация и дори наблюдение [115].

Въпреки това естествената еволюция на тези лезии и склонността им към рецидивиращо кървене кара някои автори да приемат, че в оперативното лечение е показано дори и при подобни елоквентни като разположение лезии [89].

Понастоящем неврохирургичната литература е бедна на съобщения за използването на интраоперативна електрофизиология при оперативното лечение на АВМ. Тя се свежда до няколко случая или малки серии от случаи, при които е

докладвана полза от ИОМ при АВМ [59, 110]. Най-голямата от тях (Lepski et al, 2012) включва 15 пациента с АВМ разположен в централната област или в близост до ПП, при които са проведени продължително мониториране на ССЕП и транскраниални и кортикални МЕП, заедно с корово и подкорово картиране с МЕП [110]. Авторите съобщават за тотална ексцизия в 12 от 15-те случая, при дългосрочен добър изход (без или с минимален дефицит) при 11. При 13 случая дългосрочният функционален изход е бил по-добър или непроменен спрямо изходния, при 1 пациент е отчетено влошаване и при още един – смъртен изход. Освен това са предложени критерии за интерпретация на промените в ССЕП и МЕП, които са свързани с дългосрочния постоперативен изход. Така например, при амплитудни флуктуации в рамките на 15% не са отчетени постоперативни моторни дефицити, докато интраоперативното изчезване на МЕП е асоциирано с траен тежък дефицит. Авторите обръщат внимание и на пробната (временна) оклузия на хранещи съдове и оценка на ефекта ѝ върху МЕП и ССЕП като обещаващ метод за преценка на функционалната значимост артериите предвидени за трайно прекъсване.

Обобщение на някои съвременни проблеми свързани с ИОМ под обща анестезия в супратенториалната неврохирургия:

1. Не съществува единомислие в литературата при кои патологични процеси и с каква локализация да бъде прилагано ИОМ. Така например относително широко възприето е използването му при глиални тумори, докато приложението при мозъчни метастази и екстрааксиални тумори е ограничено и рядко докладвано.
2. Оптималните параметри за стимулация и предупредителните критерии за заплашващ и настъпил неврологичен дефицит не са общоприети и варират в широки граници в литературата, което създава предпоставки за несигурност на резултатите (фалшиво положителни и фалшиво отрицателни).
3. Независимо от големия брой публикации, препоръчващи стимулационно картиране и мониториране, липсват проучвания с високо ниво на

доказателственост, демонстриращи позлата от ИОМ по отношение на подобряване на функционалния изход и радикалността на хирургията.

4. Спорни и неясни са индикациите за избор на мониториране в условия на „будна краниотомия“ или такова под обща анестезия. Освен случаите, при които има ясни индикации за БК (картиране на висши корови функции) и липсват противопоказания за това, съществува голям брой пациенти, при които и двете техники са приложими. Изборът в тези случаи е до голяма степен субективен и свързан с опита и предпочитанията на хирурга и съответния неврохирургичен център.

5. Липсва утвърдена практика за ИОМ под обща анестезия при супратенториални неврохирургични интервенции, както и задълбочена научна разработка по темата в българската неврохирургична практика.

Тези проблеми ни дадоха основание да формулираме целта и задачите на настоящето проучване.

3. Цел и задачи

3.1. Цел

Да се анализират и оценят техниките, ползата и рисковете от интраоперативното електрофизиологично картиране и мониториране на централната мозъчна област и пирамидния път при супратенториални неврохирургични интервенции в условия на обща анестезия.

3.2. Задачи

1. Да се осъществи анализ на използваните електрофизиологични модалности (ССЕП-ФО, картиране и мониториране с МЕП) под ОА: индикации, осъществимост и факторите, от които зависи успешното им приложение.
2. Да се осъществи анализ на функционалния изход в различни постоперативни моменти на наблюдение след операция с ИОМ.
3. Да се съотнесат резултатите от използваните електрофизиологични модалности и функционалния изход.
4. Да се анализират и оценят евентуалните усложнения свързани с приложението на ИОМ.
5. Да се оценят специфичните ползи и недостатъци от приложението на ИОМ при различни патологични процеси.

4. Материал и методи

Настоящото проучване е проспективно, едноцентрово, лонгитудинално, включващо само една кохорта – от интервенирани с помощта на ИОМ пациенти (single-arm study).

4.1. Клиничен материал

В настоящото проучване бяха включени оперативните случаи за периода януари 2011 – юли 2018 отговарящи на следните критерии:

Критерии за включване:

- Хирургична интервенция за супратенториален патологичен неврохирургичен процес в условия на обща анестезия и с проведено поне едно интраоперативно електрофизиологично изследване.
- Хирургична интервенция засягаща или в близост до централната мозъчна област и подкоровите ѝ проекции, според преценката на оператора.

Критерии за изкючване:

- Оперативна интервенция, която включва като свой етап период на липсваща анестезия – „будна краниотомия“

При някои от интервенциите с „будна краниотомия“, наред с биполярното картиране, характерно за тях, са използвани някои от разглежданите тук електрофизиологични техники – ССЕП – ФО или картиране и мониториране с МЕП. Въпреки това в условия на „будност“ резултатите от тези техники могат да бъдат различни от тези под обща анестезия. Така например прагът на моторна стимулация е по-нисък, а увеличаването на интензитета на монополярна стимулация може да бъде ограничено от болка около референтния електрод. Това са предпоставки за увеличаване на хетерогенността на проучваната група и причина тези пациенти да бъдат изключени от проучването.

След съобразяване с критериите за включване и изключване, в проучването бяха включени 159 оперативни интервенции с ИОМ при супратенториални

неврохирургични интервенции под обща анестезия проведени при 150 пациента. Един пациент в серията е опериран с ИОМ три пъти, а други 7 болни – по два. Тъй като съществува интервал между интервенциите от минимум 4 месеца и поради факта, че настоящият труд е фокусиран върху интраоперативната полезност на методиката, резултатите по-долу се отнасят за мониторираните интервенции (не броя на мониторираните болни), освен ако не е посочено друго.

4.2. Методи

4.2.1. Събиране на данни и проучвани параметри

Обект на проучване бяха следните параметри:

- демографски данни – възраст към момента на интервенцията, пол
- диагноза – предоперативна, окончателна, хистологична
- локализация на патологията според предоперативните образни изследвания – КТ, ЯМР
- двигателна функция в различни времеви периоди – предоперативно, постоперативно на първи и четвърти ден след операцията, при изписването и на контролни прегледи
- обема на оперативната интервенция/ обем на резекция
- използваната електрофизиологична модалност (ССЕП – ФО, МЕП за корово и подкорово картиране и продължително мониториране)
- промяна по отношение на двигателната функция (подобрение, влошаване, без промяна) в различните постоперативни периоди.
- наличие на друг огнищен неврологичен дефицит, както и следоперативната му еволюция
- наличие на усложнения и нежелани реакции от ИОМ и тяхната еволюция
- наличие на други усложнения от оперативното лечение и тяхното развитие.

Локализацията на патологичните процеси бе оценявана на предоперативните образни изследвания КТ и ЯМР. При всеки оперативен случай се определяше преимуществена локализация на процеса – мозъчния дял, в който се намира основния обем на лезията или предвидената резекция (напр. при хирургия на епилепсията). При засягане на повече от дял бяха определяни вторична и понякога третична локализация.

За целите на настоящото проучване локализацията (дяловете) бяха дефинирани по следния начин:

- фронтален дял– пред прецентралната бразда
- централен дял – включва прецентралната и постцентралната гънки, както и lobulus paracentralis.
- париетален дял – общоприетите граници на дела без постцентралната гънка
- инсуларен дял
- темпорален дял
- окципитален дял

В последните три случая границите на съответните дялове са общоприети.

Двигателната функция беше категоризирана според 6 степенната скала на Medical Research Council за оценка на мускулната сила: степен 5 – нормална мускулна сила срещу пълно съпротивление; степен 4 – мускулната сила е намалена, но е възможно съкращение в ставата срещу съпротивление; степен 3 – мускулната сила е намалена, но е възможно движение в ставата преодоляващо гравитацията; степен 2 – движението в дадена става е възможно единствено след преодоляване на ефекта на гравитацията; степен 1 – единични мускулни потрепвания при опит за волево движение; степен 0 – не се наблюдава движение. Документирана бе мускулната сила за контралатералните горен и долен крайник, както и обхвата на дефицита – моно- или хемипареза. За целите на статистическата обработка и сравнение между периодите на наблюдение, на всеки пациент е давана най-ниската степен на мускулна сила, съответстваща на най-паретичния крайник.

Моторната функция, както и наличието на друг огнищен неврологичен дефицит и неговата тежест бяха документирани в следните моменти на наблюдение:

- предоперативно – документирана бе най-добрата предоперативна функция, обичайно след апликация на антиедемни средства – Dexamethasone, Mannitol
- следоперативен ден 1 – оценката се осъществява най-малко 2 часа след края на операцията, а при наличие на подобрение в следващите 24 часа се документира най-добрата следоперативна функция
- следоперативен ден 4
- при изписването – обичайният следоперативен престой е около 6- 7 дни, но при необичайно дълъг постоперативен престой оценката за този момент на наблюдение се прави на 20-ти следоперативен ден.
- проследяване – този момент на наблюдение не е обвързан с твърд постоперативен срок. Той се дефинира като най-добрата моторна функция в най-паретичната мускулна група, документирана в рамките на 3 месеца след изписването. Влошаването, след първоначално подобрение след изписването, приемаме за несвързано с хирургична травма и проучваната методика за ИОМ.

По отношение на диагнозата (индикациите за операция), оперативните случаи бяха разделени на следните нозологични групи:

- инфилтративни глиоми
- мозъчни метастази
- хирургия на епилепсията
- съдова неврохирургия – предварително планирана по епидемиологични данни, но поради много малкия брой случаи тя е включена в групата „други“
- други

При туморните случаи обемът на резекция беше оценен като: тотална ексцизия (gross total resection) – отстраняване на 100 % от видимия на ЯМР тумор,

потвърдено от оператора интраоперативно или с ранно постоперативно образно изследване КТ/ ЯМР; субтотална ексцизия – отстраняване на 95- 99% от видимия на ЯМР тумор; парциална ексцизия – обем на резекция недостигащ 95%. В зависимост от вида на тумора бяха използвани различни ЯМР секвенции за дефиниране на понятието „видим на ЯМР тумор“. При високостепенните глиомии и мозъчните метастази, то включваше контраст поемащата зона на Т1 секвенцията с контрастна материя. При нискостепенните глиални тумори пределите на тумора бяха дефинирани от външните граници на висок сигнален интензитет на секвенцията FLAIR (Fluid attenuated inversion recovery). Обемът на резекция при менингиоми бе оценен по 5 степенната скала на Simpson. При останалите (по-редки тумори), лезията бе дефинирана според присъщите ѝ невроизобразителни характеристики.

4.2.2. Методи за интраоперативно електрофизиологично картиране и мониториране под обща анестезия

4.2.2.1. Апаратура за интраоперативно мониториране

При всички интраоперативни електрофизиологични модалности в настоящия труд бе използвана машина за ИОМ – Dantek KeyPoint4. Тя разполага с 2 стимулационни модула с възможност за константно-токова стимулация с максимален интензитет 100 mA. Системата разполага с 4 диференциални усилвателя, позволяващи едновременен запис на 4 записващи канала. Този брой може да достигне до 8 при последователна стимулация с двата стимулатора.

4.2.2.2. Анестезия

Всички пациенти в серията са оперирани под обща анестезия. Кратко действащи мускулни релаксанти бяха използвани само за увод в анестезия. Обичайната анестезия за ИОМ беше тотална интравенозна анестезия (ТИВА) с продължителна инфузия с Propofol (75 – 125 μg/kg/h). За аналгезия бе използван Fentanyl – на инфузия или интермитентни болуси. В част от случаите в добавка бе използван инхалаторен анестетик – Sevoflurane, ненадвишаващ минимална

алвеоларна концентрация от 0,5. Дълбочината на анестезията (с помощта на биспектрален анализ) и нивото на нервно-мускулен блок (train-of-four) бяха мониторирани в част от случаите, без да са стандарт за използването на техниката.

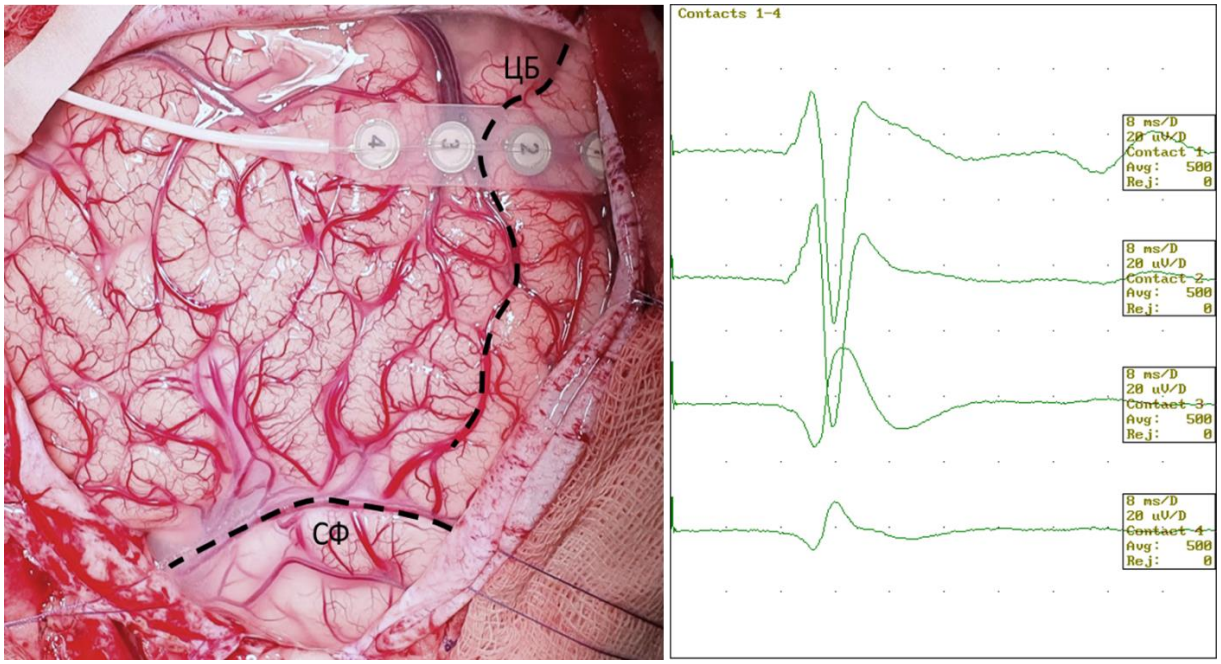
4.2.2.3. Картиране на централната бразда (ЦБ) с помощта на ССЕП

За осъществяване на ССЕП в началото на интервенцията поставяхме двойки иглени електроди в по хода на n. medianus в областта на воларната повърхност на китката и на разстояние около 2 см един от друг, контралатерално на страната на мозъчната патология. Доброто положение се верифицира с помощта на тестова стимулация, която предизвиква движения на палеца и следващите два пръста на ръката. В случаите на ССЕП – ФО от долни крайници за стимулация се използва n. tibialis, като електродите за стимулацията му се поставят над и зад медиалния глезен. За верификация на стимулацията се наблюдава за плантарна флексия на ходилото, синхронна със стимулацията. На този етап от интервенцията се поставят и иглени електроди срединно фронтално – Fpz (по международната 10 – 20 ЕЕГ система) и на контралатералната на краниотомията страна C3 (при дясна краниотомия) или C4 (при левостранна). За стимулация използвахме константно-токов стимулатор и интензитет на стимулацията 20 – 50 mA и честота 5,7 Hz.

След осъществяване на краниотомията и дуротомията 4 или 8 контактен стрип електрод (AdTech, DIXI, Inomed) се поставя перпендикулярно на предполагаемата посока на ЦБ, пресичайки я (фиг. 2). Всеки от контактите на стрип електрода се включва в монополярен монтаж, реферирaн към вече поставения иглен електрод на Fpz. За заземяващ електрод се използва C3 или C4 електрода в зависимост от страната на интервенцията. Записите на кортикални ССЕП са осъществени на времева база 50 ms за медианусна стимулация и 80 ms за тибиална стимулация. Обичайното филтриране на сигнала бе за честотите под 30 Hz и над 3000 Hz, което се оптимизира допълнително при необходимост, тъй като електромагнитния шум в операционната зала може да бъде значителен.

При позициониране и репозициониране на стрип електрода съблюдавахме следните правила:

- електродът да пресича предполагаемия централен сулкус
- да покрива областта на ръката (при стимулация на n. medianus) – 3-7 см от средна линия или зоната на крака (при тибиална стимулация) – по горния ръб на хемисферата или по медиалната ѝ повърхност.
- да образува ъгъл от около 15° със средна линия
- ако е възможно да избягва подлежащ тумор или друга лезия



Фигура 2. Позициониране на 4 контактен стрип електрод перпендикулярно на предполагаемата централна бразда за получаване на медианусни ССЕП. С пунктир е отбелязано положението на верифицираната централна бразда (ЦБ) и Силвиевата фисура (СФ). Вдясно са представени съответните ССЕП – ясно се вижда фазово обръщане между контакти 2 и 3. Контакти 1 и 2 имат типична париетална конфигурация (първоначална негативна вълна: N20), а 3 и 4 – фронтална (първоначална позитивна вълна: P20).

При незадоволителен резултат е уместна репозиция на електрода в медио-латерална посока или ротация с по 15° в двете посоки до получаване на задоволителен запис.

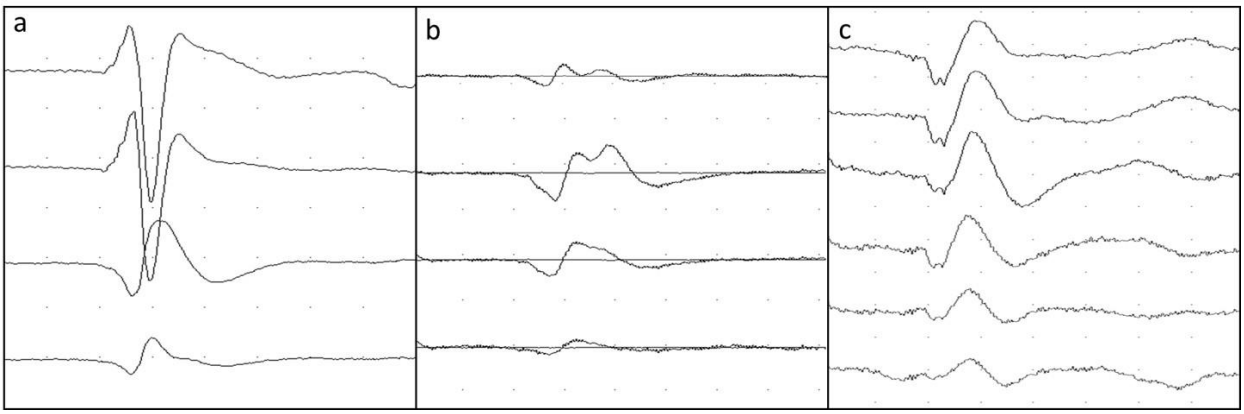
Полученият запис на кортикални ССЕП бе визуално анализиран интраоперативно по отношение на конфигурацията на вълните с латентност 15 – 45 ms и пациентите бяха интраоперативно причислени в една от три възможни групи (фиг.3):

1) наличие на типично фазово обръщане N20-P20

2) несигурно фазово обръщане, но наличие на локализиращи ССЕП върху постцентралния гирус – единична негативна вълна с подчертано голяма амплитуда с приблизителна 35 ms латентност или полифазен отговор от позитивни и негативни вълни в областта 25 – 45 ms.

3) липса на ФО и локализиращи ССЕП

В случаите от първата група, след установяване на ФО, резултатът бе интерпретиран като силно локализиращ по отношение на ЦБ и по-нататъшното картирането с ССЕП бе преустановено. При пациентите от втората и третата група обичайно още 1 или 2 опита бяха уместни, след репозициониране на стрип електрода.



Фигура 3. Корови ССЕП при различни оперативни интервенции: А) типично фазово обръщане между контакти 2 и 3; В) пример за локализиращи париетални ССЕП – полифазни дефлексии с латентност 25-35 мсек. в контакт 2; нелокализиращи ССЕП – данни за единична негативна вълна във всички отвеждания.

4.2.2.4. Кортикално картиране с помощта на МЕП

За кортикално моторно картиране под обща анестезия използвахме модификация на техниката на Taniguchi et al . За стимулация използваме ръчна монополярна сонда с топчест активен връх с диаметър 2 мм. Референтният електрод бе поставен на Fpz, а заземяващият електрод контралатерално на краниотомията (C3 или C4). Използвахме серии от 5-8 на брой анодни, монополярни, правоъгълни пулсове с продължителност 0,5 ms и междустимулен интервал от 3,5 ms, т.е. честота на стимулацията 250 Hz.

За регистрация на МЕП бяха избирани 4 на брой контралатерални на краниотомията и стимулацията мускулни групи, в зависимост от локализацията на лезията по отношение на соматотопично организираната първична моторна кора, която е обект на картирането. В таргетните мускули се поставят двойки подкожни, иглени, монополярни електроди с дължина на иглата 20 мм и разстояние между тях 2- 4 см. Най-честата конфигурация от мускулни групи бяха:

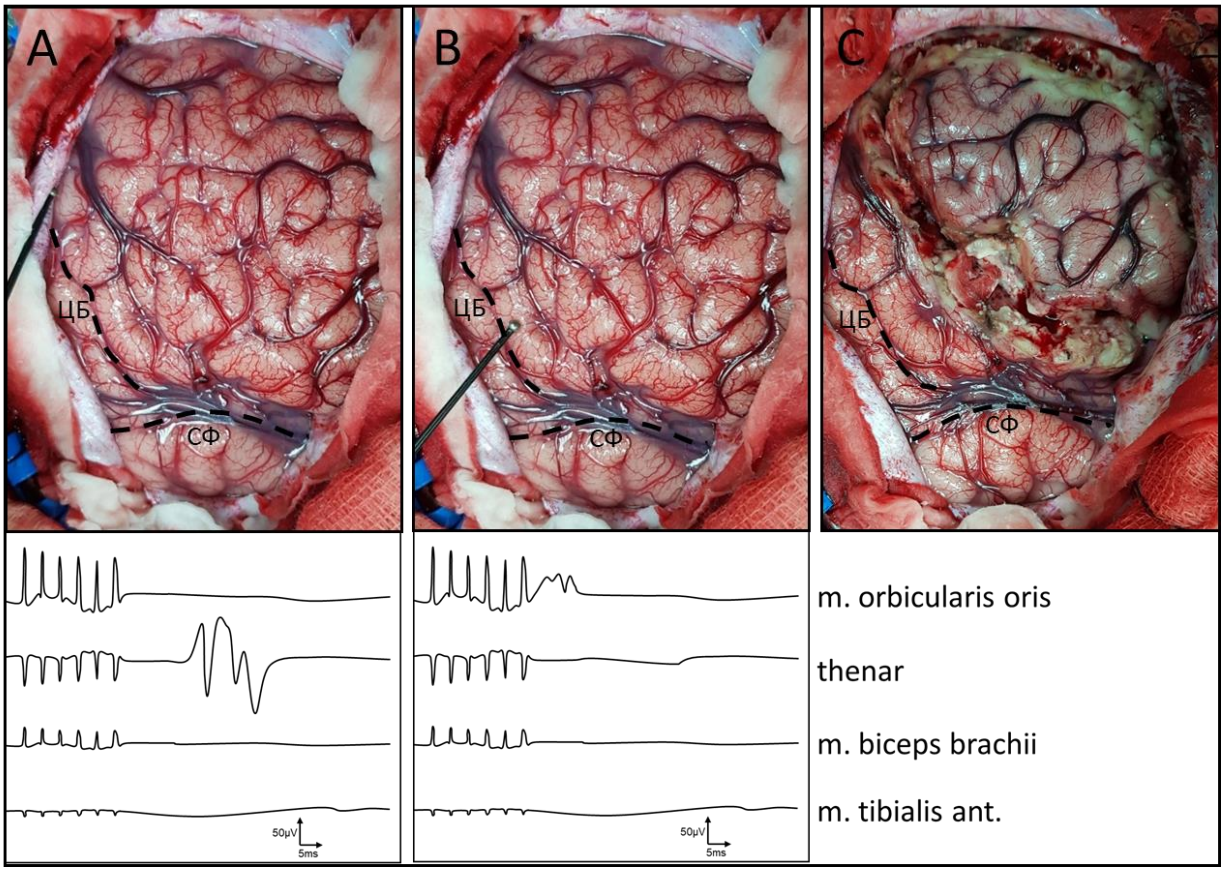
- за лице и език – m. orbicularis oris или подезични мускули
- проксимален горен крайник - m.biceps brachi в областта на средата на мишницата
- дистален горен крайник – мускулите на тенара.
- долен крайник – m. tibialis anterior в горната 1/3 на подбедрицата латерално от големия пищял

В част от случаите, по преценка на хирургичния и електрофизиологичния екип бяха добавени електроди в областта на: трункуса – мускулите на коремната стена или интеркостални мускули; проксимален горен крайник - m. quadriceps femoris или по-конкретно m. vastus lateralis в средната трета на латералната повърхност на бедрото. Поради ограничение от страна на апаратурата за електрофизологично мониториране, с която разполагаме е възможна едновременната регистрация на до 4 мускула. Това означава, че при добавяне на допълнителна електродна двойка за някой от тези мускули е необходимо да се лишим от някой от обичайните групи описани по-горе. Това не представлява

практически проблем, тъй като почти никога не е експонирана или изложена на риск цялата първична мозъчна кора.

Моторни евокирани потенциали се записват на времева база от 100 ms след началото на първия от серията стимули, като сигналът се филтрира, пропускайки диапазона 100- 2000 Hz. Моторните евокирани потенциали не изискват усредняване на отговори и една серия от стимули е достатъчна за получаването на един запис на сумарен мускулен акционен потенциал.

След осъществяването на краниотомия и дуротомия, и евентуалното провеждане на картиране на ЦБ с помощта на ССЕП – ФО се пристъпва към мозъчно картиране с МЕП. Картирането се започва от предполагаемата първична моторна кора с първоначален интензитет на тока от 8 – 12 mA. При негативна стимулация интензитета на тока се повишава с по 2 mA до получаване на МЕП или до достигане на ток от 20 mA. По-нататъшното увеличение на тока крие риск от провокиране на епилептични пристъпи и бе прилагано с повишено внимание и в единични случаи. При положителна стимулация (наличие на МЕП отговор) се установява прагът на стимулация – най-малия ток предизвикващ МЕП в дадена точка. По-нататъшното картиране се провежда с леко надпрагов ток – с 2- 4 mA повече. Последователно и системно със сондата се стимулира експонирания кортекс през интервали от около 0,5 до 1 см (фиг. 4).



Фигура 4. Картиране на първичната моторна кора (М-I) с помощта на монополярна анодна стимулация. А- стимулация на зоната на дисталната ръка и съответния МЕП от thenar; В- стимулация и МЕП от зоната на лицето; С- след картирането е осъществена en bloc резекция на латералната премоторна кора, представляваща фокална кортикална дисплазия. *Експонирана е латералната повърхност на десния челен дял. С пунктир са отбелязани централната бразда (ЦБ) и Силвиевата фисура (СФ).*

Резултатите от картирането (зоните положителни на стимулация) се анализират интраоперативно в зависимост от взаимното им разположение и конкретните активирани мускулни групи и се съпоставят в интраоперативната анатомия – посока и ориентация на мозъчните гънки и бразди и евентуално с резултатите от ССЕП – ФО. При наличие на МЕП в отговор на стимулация от зони различни от предполагаемата първична моторна кора, те се съпоставят по праг на предизвикалия ги отговор, по конфигурация на получения МЕП и по наличието и ориентацията на соматотопичност. По този начин за първична моторна кора приемаме зоната, чиято активация е предизвикала медио-латерални соматотопични отговори с най-нисък праг.

Негативната стимулация (липса на стимулации предизвикали МЕП) няма локализираща стойност, тъй като може се дължи на редица причини – остатъчна миорелаксация, анестетични влияния, хипотония, незавършена миелинизация на пирамидния път (ПП), др. Това означава, че при липса на зони, чиято стимулация предизвиква МЕП приемаме картирането за неуспешно и не можем да изключим наличието на функционална моторна кора в областта на интерес.

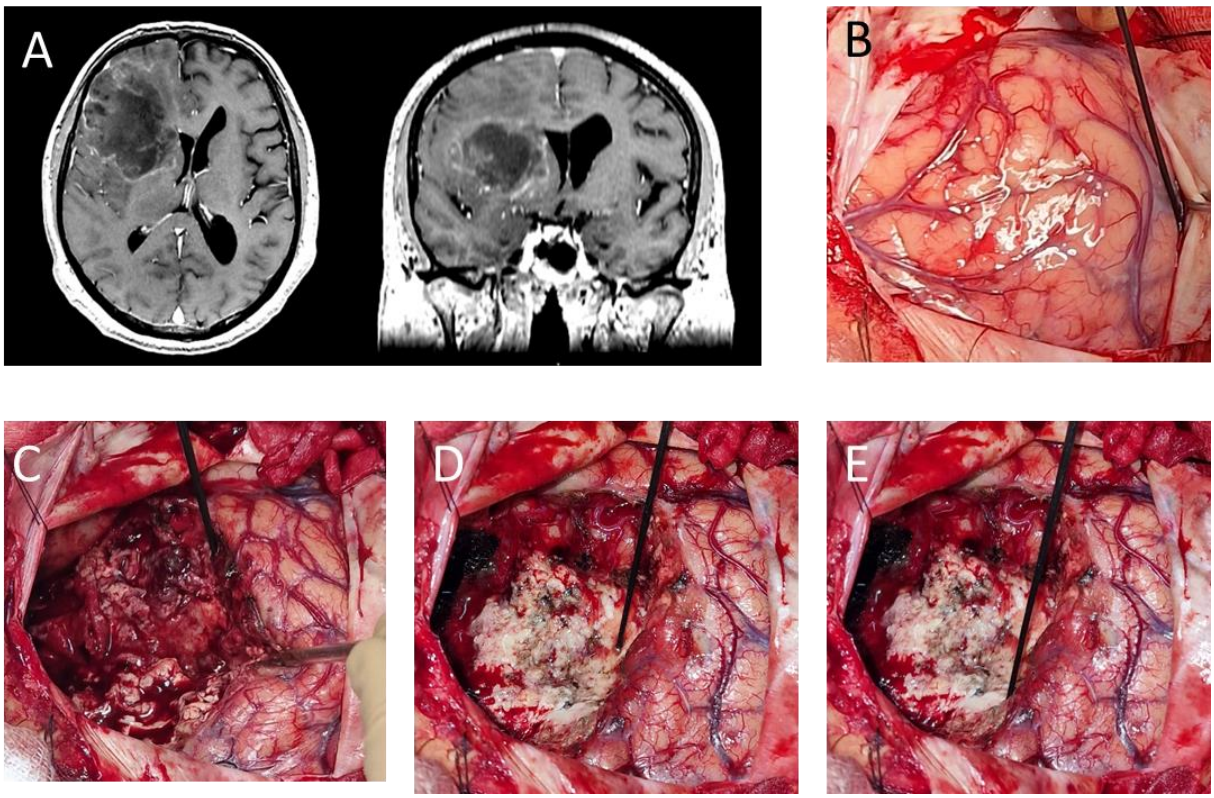
Евентуалните предизвикани от стимулацията епилептични пристъпи се контролират с иригация на кората със студен (4° C) 0,9% разтвор на NaCl. Рядко след генерализация на подобни пристъпи се налага допълнителна медикация с бензодиазепини или болус Propofol. Предизвиканите епилептични пристъпи никога не са налагали прекъсване на оперативната интервенция или на ИОМ.

Резултатите от получените МЕП се документирани и съхранени от софтуера на апарата за ИОМ за по-нататъшен анализ.

4.2.2.5. Подкорово картиране с помощта на МЕП

За подкорово картиране използвахме същата стимулационна сонда, стимулационни параметри, канали и трасета за запис, както при коровото картиране. Единствената разлика тук е поляритета на стимулация. За подкорово картиране стимулацията е катодна.

Подкоровото картиране се осъществява във всеки момент, в който операторът предполага близост до някоя част от ПП. Сондата се поставя в определена точка на резекционната кухина и се провеждат серия от стимулации с нарастващ интензитет, целящи да установят прага (най-малкия интензитет на тока в mA), при който се постига позитивна стимулация, като се отчита и мускулната група на отговор. В настоящата серия границата на повишаване на големината на тока за подкорово картиране беше 30 mA. След като се установи прага на активиране на определена точка от резекционната кухина се продължава към следващата потенциално близка до ПП точка (фиг. 5). Този процес се повтаря по преценка на оператора в различните етапи от резекцията.



Фигруа 5. Подкорово картиране с МЕП при случай с десностранен челен глиобластом, достигащ ПП в областта на вътрешната капсула и корона радиата. А)ЯМР (Т1 с контраст) – аксиален и коронарен образ. В) корово картиране с МЕП - сондата е върху пръвичната моторна кора за дисталния горен крайник. С) Подкорово картиране с МЕП по време на резекцията – достигнат е подкоров праг от 14 mA за дистален горен крайник, след което резекцията продължава. D) и Е) Подкорова стимулация в различни точки на резекционната кухина в края на резекцията със съответни прагове от 7 и 5 mA – резекцията е преустановена поради липса на остатъчен тумор и значителна близост до ПП

Както беше отбелязано в раздела за корово картиране негативната стимулация може да бъде интерпретирана единствено в контекста на наличието на позитивна стимулация на друго място в същия етап от операцията - корово или подкорово. В случаите, при които МЕП не могат да бъдат записани от кората или други подкорови зони би следвало да приемем картирането като неуспешно.

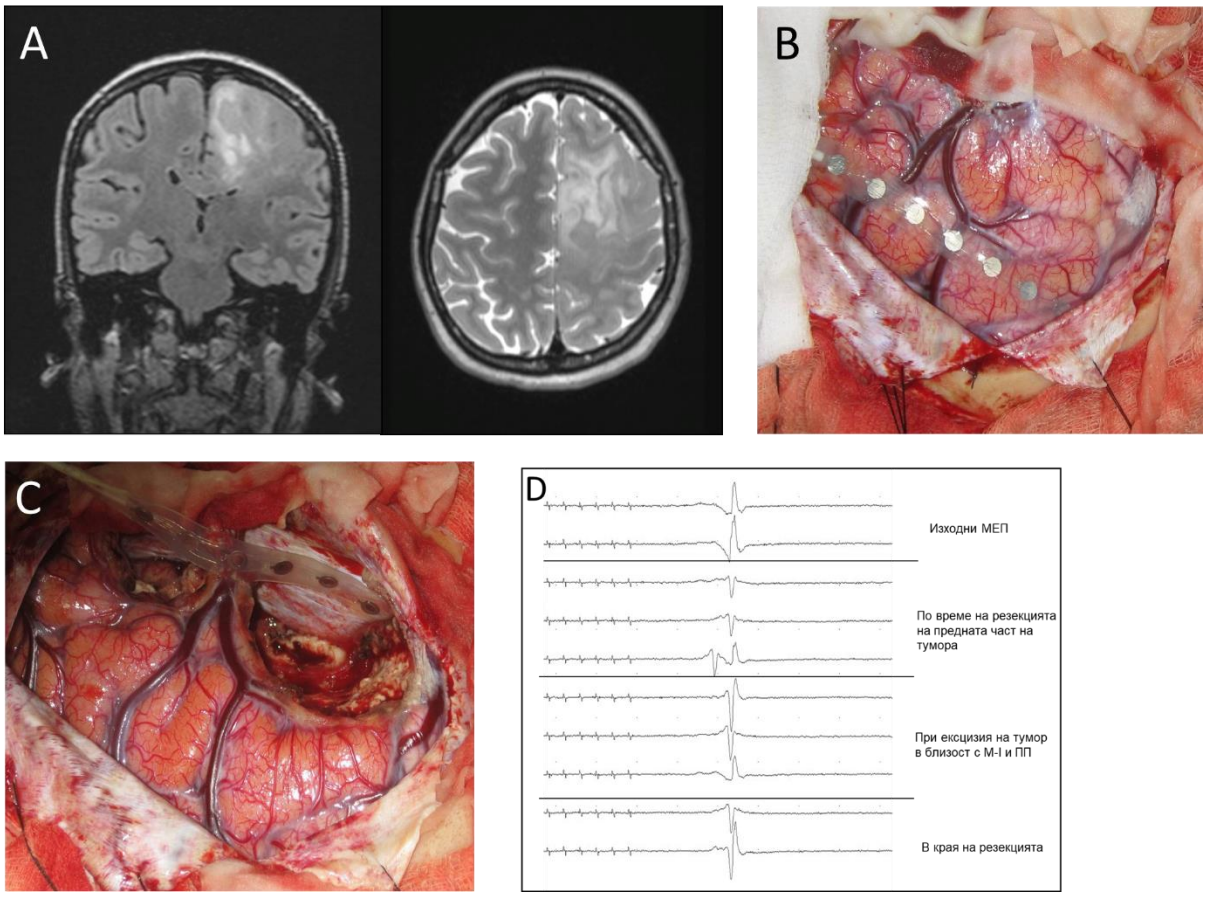
4.2.2.6. Продължително мониториране на МЕП

Продължителното мониториране на МЕП в настоящата серия е осъществявано единствено чрез директна корова стимулация. Моторни евокирани потенциали в отговор на транскраниална електрическа стимулация не са използвани при супратенториални патологични процеси.

За целите на продължителното мониториране на МЕП използвахме една от две алтернативни възможности:

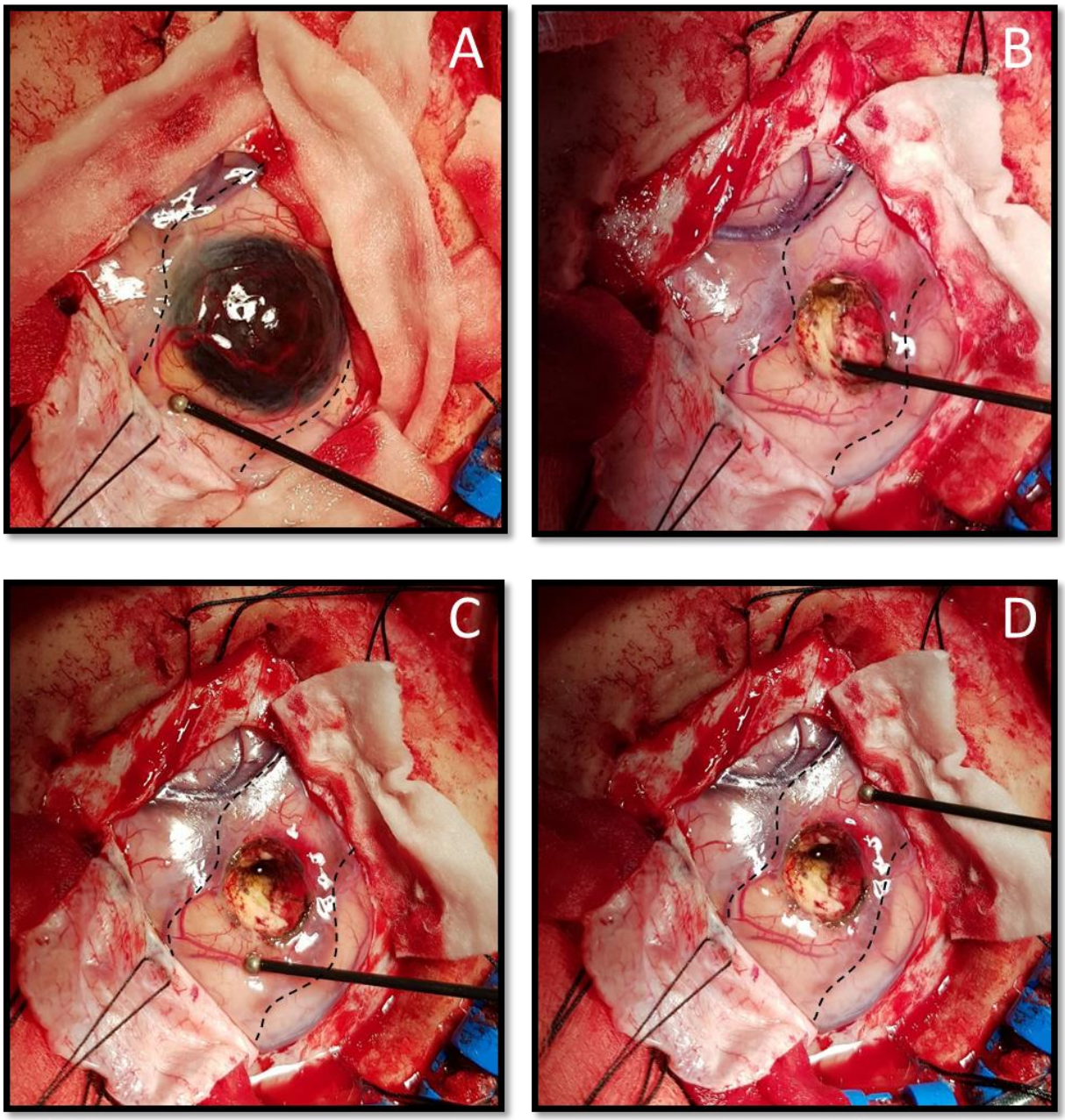
- един от контактите на стрип електрод позициониран на първичната моторна кора – обичайно в областта на дисталния горен крайник
- интермитентна стимулация с помощта на стимулационната сонда за корово и подкорово картиране

Първата възможност (фиг. 6) бе предпочетена в случаите, при които стрип електрод е вече използван за получаване на ССЕП – ФО, както и при тези, при които първичната моторна кора е на известно разстояние под дурата, а оперативната интервенция е в близост до дълбоките отдели на пирамидния път – например инсуларни глиоми. При този начин на стимулация е възможно получаване МЕП с голяма честота – обичайно един МЕП всяка секунда.



Фигура 6. Продължително мониториране с помощта на стрип електрод. А) ЯМР данни за фронтален премоторен нискостепенен глиом. В) Стрип електрод е поставен по латералната повърхност за осъществяване на мониториране на ПП за горен крайник. С) в хода на резекцията в задно-медиалния край на тумора се установява подкоров праг от 7 мА за m. tibialis ant, което наложи репозиция на стрип електрода за мониториране на МЕП от долния крайник. D) МЕП от различните етапи на мониторирането на канала за дистален горен крайник.

Втората стимулационна възможност (с помощта на ръчна сонда) предпочитахме в случаите, при които не е осъществено предварително картиране на ЦБ с помощта на ССЕП, както и в случаите на малка краниотмия, непозволяваща поставянето на стрип електрод и при голяма близост с първичната моторна кора (фиг. 7). В последния случай, стрип електродът ограничава полето за работа на хирурга и е често свързан с разместване на стимулационния контакт спрямо първичната моторна кора, което е предпоставка за вариабилни МЕП и често репозициониране на електрода.



Фигура 7. Използване на ръчна монополярна сонда за продължително мониториране при случай на меланомна метастаза в прецентралната гънка: A) предрезекционно моторно картиране и запис на изходна стойност за МЕП; B) използване на сондата за подкорово картиране; C) и D) използване на сондата за мониториране по време на резекцията на съответно проксималния и дисталния горен крайник. *С пунктир е отбелязано положението на прецентралния и централния сулкус. Десният коронарен шев е видим в горно-левия ъгъл на снимките, пред краниотомията.*

Стимулационните параметри, независимо от използваното стимулационно устройство (стрип електрод или ръчна монополярна сонда) са същите като тези описани по-горе за корово картиране с помощта на МЕП. Целта е получаването

на максимално възпроизводими МЕП, по отношение на своята латентност, амплитуда и полифазност. Понякога за тази цел е необходимо оптимизиране на броя на пулсовете в стимулационната последователност – между 5 и 8 на брой, както и увеличаване на интензитета на тока с 2- 5 mA над прага предизвикващ МЕП.

За мониториране на ПП използвахме обичайно стимулация в областта на първичната моторна кора за дисталния горен крайник и по-рядко на дисталния долен крайник в зависимост от частта от ПП, която е изложена на риск. Във вторият случай стимулацията с ръчна сонда е за предпочитане, поради трудното и потенциално опасно поставяне на стрип електрод по медиалната мозъчна повърхност.

Получените МЕП в различните етапи на интервенцията се сравняват с изходните (преди началното на резекцията или друга потенциално опасна хирургична активност) по отношение на амплитуда, латентност и полифазност. Амплитудните промени са най-важни при интерпретацията на МЕП, но за съжаление и с най-голяма спонтанна и предизвикана от нехирургични интервенции вариабилност – флуктуации в нивото на анестезия, артериално налягане, миорелаксация, др. Амплитудата бе измервана като най-голямото междувърхово разстояние, т.е. разстоянието между най-високата негативна до най-ниската позитивна дефлексия в обичайно полифазния МЕП. Абсолютната стойност на тази величина се измерва във μV (микроволт) или кратните ѝ единици. Тази стойност е трудна за автоматизирано измерване и още по-трудна за ръчно измерване в реално време, поради което не е проспективно документирана в настоящата серия, макар че информация за всеки конкретен записан МЕП е налична в компютърната система за ИОМ и може да бъде анализирана впоследствие. От практическа гледна точка далеч по-полезно и приложимо беше оценката на относителната стойност на амплитудните вариации изразено в проценти. Това бе осъществено като от изходната амплитуда се пресметнат 15%, 30%, 50 %, 75 % понижения и пълна загуба на МЕП и визуално се анализира амплитудните вариации в рамките 0- 14,99 %, 15- 29,99 %, 30- 49,99

%, 50- 75 %, над 75 % и пълна загуба на потенциалите. По този начин значителните спонтанни вариации на МЕП могат да бъдат причислени в една от 6 степенна ординарна скала. Положителните промени в амплитудата на МЕП, т.е. увеличението на амплитудата на отговора спрямо базовата стойност бяха интерпретирани по различен начин в зависимост от времето на възникването им. В случай, че възникнат в първите 20 минути от началото на мониторирането и особено в случаите на постепенно увеличаване на амплитудата на отговора, новата (по-висока) стойност бе задавана като базова. В тези случаи отдаваме увеличението на амплитудата на промяната в анестетичния режим преди започване на мониторирането (преминаване от инхалаторен анестетик към венозен на продължителна инфузия), както и на възможния отшумяващ ефект на остатъчна релаксация. Увеличаване на амплитудата на МЕП след този период отчитаме като липсваща негативна промяна на МЕП, т.е. попадат в групата 0-14,99 % негативна промяна.

4.2.3. Статистическа обработка

Използван е дескриптивен и вариационен анализ. Изчислени са процентните разпределения, средни стойности (числова характеристика на центъра на емпирично разпределение) и стандартни отклонения (показател за статистическо разсейване) на наблюдаваните параметри за всяка от подгрупите и са отразени в таблици и графични изображения.

За междугрупови сравнения по отношение на честотата на категорийни променливи (пол, страна, диагноза, модалност, локализация, др.) бе използван методът Pearson $\chi 2$- test. Алтернативно, при нарушаване на допусканията му, бе приложен Fisher’s exact test.

За оценка на различията между предоперативните и постоперативни стойности на изследваните показатели е използван paired samples T-test (за зависими извадки), като например мускулната сила през различните периоди на наблюдение. Student’s T-test (за независими извадки) беше използван за междугрупови сравнения на количествени променливи с близко до нормалното

разпределение. В случаите на отклонения от последното, както и при използването на ординарна скала за измерване на променливата приложихме Mann – Whitney U непараметричен тест за сравнение.

За оценка наличието на връзка между отделните фактори и клиничните резултати прилагахме ранговия коефициент на корелация на Spearman (за експресен анализ на отделни обикновени линейни корелации) и коефициента на Pearson.

Чувствителност и специфичност (статистически мерки за изпълнението на двоичен тест на класиране) бяха изчислени за установяване на предиктивната стойност на различни подкорови прагове и амплитудни декременти на МЕП по отношение на двигателното влошаване в различни срокове на проследяване. Чувствителността измерва реалните позитивни, идентифицирани като такива (процента на болните, правилно идентифицирани като болни), а специфичността - реалните негативни правилно идентифицирани като такива (процента на здравите, правилно идентифицирани като такива).

При определяне на статистическата достоверност на резултатите е използвано ниво на значимост $p < 0.05$.

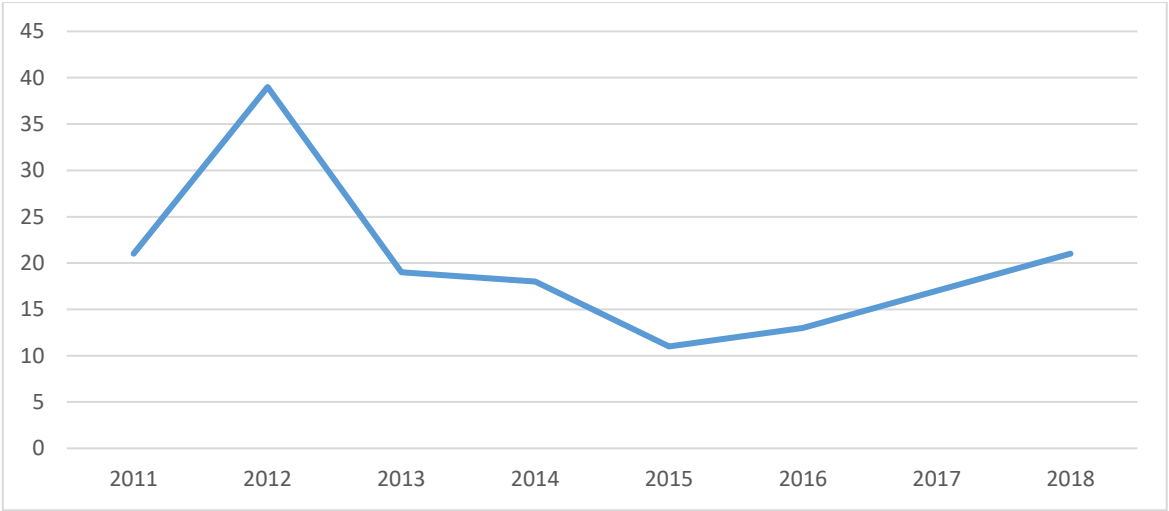
Статистическата обработка на оперативните резултатите е осъществена с помощта на софтуерния статистически пакет IBM SPSS Statistics 25.

5. Резултати

5.1. Обща характеристика на пациентите и проведените интервенции.

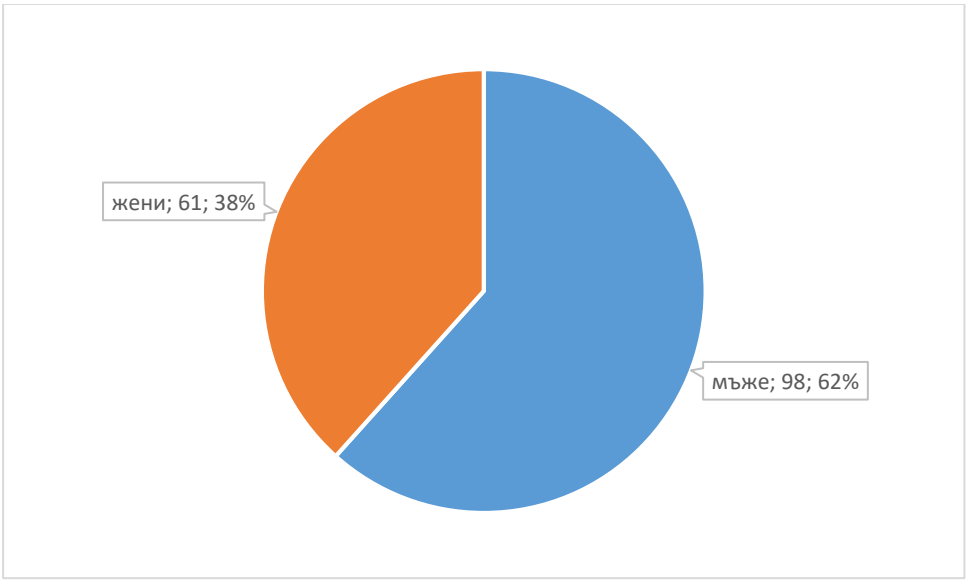
В периода януари 2011 – юни 2018 г. в Клиниката по неврохирургия на УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ са осъществени общо 159 оперативни интервенции с ИОМ при супратенториални неврохирургични интервенции под обща анестезия проведени при 150 пациента. Един пациент в серията е опериран с ИОМ три пъти, а други 7 болни – по два. Тъй като съществува интервал между интервенциите от минимум 4 месеца и поради факта, че настоящият труд е фокусиран върху интраоперативната полезност на методиката, резултатите по-долу се отнасят за мониторираните интервенции (не броят на мониторираните болни), освен ако не е посочено друго.

Годишният брой на супратенториалните неврохирургични интервенции с ИОМ варира от 11 до 39 (средно 19,9). Разпределението на оперативните интервенции по години е представено на фиг. 8, от която се вижда, че след въвеждането на техниката през 2011 г има стръмен ръст на честотата на мониторираните интервенции (39 годишно за 2012 г.), докато през следващите години е налице тенденция към стационирането им в интервала 11-21 интервенции годишно. Данните за последната година на периода – 2018 са за първото полугодие и надхвърлят годишните стойности на предходните 3 години – 21 интервенции. Това означава, че на годишна база бихме очаквали повишение на честотата.

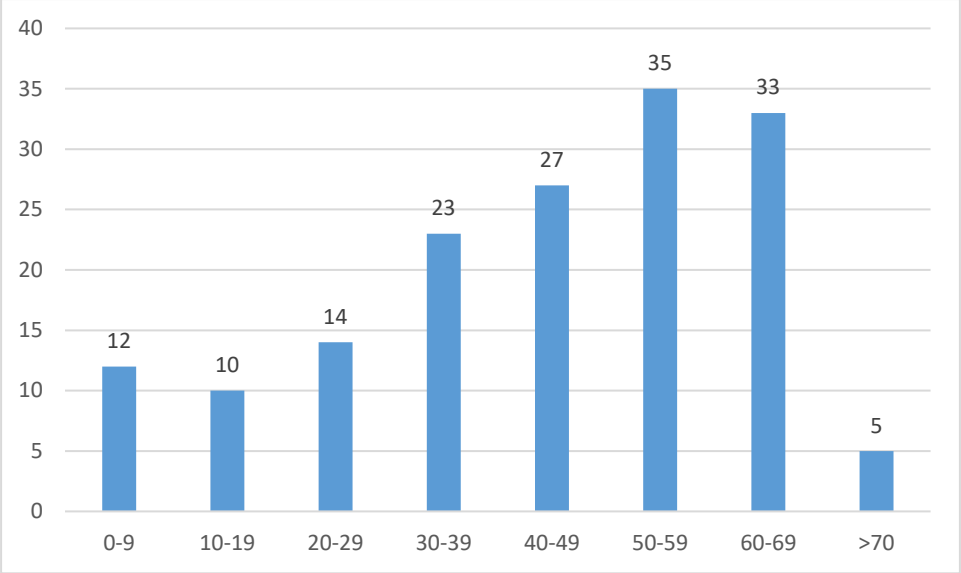


Фигура 8. Брой на интервенциите с проведено ИОМ при супратенториални патологични процеси под обща анестезия по години.

Пациентите в серията са разделени неравномерно по пол: мъже – 98, жени – 61 (фиг. 9). По отношение на възраст към момента на интервенцията (фиг. 10) е налице нарастване на броя им, започващо от възрастовата група 0-9 години и задържащо се до групата 60-69 години, като пациентите на и над 70 годишна възраст са само 5. Средната възраст в серията е 43,8 години (варира от 1,9-76 години), медиана – 48 години. Децата (до 18 годишна възраст) са 20.

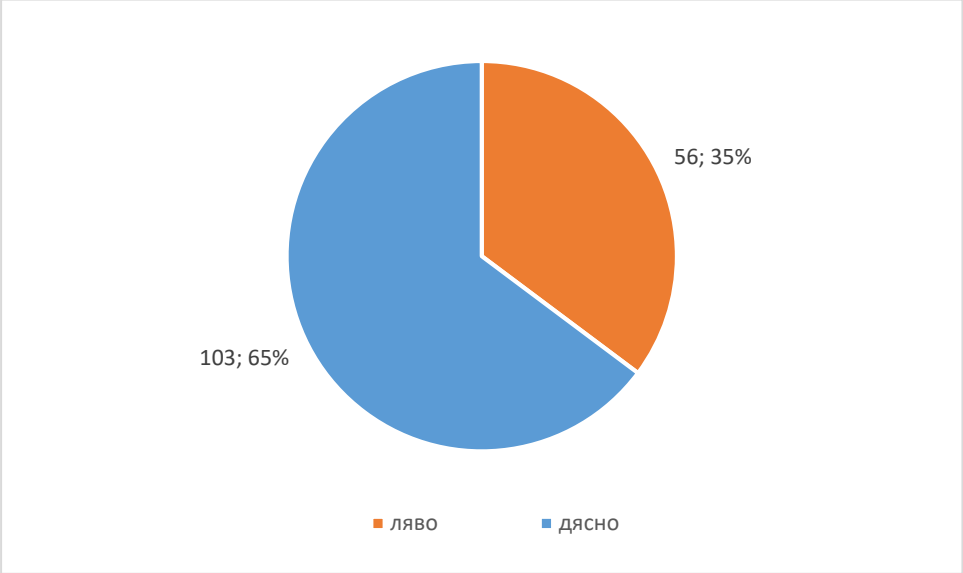


Фигура 9. Разпределение по пол на пациентите в серията с ИОМ



Фигура 10. Разпределение на пациентите по възраст към момента на оперативната интервенция.

Значително по-често се срещат десностранните патологични процеси – 103 (65%) в сравнение с левостранните – 56 (35%) (фиг. 11).



Фигура 11. Разпределение по страна оперативната интервенция и ИОМ.

5.2. Резултати според мониторираните модалности

5.2.1. Картиране на ЦБ с помощта на корови ССЕП

При 64 оперативни интервенции в серията (табл. 3) бе приложен методът за картиране на ЦБ с помощта на корови ССЕП. При 62 от тях бе приложена медианусна стимулация, а при останалите 2 тибиална. Позиционирането на стрип електрод върху мозъчната кора беше възможно при всички случаи, при които бе опитано, като в 42 (66%) поне един контакт на стрип електрода беше отвъд дуротомията и краниотомията. Не бяха документирани усложнения свързани с поставянето на стрип електрода – корови контузии, лацерации на мостови вени, др. при никои от болните в серията.

Таблица 3. Разпределение по диагноза на 64-те хирургични случая, при които е осъществено интраоперативно картиране на централната бразда с помощта на ССЕП.

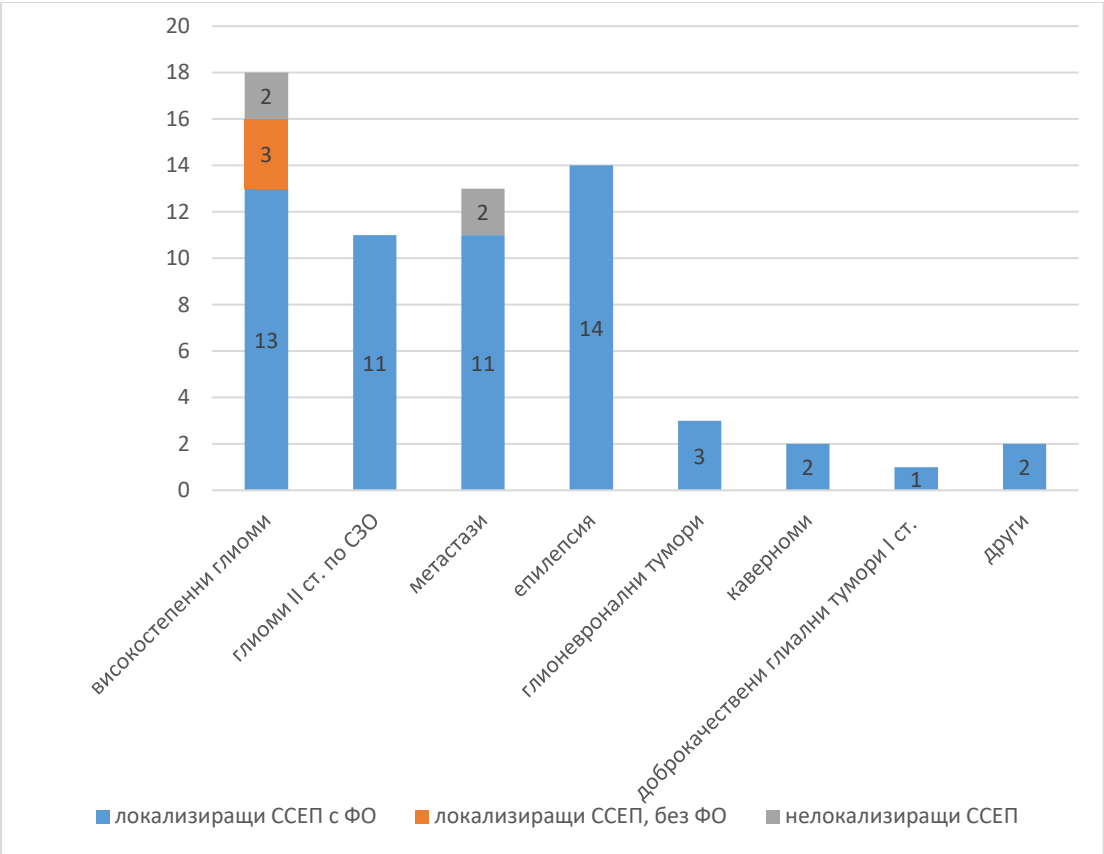
Патологичен процес/ вид хирургична интервенция	Брой интервенции	%
Глиални тумори	29	45
Бенигнен глиом (ст. I по СЗО)	1	1,5
Нискостепенен глиом (ст. II по СЗО)	11	17
Анапластичен астроцитом (ст. III по СЗО)	2	3
Мултиформен глиобластом (ст. IV по СЗО)	16	25
Глионевронален тумор	3	4,6
Кавернозен ангиом	2	3
Метастаза	13	20
Епилептична хирургия	14	22
Други	2	3

Налице бе значителна вариация в амплитудата на получените корови ССЕП между различните оперативни случаи. Средната стойност на най-големите междупикови амплитуди N20-P25 или огледалния P20-N25 в серията бе 28,4 μV, варирайки между 2 μV и 112 μV (стандартно отклонение - 20,8 μV). Освен известни затруднения при извличането на сигнала от фоновия шум абсолютната

стойност на ССЕП нямаха ефект по отношение на интерпретацията на получените отговори.

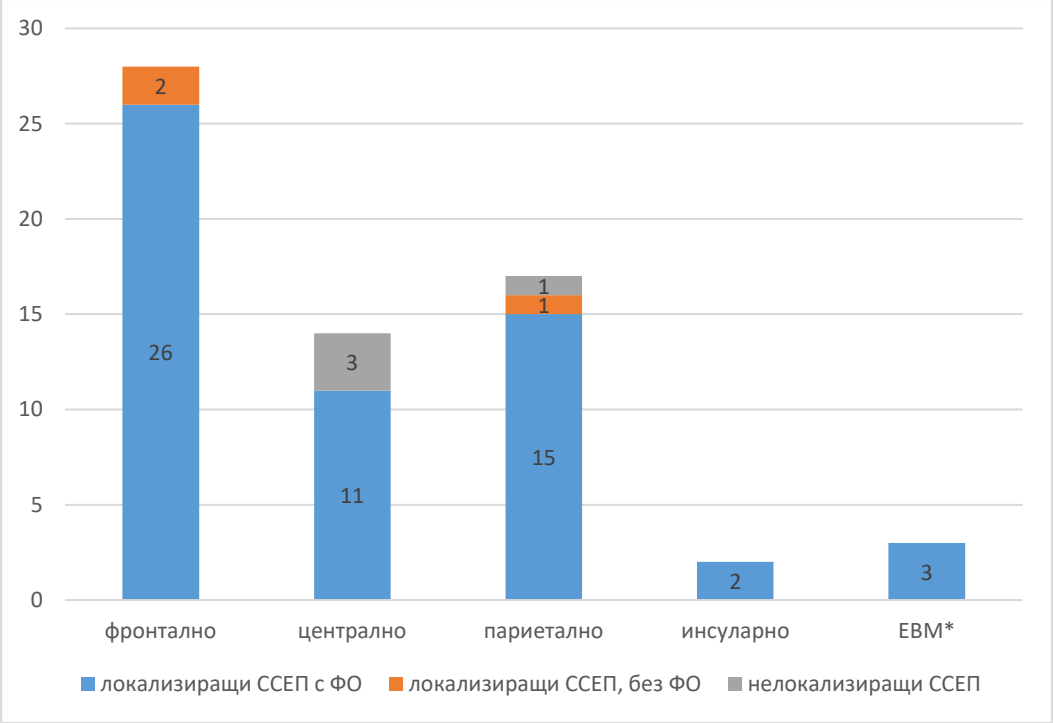
Наличие на класическо фазово обръщане на ранните компоненти N20-P20 при медианусна стимулация и P35-N35 при тибиална бе налична при 57 от интервенциите, което представлява 89% от случаите, при които е опитано картиране на ЦБ със ССЕП. Във всички случаи от тази група е опитано и моторно картиране с МЕП, като при 7 пациенти то не беше възможно и ССЕП – ФО бе единствения метод за картиране на централната мозъчна област. При всичките 50 случая с успешно проведено МЕП картиране, установената със ССЕП-ФО позиция на централната бразда е потвърдена. При останалите 7 оперативни случая, макар и да липсва допълнително електрофизиологично потвърждение за точността на определяне на положението на ЦБ не са налице данни за фалшиво локализационни резултати, анализирайки останалите налични данни – интраоперативна анатомия, невронавигация (в 4 от 7 случая), постоперативни образни изследвания, непредвиден неврологичен дефицит.

При 3 случая (4,7%) не беше налично фазово обръщане, но бе възможно положително картиране на ЦБ по типичните (описани по-горе в раздел „ 4. Материал и методи“) късни париетални компоненти на ССЕП. И при трите случая на локализиращи ССЕП без наличие на ФО бе възможно потвърждение на установената позиция на ЦБ с помощта на моторно картиране с МЕП. И при трите случая хистологичната диагноза бе мултиформен глиобластом, като в 2 от тях лезията бе разположена във фронталния дял, без централно засягане, докато при третия – туморът бе париетален и ангажираше постцентралната гънка. Случаите с типично фазово обръщане заедно с тези с локализиращи париетални ССЕП представляват общо 60 от 64 интервенции (93,75%), т.е. при тях е била възможна локализация на централната бразда с помощта на ССЕП-ФО.



Фигура 12. Разпределение на различните модели на кортикални ССЕП отговори по диагноза.

При останалите 4 (6,25 %) от интервенциите картиране на ЦБ не беше възможно с корови ССЕП. При три от тези случаи бе налице единична негативна вълна без разлика в поляритета и с незначителни разлики по отношение на латентност и амплитуда между различните контакти на стрип електрода, а при четвъртия не бяха идентифицирани неартефактни дефлексии на записваното 50 ms трасе. И при четирите случая се касаеше за париетални лезии, ангажиращи постцентралния гирус. При тези 4 случая бе възможно корово и подкорово функционално картиране с помощта на МЕП. Разпределението на различните типове кортикални ССЕП отговори са представени в зависимост от диагнозата и преимуществената локация на патологията на фиг. 12 и фиг. 13.



Фигура 13. Разпределение на пациентите по основна локализация на патологичния процес или хирургичната интервенция. * - *в групата с „everything but motor“ (EBM) са включени трима пациенти с хемисферотомии, при които е запазен централния мозъчен лоб и проекционните му влакна*

Поради малкия брой случаите в групите без ФО, с локализиращи ССЕП (n=3) и в групата на нелокализиращите ССЕП за целите на статистическия анализ първите бяха окрупнени с групата на пациентите с истинско ФО, т.е бяха сравнени интервенциите с успешно картиране на ЦБ (n=60, 93,75%) с тези с неуспешно картиране (n=4). В този си вариант групите бяха анализирани по отношение на асоциацията си със следните променливи: наличие на предоперативен моторен или сетивен дефицит, ангажиране на прецентралната или постцентралната гънка, както и на туморна или нетуморна индикация за оперативно лечение (табл. 4).

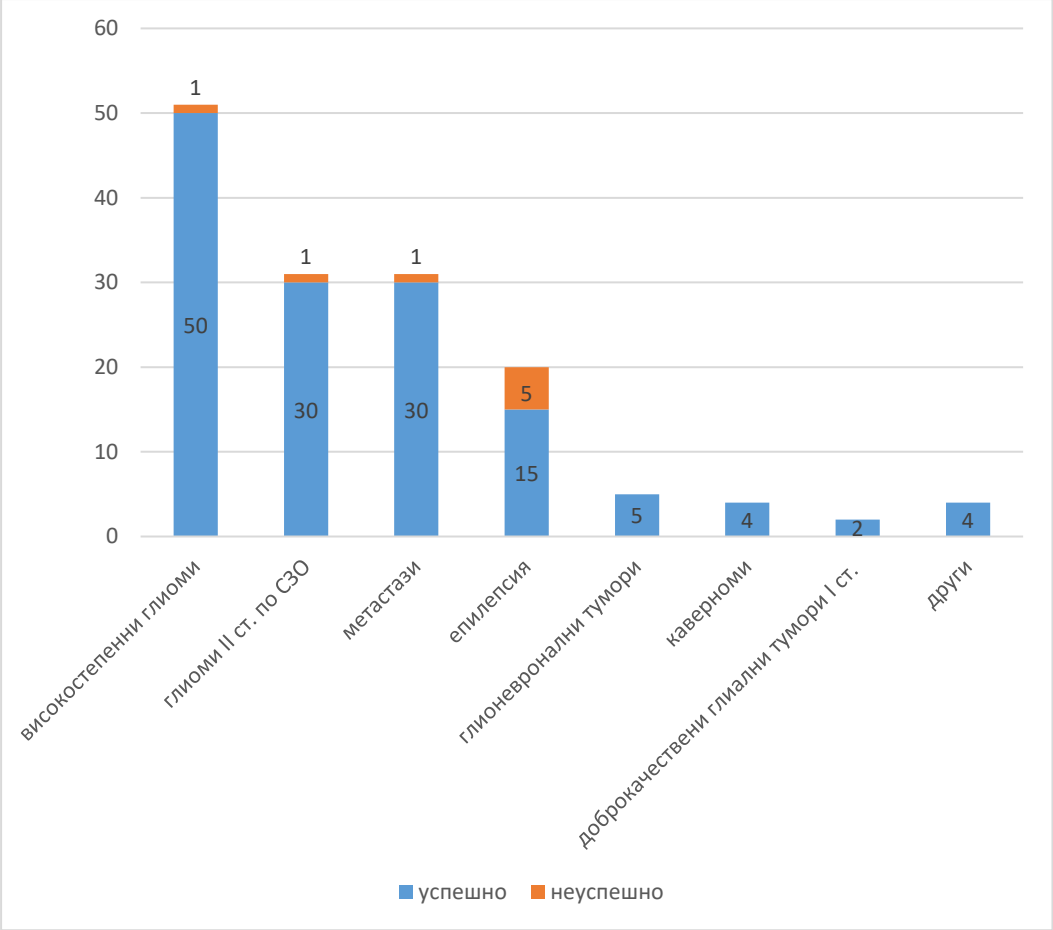
Таблица 4. Фактори за успех при картиране на централаната бразда с помощта на ССЕП-ФО

	Наличие/ липса	Локализиращи ССЕП-ФО	Липса на локализиращи ССЕП-ФО	Статистическа достоверност
Предоперативен моторен дефицит	да	17	2	p= 0,58
	не	43	2	
Преоперативен соматосензорен дефицит	да	8	2	p= 0,11
	не	52	2	
Ангажиране от патологичен процес на прецентраланта гънка	да	14	1	p= 1,00
	не	46	3	
Ангажиране от патологичен процес на постцентраланта гънка	да	10	4	**p= 0,002**
	не	50	0	
Наличие на мозъчен тумор	да	42	4	p= 0,57
	не	18	0	

От всички проучени параметри единствено ангажирането на постцентралната гънка от патологичен процес бе статистически достоверно (p= 0,002) асоциирано с по-малка вероятност от получаване на локализиращи ССЕП. Липса на локализиращи ССЕП бяха наблюдавани в 4 от 14-те случая на ангажиране на постцентралната гънка, което представлява 28,57 % вероятност от неуспех при тази локализация на патологичния процес. Всички други разлики демонстрирани на табл. 4 са статистически недостоверни.

5.2.2. Картиране на първичната моторна кора с помощта на МЕП

Кортикално картиране с МЕП бе опитано при 148 (93%) от оперативните интервенции в серията. При останалите 11 (7%) не е опитвано моторно картиране поради недостъпност на моторна кора по време на интервенцията или поради неприложимост на методиката.



Фигура 14. Успеваемост на картирането на първичната моторна кора с помощта на МЕП по диагноза

Получаването на корови МЕП беше възможно за поне една от основните 4 части на контралатералната телесна половина при 140 (94,6%) от 148-те интервенции. В останалите 8 случая МЕП не бяха регистрирани, въпреки неколкократните опити за това. Успеваемостта по отношение на тази модалност по диагнози е графично представена на фиг. 14. В табл. 5 са представени осемте случая на неуспешно корово картиране.

Таблица 5. Демографски и клинични данни на пациентите с неуспешно корово картиране с МЕП.

	Пол	Възраст (години)	Диагноза	Страна	Локализация	Оперативна интервенция	Предопер. моторна функция	Подкорово картиране с МЕП	ССЕП-ФО
1	ж	2	Епилепсия ФКД	д	Цялата хемисфера	„everything but motor“	5	неуспешно	успешно
2	ж	58	метастаза	д	Първична моторна кора, областта на ръката	Тотална ексцизия	0	успешно	успешно
3	ж	3	Епилепсия, ФКД	д	Париетално	Париетална кортектомия	5	неуспешно	успешно
4	м	35	Епилепсия Поренцефалия	д	Темпоро-париетално	Задна деконекция	5	неуспешно	успешно
5	ж	1 год 10 мес	Епилепсия, ФКД	д	фронтално	Кортектомия	5	неуспешно	успешно
6	ж	49	Дифузен астроцитом II ст. по СЗО	д	Фронтално (F2 и F3), пропагиращ към ПП	Субтотална ексцизия	5	неуспешно	успешно
7	ж	35	Глиобластом	л	Парителен	Субтотална ексцизия	5	неуспешно	успешно
8	ж	2 год. 9 мес.	Епилепсия, ФКД	д	Фронтално, (заден F2)	кортектомия	5	Не е опитвано	успешно

Съкращения: ж – женски; м – мъжки; д – дясно; л – ляво; ФКД – фокална кортикална дисплазия.

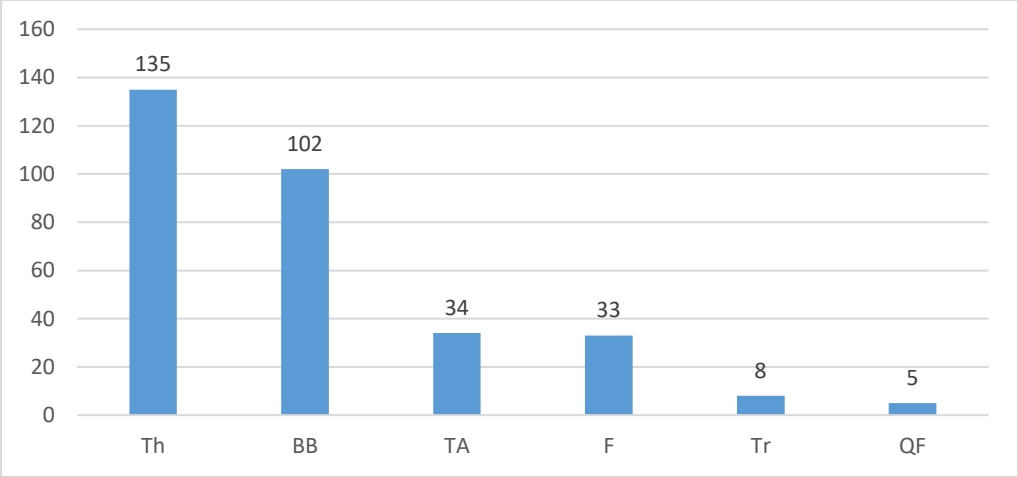
От таблицата правят силно впечатление големият относителен дял на децата и случаите на хирургия на епилепсията, в частност ФКД. Най-висок бе относителният дял на неуспехите в ранна детска възраст – 4 от 8 са при деца под 5 годишна възраст. Това означава, че неуспех в получаването на корови МЕП отбелязваме при 57,1 % от случаите при деца под 5 годишна възраст и 36,4 % ако възрастовата група е дефинирана 0- 9,99 години. Този резултат силно контрастира с относителния дял на неуспехите във възрастта над 10 години – 4 от 137 случая (2,9 %). Сравнихме честотите на неуспех в групите – до 4,99 години и над 5 години (Fisher’s exact test) и установихме силно статистически достоверна разлика – $p<0,001$. Освен това, налице бе умерено изразена позитивна корелация

между възрастта и успеваемостта на коровото картиране с МЕП (Spearman's Rho = 0,215, p= 0,009).

От табл. 5 и фиг. 14 се вижда че неуспех на кортикални МЕП е налице и в 5 случая (25%) от групата с 20 пациента с „хирургия на епилепсията", за разлика от останалите 128 интервенции в серията, при които МЕП са неуспешни в 3 от случаите (2,34%), като тази разлика също е статистически достоверна (p=0,001)

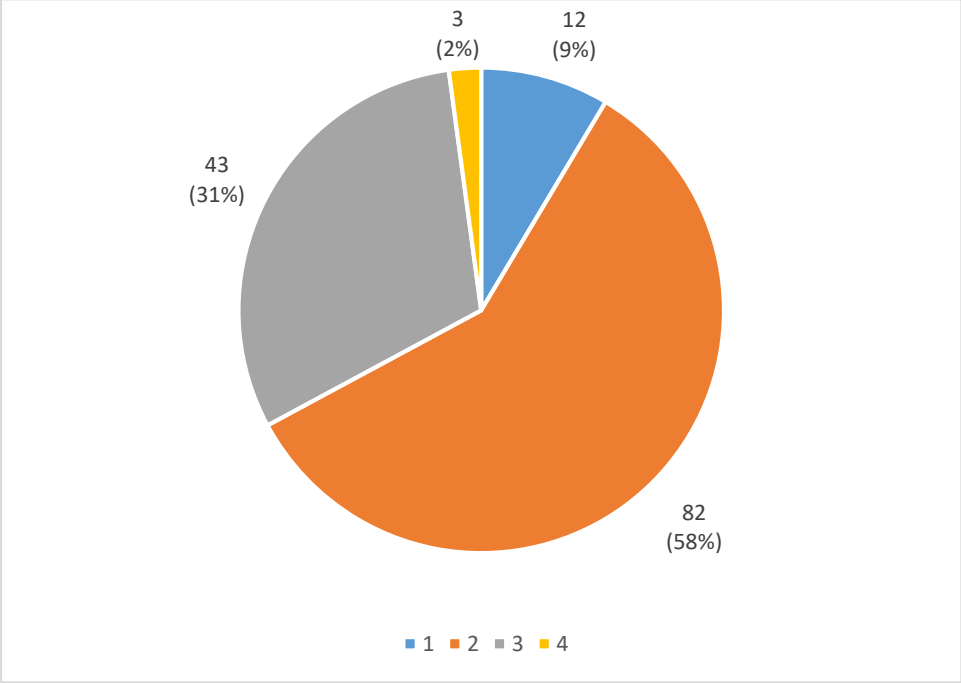
Предоперативен моторен дефицит бе налице в 50 от 140 случая (35,7%) на успешно картиране с МЕП и при 1 от 8 (12,5%) на неуспешно – разликата бе статистически недостоверна (p=0,26). Потърсихме корелация и между стойността на мускулната сила (MRC) и успеха на МЕП – Spearman's Rho = 0,08; p=0,29. Тази стойност на корелационния коефициент означава много слаба връзка между двете променливи, която е и статистически недостоверна.

Праговият интензитет на тока за корово монополярно картиране с помощта на МЕП вариране в интервала от 6 до 25 mA, средно 14,56 mA, σ=3,72 mA. Установихме слабо към умерено изразена, но статистически достоверна, негативна корелация между възрастта на пациента и прага на картиране (Pearson Correlation = -0,218, p=0,008), т.е. с нарастване на възрастта е налице намаляване на прага на моторна стимулация.



Фигура 15. Честота на активация на различните мускулни канали при корово картиране с помощта на МЕП. *Th- мускули на thenar; BB- m. biceps brachii; TA- m. tibialis anterior; F- мимически или мускули на езика; Tr- трункус (интеркостални или коремни мускули); QF- m. quadriceps femoris*

При анализа на мускулните групи на отговор (фиг. 15) най-често записаните МЕП са от мускулния канал за дисталния горен крайник (thenar) - 135 (96,43%), следвани от проксималния горен крайник (m. biceps brachi) - 102 (72,86%), долен крайник (m. tibialis anterior) – 34 (24,29%), лице – 33 (23,57%), трункус (долни интеркостални мускули или мускули на коремната стена) – 8 (5,71%), m. quadriceps femoris – 5 (3,57%). Последните две мускулни групи са записвани и изследвани само в избрани случаи – трункус при 12 болни, m. quadriceps femoris – при 5. Средно 2,26 мускулни канала са дали моторни отговори, варирайки между 1 и 4 канала (фиг. 16).



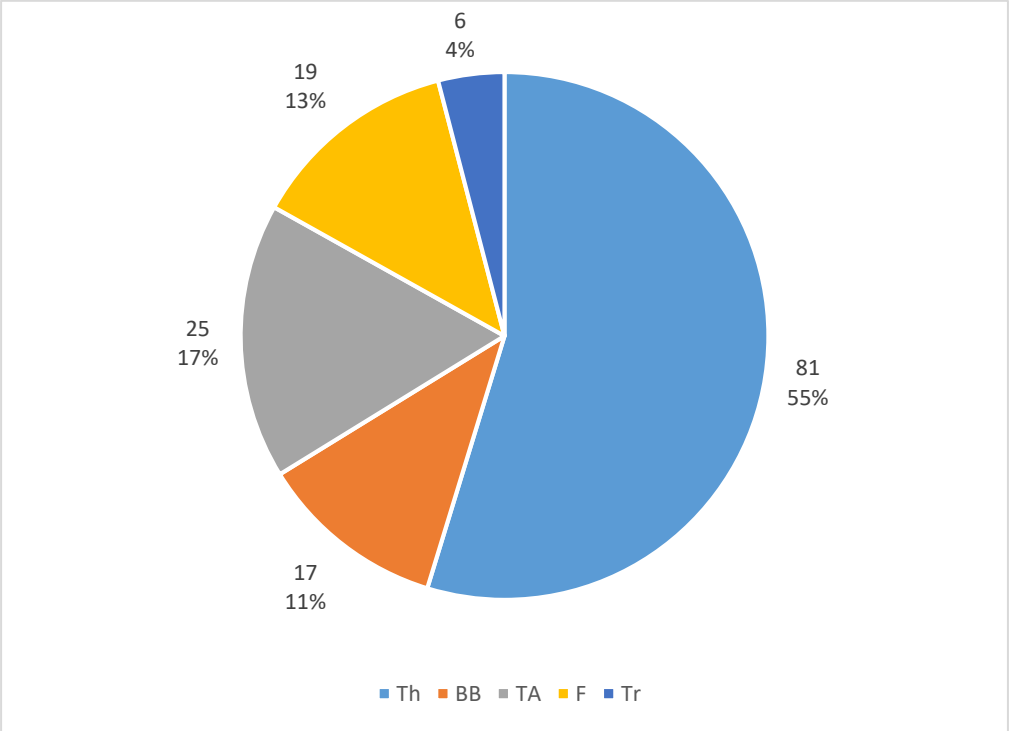
Фигура 16. Брой и процентен дял от интервенциите с МЕП корово картиране, при които са записани МЕП от между основни 1 и 4 мускулни канала.

5.2.3. Резултати от картиране на пирамидния път с помощта на МЕП

Подкоровото моторно картиране с монополярна катодна електрически стимулация и запис на МЕП беше най-масово приложената електрофизиологична модалност в настоящата серия. От разглежданите 159 оперативни случая, в 155 бе опитано картиране на пирамидния път в различни негови части. В 148 случая

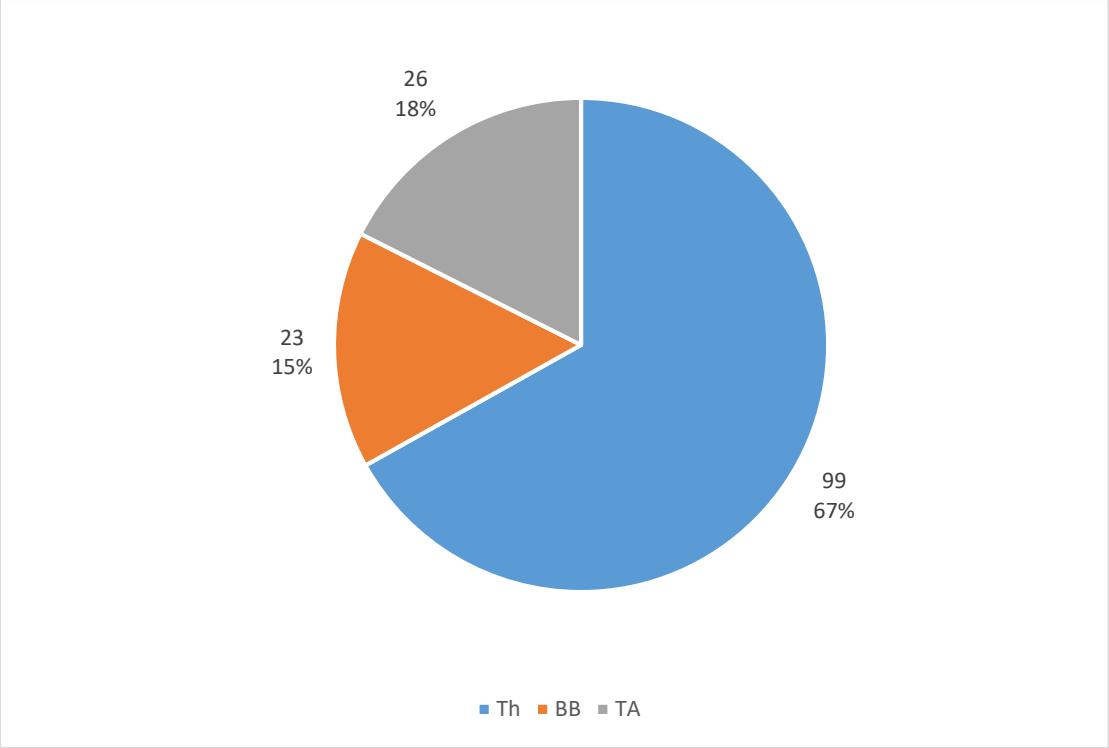
(95,5%) от тези с опитана подкорова стимулация са записани подкорово предизвикани МЕП в поне един от мускулните канали за запис. В 7 случая (4,5%) получаването на МЕП в отговор на подкорова стимулация не бе възможно.

Най-честият мускулен канал с най-нисък праг на стимулация в серията е този за дисталния горен крайник – 81 случая (54,73%), последван от долен крайник 25 (16,89%), лице и език – 19 (12,84%), проксимален горен крайник – 17 случая (11,49) и трункус – 6 (4,05 %) – фиг. 17.



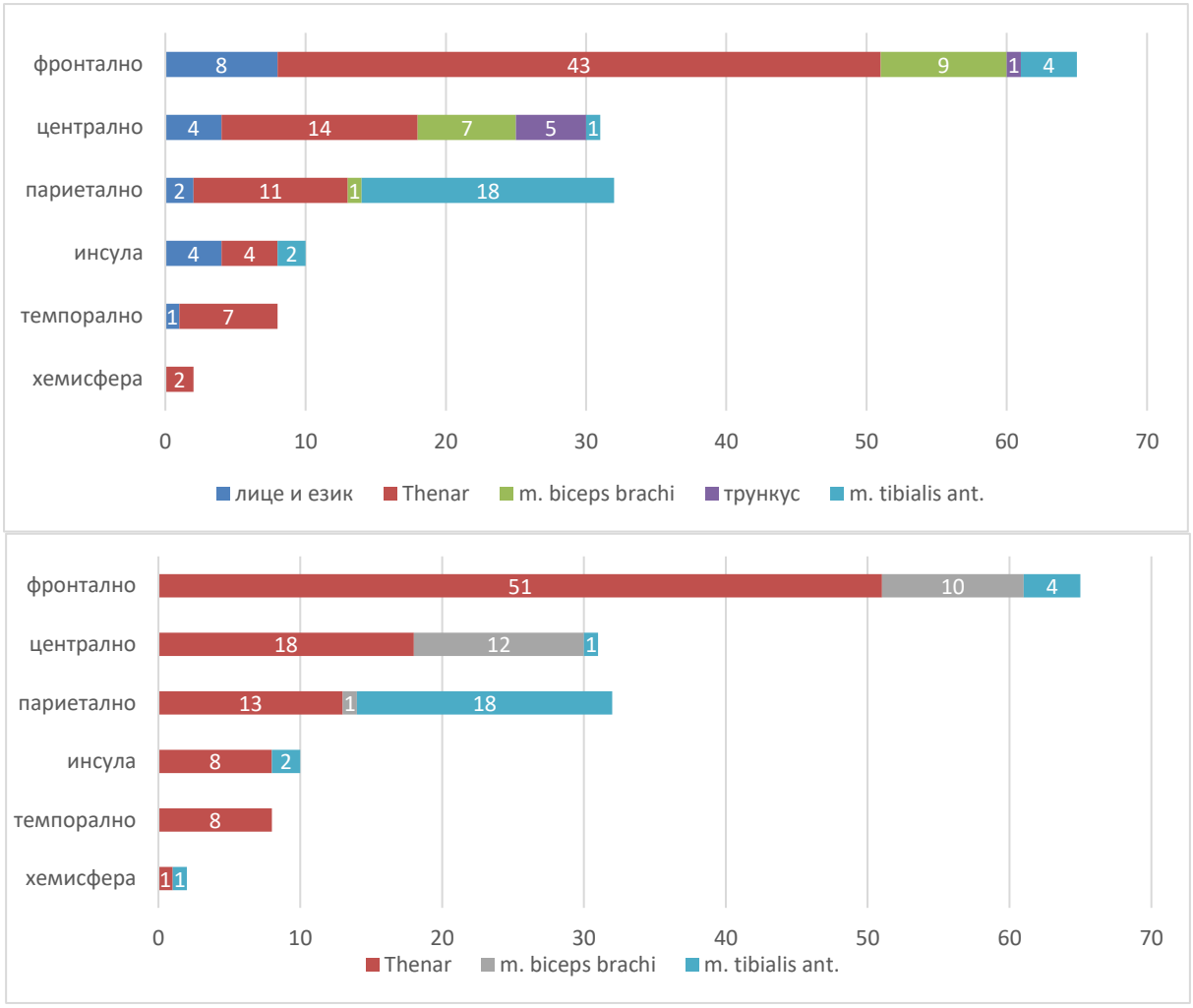
Фигура 17. Честотно разпределение мускулните канали с най-нисък праг на активация при 148 пациента с положително подкорово картиране с МЕП. *Съкращения: F – лице (мимически мускули); Th – мускули на тенара; BB – m. biceps brachii; TA – m. tibialis ant.; Tr – трункус (интеркостални или коремни мускули)*

По отношение на най-честия „важен“ канал с най-нисък праг на подкорова стимулация водещото място отново е на дисталната ръка – 99 случая (66,89 %), следван от дистален долен крайник – 26 (17,57%) и проксимален горен крайник – 23 (15,54%) Резултатите са илюстрирани на фиг 18.



Фигура 18. Честотно разпределение мускулните канали с най-нисък „важен“ праг на активация при 148 пациента с положително подкорово картиране с МЕП. *Съкращения: Th – мускули на тенара; BB – m. biceps brachii; TA – m. tibialis ant.;*

По отношение на локализацията на патологичния процес (фиг. 19) прави впечатление превалирането на МЕП с най-нисък праг от лицето и горните крайници при предните (фронтални) локализации преминаващи към преимуществено МЕП от долния крайник при задните (париетални) локализации. При инсуларните патологични лезии ПП е намерен с най-нисък праг от лицето и дисталния горен крайник в по 4 случая и от долния крайник –при два. При лезиите ангажиращи темпоралното стебло, най-често и с най-нисък праг е идентифициран дисталния горен крайник – 7 от 8 случая.



Фигура 19. Честота на откриване с най-нисък подкоров праг на различните мускулни канали в зависимост от локализацията на патологичния процес (горната диаграма) и същото разпределение по най-нисък праг за „важен“ канал (долната диаграма)

От горните случаи, 97 бяха оценени като първично фронтални или париетални лезии, изключвайки предимно централните мозъчни лезии, както и останалите изброени по-горе локализации. Честотите, с които открихме най-нисък подкоров праг за горен и долен крайник (табл. 6) бяха сравнени използвайки Pearson χ^2 тест. Както е видно и от таблицата при фронтална локализация на патологичния процес намираме, с най-нисък праг, МЕП от горния крайник – 61 от 65 случая (94%). Обратно, при париетална локализация превалират МЕП от долния крайник – 18 от 32 интервенции (56%). Тази разлика е силно статистически достоверна – χ^2 (1, N=97)= 30,68; **p< 0,001**

Таблица 6. Сравнение на фронталните и париеталните локализации по отношение на най-ниския подкоров праг от крайниците.

		Най-нисък праг за МЕП		
		Горен крайник	Долен крайник	Общо
Първична локализация	фронтално	61	4	65
	париетално	14	18	32
Общо		75	22	97

В групата от 148 пациенти, при които подкорови МЕП бяха записани, това се случи при среден праг от 8,55 mA, σ=8,56 mA за „най-нисък подкоров праг“ и 9,07 mA, σ=5,36mA за „най-нисък важен подкоров праг на МЕП“. Моторният праг показа изразена корелация с моторната функция във всички периоди на наблюдение (табл. 7). Както е видно от таблицата е налице позитивна силно статистически значима корелация между двата вида подкорови прагове и моторната функция, т.е. висок минимален праг корелира с по-добра моторна функция.

Таблица 7. Корелация (коефициент на Spearman) между подкоровите моторни прагове и моторната функция в различните периоди на проследяване.

	Най-нисък подкоров праг на МЕП		Най-нисък „важен“ подкоров праг на МЕП	
	Коефициент на корелация на Spearman	Статистическа достоверност	Коефициент на корелация на Spearman	Статистическа достоверност
Моторна функция (предоперативно)	0,353	p< 0,001	0,351	p< 0,001
Моторна функция (непосредствено постоперативно)	0,418	p< 0,001	0,433	p< 0,001
Моторна функция (постоперативен ден 4)	0,390	p< 0,001	0,408	p< 0,001
Моторна функция (изписване)	0,385	p< 0,001	0,387	p< 0,001
Моторна функция (проследяване)	0,359	p< 0,001	0,362	p< 0,001

Предвид описаната корелация, изследвахме различни прагови критерии (2-7 mA) по отношение на способността им да предскажат траен двигателен дефицит – влошаване на моторната функция в срок на наблюдение „проследяване“, спрямо предоперативната. За всеки от праговете бе установена истински позитивната честота (чувствителност) и истински негативната честота (сензитивност) – табл. 8.

Таблица 8. Чувствителност и специфичност на критерия най-нисък „важен“ моторен праг за предикция на трайно моторно влошаване

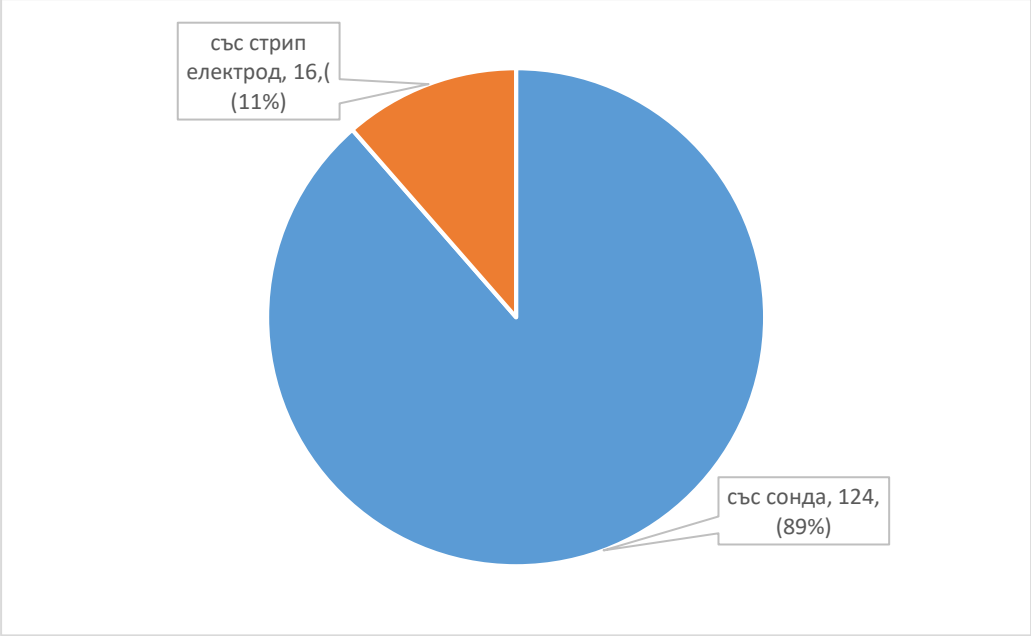
Праг на моторна стимулация	Чувствителност		Специфичност	
	n	**%**	n	**%**
≤2mA	2/ 4	**50%**	134/ 143	**93,7%**
≤3 mA	2/ 4	**50%**	125/ 143	**87,4%**
≤4 mA	3/ 4	**75%**	113/ 143	**79,0%**
≤5 mA	3/ 4	**75%**	104/ 143	**72,7%**
≤6 mA	3/ 4	**75%**	86/ 143	**60,1%**
≤7 mA	3/ 4	**75%**	85/ 143	**59,4%**

Увеличавайки стойността на критерия водеше до увеличаване на чувствителността, за сметка на намаление на специфичността. Най-добра обща предиктивна стойност имаше критерият „≤4 mA“. Това означава, че интраоперативното достигане на “най-малък важен подкоров праг“ от по-малко от 4 mA предвижда 3 от 4 (75%) трайни моторни влошавания, докато по-голяма стойност предвижда липсата на моторно влошаване в 113 от 143 случая (79%).

5.2.4. Резултати от продължително мониториране с помощта на МЕП

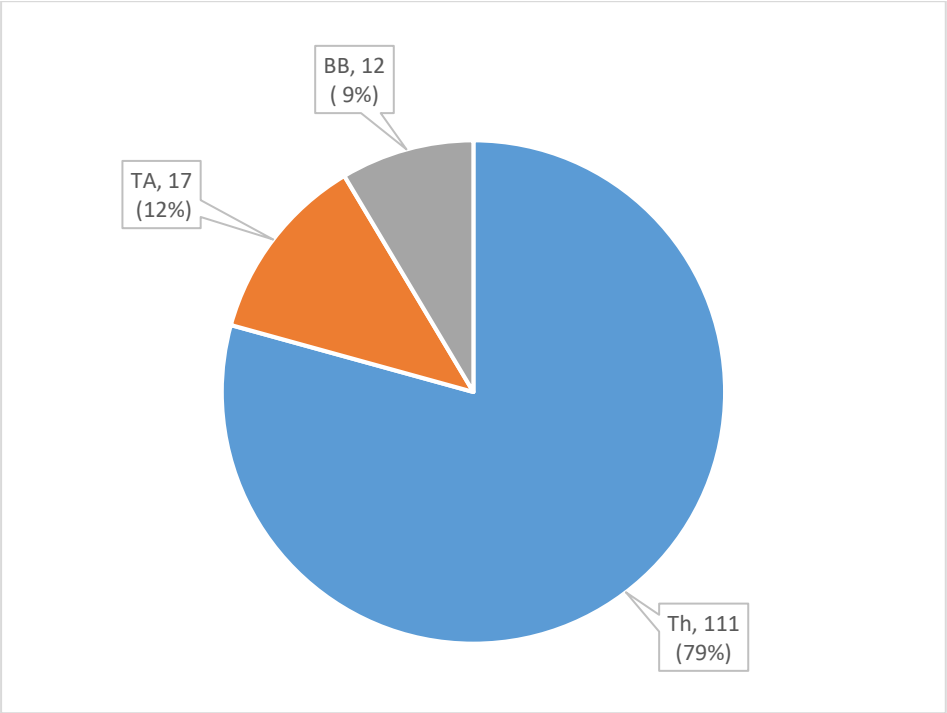
Продължително мониториране с помощта на МЕП бе опитано при 148 оперативни интервенции. От тях, в 140 (94,5 %) беше възможно получаването на корови МЕП в различните етапи на оперативната интервенция, т.е. използването им за продължително мониториране. В останалите 8 (5,5 %) не бе възможно получаването на корови МЕП. Тези случаи съвпадат с описаните вече неуспехи в раздела „5.2.2. Корово картиране с МЕП“

В 124 (88,6 %) от успешно мониторираните с МЕП интервенции, за стимулация беше изполвана ръчна монополярна сонда и интермитентна стимулация в една и съща зона на първичната моторна кора в различни етапи на интервнцията. В останалите 16 случая (11,4%) за стимулация беше използван един от контактите на 4 или 8 контактен стрип електрод съответстващ като положение на вече картираната първична моторна кора (Фиг. 20).



Фигура 20. Разпределение на случаите на продължително мониториране с МЕП, според използвания инструмент за стимулация – стрип електрод

Най-често мониторираният мускулен канал в серията (фиг. 21) е този за дисталния горен крайник – 111 интервенции (79%), последван от дистален долен крайник (m. tibialis ant.) – 17 (12%) и проксимален горен крайник – 12 (9%).



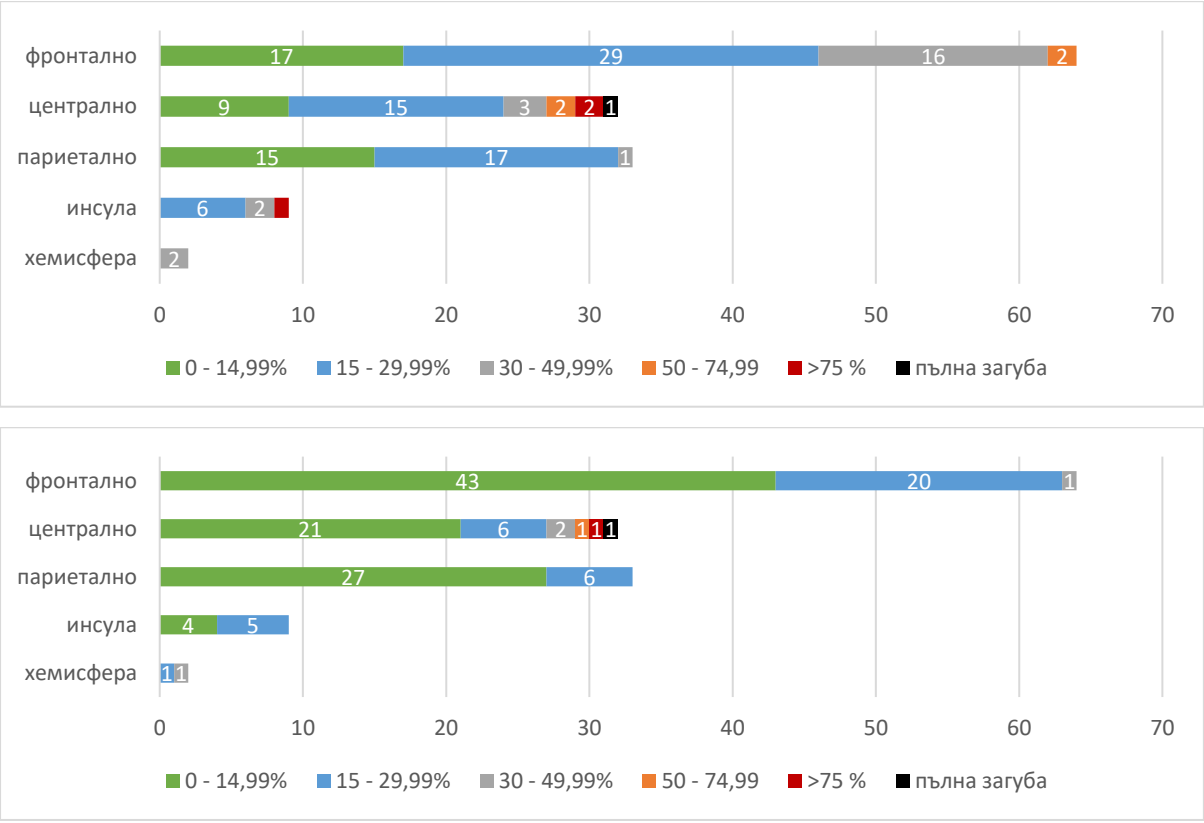
Фигура 21. Честота на използване на трите основни мускулни канала за продължително мониториране с МЕП.

По отношение на вариабилността на мониторираните МЕП резултатите са дадени в табл. 9 и фиг. 22. Първият показател - „обща вариабилност на МЕП“ отразява максималното намаление на коровите МЕП по време на интервенцията, докато вторият показател „Финално намаление на МЕП“ показва намалението в края на интервенцията спрямо стойности на амплитудата на МЕП. Резултатите и за двата показателя са полуколичествени, т.е. намаленията на амплитудата на МЕП са причислени в една от 6-те групи описани в главата „4. Материал и Методи“.

Таблица 9. Максимално намаление и финално намаление на амплитудата на МЕП по брой и относителен дял на монитирараните с МЕП процедура. Обясненията – в текста.

Процент намаление на МЕП	Обща вариабилност на МЕП		Финално намаление на МЕП	
	брой	процент	брой	процент
0 - 14,99%	40	28,6%	95	67.9%
15 - 29,99%	67	47.9%	38	27.1%
30 - 49,99%	24	17.1%	3	2.1%
50 - 74,99	4	2.9%	2	1,4%
>75 %	4	2.9%	1	0.7%
Пълна загуба	1	0.7%	1	0.7%
Общо	140	100.0%	140	100.0%

Само един пациент в серията бе с пълна загуба на интраоперативните кортикални МЕП. Случаят беше на 54 годишен мъж с мозъчна метастаза ангажираща пре- и постцетралната гънка в областта на дисталната ръка. В хода на резекцията на тумора се достигна до подкоров праг на МЕП от 1,5 mA за дисталния горен крайник, като впоследствие коровите МЕП станаха невъзможни за получаване на корово ниво. При пациента бе налице предоперативна пареза (3/5 мускулна сила за десния горен крайник), която се влоши необратимо до 1/5 по MRC. Обратима загуба на МЕП не бе отчетена в серията ни, като изключение правят 2 случая на миорелаксация. И при двата епизода бяха разпознати фармакологичните влияния и туморната резекция и мониторирането на МЕП бяха възстановени, след прекъсване от около 30 минути.



Фигура 22. Обща вариабилност (горната диаграма) и финално намаление (долната диаграма) на МЕП при продължително мониториране в зависимост от преимуществената локализация на патологичния процес.

Както е видно от табл. 9, финално амплитудно намаление по-голямо от 50% е установено в 4 случая. За целите на статистиката използвахме това разделение в две групи на финалното намаление на МЕП – до 49,99% и над 50 %, за да го съпоставим с новите двигателни дефицити в различните периоди на наблюдение – табл. 10.

Таблица 10. Чувствителност и специфичност на критерия финално намаление >50% за прогнозиране на нов моторен дефицит в различните периоди на наблюдение

Наличие на моторно влошаване (спрямо преоперативно)	Чувствителност		Специфичност	
	n	%	n	%
Следоперативно (непосредствено)	4/ 21	**19%**	119/ 119	**100%**
Следопеартивно – ден 4	4/ 24	**16,7 %**	116/ 116	**100%**
Изписване	4/ 14	**28,6%**	125/ 125	**100%**
Проследяване	2/ 4	**50%**	133/ 135	**98,5%**

Във всички моменти на наблюдение липсата на финално влошаване на МЕП (над 50 %) бе свързана с липса на моторно влошаване – специфичност 98,5-100 %. Чувствителността на критерия обаче бе относителни ниска във всички периоди на наблюдение, като единствено в период „Проследяване“ успява да предвиди 2 от 4-те необратими дефицита в серията – чувствителност 50 %

5.3. Усложнения свързани с ИОМ.

Най-честото нежелано явление в серията бяха интраоперативните епилептични пристъпи в резултат на директната електрическа стимулация на мозъчната кора. Такива наблюдавахме при 16 интервенции (10,8%). При 13 от случаите бе налице едниничен гърч, а при останалите 3 бяха наблюдавани 2 или повече интраоперативни пристъпа.

Обичайната им проява бе Джаксънов марш в контралатералната телесна половина, като при 4 случая бяха наблюдавани вторично генерализирани епилептични пристъпи. Във всички случаи бе осъществена интраопративна иригация със студен (4° C) физиологичен разтвор на експонираната мозъчна кора до преустановяване на пристъпа. Никой от случаите на интраоперативен пристъп не беше свързан с настъпването необратим неврологичен дефицит или друг траен неблагоприятен изход. В повечето от случаите (13 от 16) след пристъпа се продължи с коровото картиране и мониториране, като в останалите 3 се прие, че по-нататъшното картиране не е необходимо или че ползите от него не оправдават риска от нови пристъпи. Преходна постиктална загуба на МЕП беше наблюдавана рядко – 3 от 13 случая, като продължителността ѝ не надвишаваше 5 минути.

Установихме слаба, но статистически достоверна корелация между стимулационния интензитет и провокирането на епилептични пристъпи (Spearman Rho=0,282; p=0,001). Не бе налице връзка между последните и възрастта на пациента (Spearman Rho=0,103; p=0,21). Не установихме и статистически достоверна разлика в честотата на пристъпите в групата „хирургия на епилепсията“ (2 от 20) и останалите случаи в серията (14 от 128) – p=1,00.

В серията не бяха наблюдавани други усложнения, които да могат да се свържат с интраоперативната стимулация или запис на потенциали, като

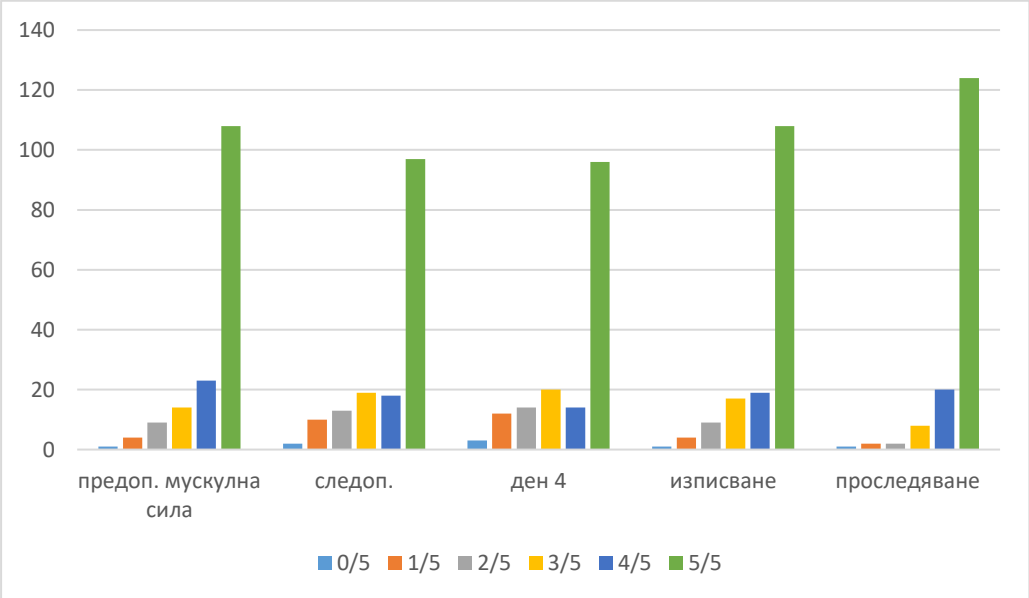
лацерации на съдове и мозъчни контузии от поставяне на стрип електрод, контузии от използване на стимулационната сонда, мекотъканни инфекции от поставянето на иглени електроди, др.

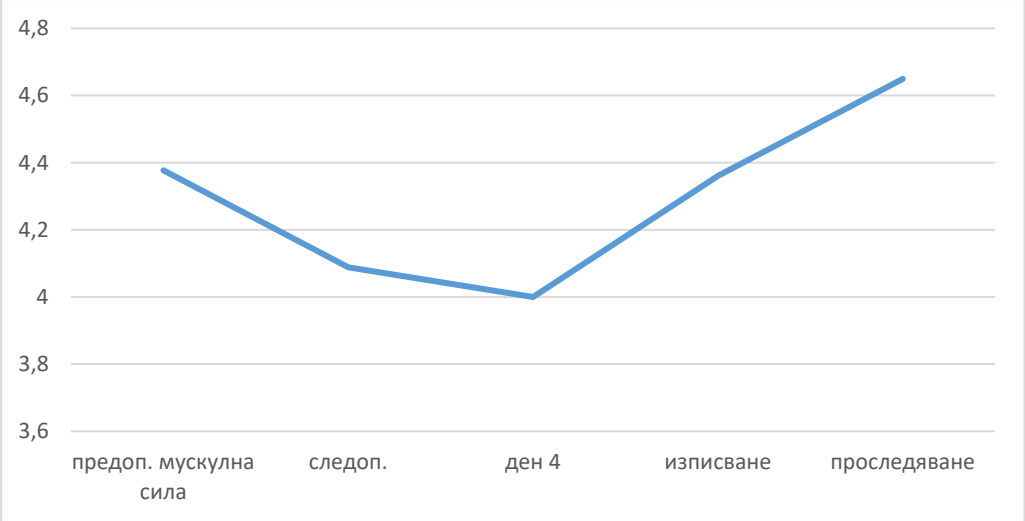
При двама от пациентите в серията, страдащи от високостепенни глиоми, бяха отчетени постоперативни хематоми (на 2-ри и 3-ти постоперативен ден), единият, от които завършил летално в рамките на болничния престой. При други двама пациенти беше документирана постоперативна ЦНС инфекция (менингит), успешно излекувана с помощта на антибактериални препарати. Никое от посочените събития не изглеждаше свързано с приложението на ИОМ.

5.4. Функционален изход

5.4.1. Двигателна функция

В цялата серия бяха установени предоперативни парези в различна степен при 51 (32 %) от 159 интервенции. Останалите 108 (68 %) бяха интактни по отношение на двигателната функция. Средната предоперативна мускулна сила, имайки предвид най-ниската стойност (по скалата на MRC) за най-засегнатата мускулна група, беше 4.38 от 5 максимални, σ – 1, 09. На табл.11 и 12 и фиг. 23 са илюстрирани динамиката на двигателните дефицити в различните периоди на проследяване.





Фигура 23. Мускулна сила в най-паретичните крайници в различните периоди на наблюдение. Горната диаграма показва разпределението по всяка от стойностите на мускулната сила, докато долната илюстрира динамиката на средната стойност за всички случаи.

Таблица 11. Средна стойност на мускулната сила в най-паретичната мускулна група в различните моменти на наблюдение

	Средно	брой	Стандартно откл.
Мускулна сила (преоперативно)	4,38	159	1,09
Мускулна сила (постоп. ден 1)	4,09	159	1,35
Мускулна сила (постоп. ден 4)	4,00	159	1,44
Мускулна сила (при изписването)	4,36	158	1,11
Мускулна сила (проследяване)	4,65	157	0,83

Таблица 12. Сравнение на предоперативната мускулна сила с всеки от последващите моменти на наблюдение (paired samples T-test)

Сравнение на следните чифтове зависими извадки (T- test)	Средна разлика	Стандартно отклонение	Статистическа достоверност
Мускулна сила (преоперативно) - Мускулна сила (постоп. ден 1)	0,28931	.88836	**p<0,001**
Мускулна сила (преоперативно)- Мускулна сила (постоп. ден 4)	0,37736	1.05350	**p<0,001**
Мускулна сила (преоперативно) - Мускулна сила (при изписването)	0,01899	.69090	p=0,730
Мускулна сила (преоперативно) - Мускулна сила (проследяване)	-0,27389	.70358	**p<0,001**

От горните диаграми и таблици с вижда динамиката на показателя „мускулна сила“. Налице е първоначално влошаване, което е силно статистически значимо (p<0,001) спрямо предоперативно. Тази тенденция към влошаване се запазва и в следващия момент на наблюдение (постоперативен ден 4). Разликата между тези два момента на наблюдение, макар и малка (0,08805 влошаване на мускулната сила) достига статистическа достоверност (p= 0,047). След 4-тия постоперативен ден е налице бързо подобрение на мускулната сила, като при изписването тя е средно с 0,01899 по-ниска от изходната, като разликата не е статистически значима (p=0,73), а за времевия момент „проследяване“, тя е с 0,27389 по-висока от предоперативната (p<0,001).

Към момента на изписването 130 (82.28%) от 158 пациента бяха непроменени спрямо предоперативния моторен статус, а по 14 пациента (8.86%) попаднаха в групите на подобрените и влошените. В следващия период на наблюдение – „проследяване“, само 4 случая (2,53%) са влошени спрямо предоперативно, 119 (75.32%) са без промяна и 35 (22.15%) са с подобрение спрямо предоперативния двигателен статус. Случаите с влошаване от последните два периода на наблюдение са представени в табл. 13.

Таблица 13. Случаите в серията, които са с влошаване на моторната функция към момента на изписването (спрямо предоперативния статус). В сиво са маркирани четирите случая с дефинитивно влошаване.

N	Пол	Възраст	Диагноза	Локализация	Обхват на дефицита	Мускулна сила (предоперативно)	Мускулна сила (следоперативно)	Мускулна сила (следопер. - ден 4)	Мускулна сила при изписването	Мускулна сила (проследяване)	Най-нисък важен подкоров праг МЕП (мА)	Крайна степен на намаление на МЕП	Забележка
1	м	55	глиобластом	фронтална	моно- ГК	4	4	3	3	5	6,0	2	
2	м	11	Епилепсия, ФКД	ДМП, парацентрален лобул	моно - ДК	5	0	0	4	5	2,0	2	
3	м	39	НСГ	парацентрален лобул, ДМП	хеми	4	3	3	3	4	2,0	4	
4	м	45	НСГ	фронтална	хеми	5	1	1	4	5	8,0	1	с-м на ДМП
5	ж	61	метастаза	постцентрална, дълбока зад ПП	хеми	4	3	1	3	5	3,0	4	
6	ж	40	глиобластом	прецентрален гирус	моно- ГК	3	3	3	2	3	5,0	1	
7	м	25	ДНЕТ	постцентрален гирус, СМГ, задна инсула	хеми/ моно- ДК	5	4	0	2	3	4,0	2	Исхемия на ПП
8	м	51	астро - III	горен париетален лобул, прекунеус	моно- ДК	5	5	1	1	1	18,0	1	Постопер. хематом- ден 3
9	м	54	метастаза	централен сулкус	хеми	3	1	1	1	1	1,5	6	
10	ж	4	ганглиоглиом	прецентрален гирус - медиална трета	моно- ГК	4	2	2	3	5	3,0	3	
11	ж	7	Епилепсия, ФКД	хемисферотомия – „всичко без моторно“	хеми	5	3	3	3	5	14,0	2	
12	ж	13	Епилепсия, Расмусен	хемисферотомия – „всичко без моторно“	моно- ДК	4	3	3	3	4	12,0	3	
13	м	58	глиобластом	инсула	хеми	4	3	3	3	4	5,0	2	
14	ж	48	НСГ	прецентрален гирус, горен фронтален гирус	моно- ГК	5	4	3	3	4	2,0	5	

Съкращения: ФКД- фокална кортикална дисплазия; НСГ- нискостепенен глиом; ДМП- допълнително моторно поле; СМГ- супрамаргинален гирус; хеми- хемипареза; моно- ГК – монопареза за горен крайник; моно- ДК – монопареза долен крайник.

5.4.2. Синдром на допълнителното моторно поле

В 7 случая от серията бе налице постоперативен синдром на допълнителното моторно поле (ДМП), който имаше обратно развитие в рамките

на постоперативния болничен престой при 6 пациента и на контролен преглед след 3 седмици - при 1. Всички пациенти с постоперативен синдром на ДМП бяха непроменени или подобрени в момента на наблюдение – „проследяване“, спрямо предоперативния моторен статус.

По отношение на локализацията на патологичния процес в групата със синдром на ДМП, както може да се очаква, във всички случаи е налице ангажиране на челния мозъчен дял в областта на горния фронтален гирус и медиалната му повърхност. Всички случаи бяха на инфилтративни глиални тумори – 4 на нискостепенни и 3 на високостепенни. Имайки предвид дела на тези тумори от общия брой на челните ниско- и високостепенни глиоми (табл. 14) и прилагайки Fisher’s exact test се установи липса на връзка между степента на малигненост на глиома и вероятността от развитие на синдром на ДМП (p=1,0).

Таблица 14. Сравнение на честотата на синдрома на ДМП при челните ниско- и високостепенни глиоми.

	Наличие на синдром на ДМП		
	не	да	Общо
Нискостепенни глиоми	20	4	24
Високостепенни глиоми	14	3	17
Общо	34	7	41

При всичките 7 случая бе възможно осъществяването на корово и подкорово картиране и продължително мониториране на първичната моторна кора с помощта на МЕП по време на интервенцията. Подкоровият праг на активация в тази група пациенти бе нисък – средно 7,43 mA (4-12 mA). Финалното намаление на коровите МЕП беше в границите на 30% намаление.

Тази електрофизиологична констелация от съхранени подкорови МЕП над 4 mA и съхранени корови МЕП в края на интервенцията заедно с негативен по отношение на постоперативни хематоми КТ имаха потвърдителен резултат по

отношение на окачествяването на дефицита като синдром на допълнителното моторно поле и отхвърляне на лезия на пирамидния път.

Тъй като синдромът на допълнителното моторно поле е асоцииран, макар и временно, с влошаване и загуба на мускулна сила, тези пациенти бяха оценени в ранните постоперативни периоди на наблюдение като паретични.

5.4.3. Друг огнищен неврологичен дефицит

Най-честият немоторен дефицит в серията беше соматосензорния. Наблюдаван бе при 23 случая (14,5%) предоперативно, в 21 случая (13,2%) – при изписването и при 17 случая (10,7%) при срок на наблюдение „проследяване“. При последния, 15 пациента бяха с подобрение на хипестезията, 7 бяха непроменени и само 1 беше влошен спрямо предоперативния статус. Преимуществената локализация на патологичния процес беше определена като париетална при 16 случая и като централна в други 7.

При трима (1,9%) бе документирана моторна афазия. Тя беше налична предоперативно в два от случаите, а при един пациент се появи в резултат на интервенцията. Този дефицит показа склонност към обратно развитие, като частична афазия беше наблюдавана дългосрочно само при единия от пациентите с предоперативно налична такава. Във всички случаи на този дефицит се касаеше за фронтална локализация на патологичния процес.

В два оперативни случая наблюдавахме следоперативна ипсилатерална спрегната погледна адверзия – синдром на фронталното очно поле. И в двата случая се касаеше на десностранни лезии в задната част на средната челна гънка (челно очно поле). Дефицитът претърпя пълно обратно развитие в рамките на 3 седмици след интервенцията.

5.5. Резултати от интраоперативно мониториране по нозологични единици

5.5.1. Инфилтративни глиални тумори

Инфилтративните глиоми – II, III и IV ст. по СЗО бяха най-многобройната група в серията – 93 случая, което представлява 58% от всички оперативни случаи и 69% от всички тумори. Средната възраст на пациентите от тази група бе 48 години (σ=14,14 год), варирайки от 6 до 73 год.. Някои по-важни изходни характеристики на групата са представени в табл. 15.

Таблица 15. Разпределение на случаите от групата на инфилтративните глиоми по демографски, онкологични, неврологични и неврохирургични характеристики.

	N	%
Степен по СЗО		
II	37	39,8
III	10	10,8
IV	46	49,5
общо	93	100
Пол		
мъже	59	63,4
жени	34	36,6
Страна		
ляво	27	29,0
дясно	66	71,0
Преимуществена локализация		
челна	43	46,2
париетална	25	26,9
централна	8	8,6
темпорална	9	9,7
инсуларна	8	8,6
Предоперативна мускулна сила в най-засегнатия крайник		
5	63	67,7
4	13	14,0
3	12	12,9
2	4	4,3
1	1	1,1
0	0	0,0
Друг преоперативен неврологичен дефицит		
соматосетивен	14	15,1
моторна афазия	1	1,1
Обем на резекция		
тотална	54	58,1
субтотална	31	33,3
парциална	8	8,6

При глиалните тумори бяха използвани в различна степен всички проучвани модалности в серията. Корово картиране с МЕП бе приложено успешно при 80 (86%) от пациентите, подкорово картиране с МЕП при 90 (96,8%), продължително мониториране – при 80 (86%) и картиране със ССЕП – 27 (29%). Подробни данни за успеваемостта в групата на глиомите по модалности са представени в таблица 16.

Таблица 16. Приложение и успеваемост на основните модалности за ИОМ при пациентите с глиоми в серията.

Степен на малигненост (по СЗО)		II		III		IV		Общо	
	успех	N	%	n	%	n	%	n	%
МЕП корово картиране	+	30	81,1%	10	100%	40	86,9%	80	86,0%
	-	1	3,7%	0	0%	1	2,2%	2	2,2%
	НО	6	16,2%	0	0%	5	10,9%	11	11,8%
МЕП подкорово картиране	+	35	94,6%	10	100%	45	97,8%	90	96,8%
	-	2	5,4%	0	0%	1	2,2%	3	3,2%
	НО	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Мониториране	+	30	81,1%	10	100%	40	86,9%	80	86,0%
	-	1	3,7%	0	0%	1	2,2%	2	2,2%
	НО	6	16,2%	0	0%	5	10,9%	11	11,8%
Фазово обръщане на ССЕП	+ФО	11	29,7%	2	20%	11	23,9%	24	25,8%
	+Лок	0	0%	0	0%	3	6,5%	3	3,2%
	-	0	0%	0	0%	2	4,4%	2	2,2%
	НО	26	70,3%	8	80%	30	65,2%	64	68,8%

Съкращения: „+“ – успешно осъществено; „-“ – неуспешно осъществено; НО – не е опитано осъществяването на модалността; +ФО – успешно картиране със ССЕП и наличие на ФО; +Лок. – успешно картиране със ССЕП, но без ФО.

Периоперативната динамика на моторната функция при глиомите в серията е подобна на тази описана по-горе за цялата група. Средната мускулна сила предоперативно е 4,43 (σ=0,95) и претърпява влошаване в първите два следоперативни периода на наблюдение – до 4,09 (σ=1,29) и 3,99 (σ=1,36). Следва постепенно подобрение до 4,39 (σ=1,03) и 4,64 (σ=0,78), съответно за периоди на наблюдение „изписване“ и „проследяване“. Аналогично на основната група разликите между предоперативната мускулна сила и всеки от следващите периоди на наблюдение беше статистически достоверна, с изключение на тази

между предоперативната мускулна сила и тази при изписването (фиг. 24 и табл. 17).



Фигура 24. Графично представяне на динамиката на средната мускулна сила в най-паретичния крайник в различните периоди на наблюдение в групата на глиомите.

Таблица 17. Сравнение на средната предоперативната мускулна сила с всеки от последващите моменти на наблюдение (paired sample T-test) при случаите с инфилтративни глиоми.

Сравнение на следните чифтове зависими извадки (T- test) – мускулна сила в съответния период	Средна разлика	Стандартно отклонение	Статистическа достоверност (p)
Преоперативно - постоп. ден 1	0,344	0,961	0,001
Преоперативно - постоп. ден 4	0,441	1,058	0,000
Преоперативно - при изписването	0,043	0,627	0,508
Преоперативно - проследяване	-0,207	0,719	0,007

Влошаване на двигателната функция спрямо изходната бе отчетено в 7 (7,5%) пациента при изписването, като от тях трайни бяха само 2 (2,2 %). В 7 (7,5%) случая беше наблюдаван постоперативно синдром на ДМП, а при 2 (2,2 %) – синдром на фронталното очно поле. И двата синдрома бяха преходни при всички пациенти, като обратно развитие се отчете още в рамките на болничния престой при повечето от тях.

5.5.2. Мозъчни метастази

Групата на мониторираните в серията мозъчни метастази включва 31 случая и е на второ място по-честота след глиомите. Възрастта на пациентите варира от 4 до 76 години (средно 57,1; σ=12,2). С изключение на най-малкият пациент в серията (4 години) с метастаза от невробластом, всички останали са на възраст над 45 години. Някои по-важни изходни характеристики на групата са представени в табл. 18.

Таблица 18. Разпределение на случаите от групата на мозъчните метастази по демографски, онкологични, неврологични и неврохирургични характеристики.

	N	%
Пол		
мъже	21	67,7
жени	10	32,3
Страна		0,0
ляво	14	45,2
дясно	17	54,8
Първичен тумор		
бял дроб	13	41,9
гърда	5	16,1
бъбрек	3	9,7
малигнен меланом	3	9,7
колон	3	9,7
стомах	1	3,2
невробластом	1	3,2
неизвестен	2	6,5
Преимуществена локализация		
централно	16	51,6
фронтално	9	29,0
париетално	5	16,1
инсула	1	3,2
темпорално	0	0,0
Предоперативна мускулна сила в най-засегнатия крайник		
5	14	45,2
4	6	19,4
3	2	6,5
2	5	16,1
1	3	9,7
0	1	3,2
Друг преоперативен неврологичен дефицит		
соматосетивен	10	32,3
моторна афазия	1	3,2
Обем на резекция		
тотална	30	96,8
субтотална	1	3,2
парциална	0	0,0
Общо	31	100,0

В групата на метастазите бяха използвани всички основни модалности проучвани в настоящия труд. Корово и подкорово картриане, както и

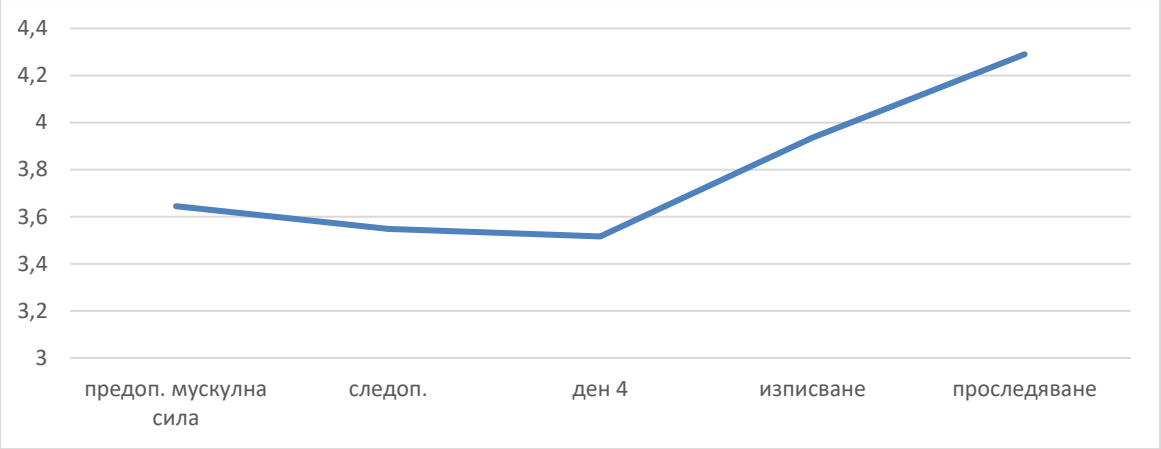
продължително мониториране с МЕП бяха приложени при всички пациенти, докато картиране със ССЕП бе опитано в 13 от 31 случая (41,9 %). Подробна информация за успеваемостта на различните модалности са представени в табл. 19.

Таблица 19. Приложение и успеваемост на основните модалности за ИОМ при пациентите с глиоми в серията

Мониторирана модалност	Успех	N	%
МЕП корово картиране	+	30	96,8
	-	1	3,2
	НО	0	0,0
МЕП подкорово картиране	+	31	100,0
	-	0	0,0
	НО	0	0,0
Мониториране	+	30	96,8
	-	1	3,2
	НО		0,0
Фазово обръщане на ССЕП	+ФО	11	35,5
	+Лок	0	0,0
	-	2	6,5
	НО	18	58,1

Съкращения: „+“ – успешно осъществено; „-“ – неуспешно осъществено; НО – не е опитано осъществяването на модалността; +ФО – успешно картиране със ССЕП и наличие на ФО; +Лок. – успешно картиране със ССЕП, но без ФО

Мускулната сила в групата на метастазите показа подобна динамика (фиг. 25) на вече описаната за цялата група, както и за тази на глиомите, като средните стойности бяха съответно: предоперативно – 3,64 (σ=1,58); непосредствено следоперативно – 3,55 (σ=1,63); следоперативен „ден 4“ – 3,52 (σ=1,67); при изписването – 3,94 (σ=1,50); период „проследяване“ – 4,29 (σ=1,35). За разлика от тях обаче, единствено разликата между предоперативната мускулна и тази при период „проследяване“ показа статистическа достоверност (p=0,002) – табл. 20.



Фигура 25. Графично представяне на динамиката на средната мускулна сила в най-паретичния крайник в различните периоди на наблюдение в групата на мозъчните метастази.

Таблица 20. Сравнение на средната предоперативната мускулна сила с всеки от последващите моменти на наблюдение (paired sample T-test) при случаите с мозъчни метастази.

Сравнение на следните чифтове зависими извадки (T- test) – мускулна сила в съответния период	Средна разлика	Стаднартно отклонение	Статистическа достоверност (p)
Преоперативно - постоп. ден 1	0,09677	0,47292	0,264
Преоперативно - постоп. ден 4	0,12903	0,76341	0,354
Преоперативно - при изписването	-0,29032	0,82436	0,059
Преоперативно - проследяване	-0,64516	1,08162	0,002

Сравнението на най-големите нозологични групи (глиоми и метастази) в серията по някои основни демографски и клинични характеристики, както и успеваемостта от приложението на основните ИОМ модалности са представени на табл. 21. Двете групи се различаваха статистически достоверно по отношение на средната възраст на пациентите, преимуществената локализация на патологичния процес, средната предоперативна мускулна сила и средния минимален „важен“ праг на подкорова стимулация. Средната възраст на

пациентите в двете групи показа разлика от почти 10 години в полза на ММ, като разликата бе силно статистически достоверна (p=0,001). По отношение на преимуществената локализация на патологичния процес лезиите бяха разделени на преимуществено централни и с преимуществено друга локализация, включваща всички останали първични локализации, описани в раздел „Материал и методи“. При така формулираните локализации групата на ММ включваше 51,6% срещу 8,6% (при глиомите) преимуществено централно разположени лезии (p<0,001). Друга важна характеристика, по която групите се различаваха беше по предоперативната обремененост с двигателен дефицит – „предоперативна мускулна сила“. Групата на ММ беше по-силно засегната от предоперативни парези със средно 0,79 степени по скалата на MRC (p=0,008). Най-ниският „важен“ подкоров праг на стимулация бе средно 9,93 mA при глиомите и 6,85 при ММ (p=0,006).

Не се установи статистически значима разлика между двете нозологични групи по отношение на останалите проучени характеристики: пол, наличие на следоперативно моторно влошаване в периоди „изписване“ и „проследяване“, успеваемост на използваните модалности за картиране и мониториране. Измежду статистически недостоверните разлики прави впечатление разпределението на лезиите по страна. Левостранната локализация е налице в 27 (29%) при глиомите и 14 (45%) при ММ. Тази номинална разлика от 16% не достигна статистическа достоверност (p=0,098).

Междугруповото сравнение между показателите пол, нов моторен дефицит – при изписването и при проследяване, успех при картиране със ССЕП и МЕП (корово и подкорово), успешно продължително мониториране с МЕП и финално намаление на амплитудата на МЕП не показаха статистически значими разлики.

Таблица 21. Сравнение между най-големите групи в проучването – инфилтративни глиоми и мозъчни метастази

	Глиоми	Метастази	Статистически тест	Статистическа достоверност
Възраст (години)	47,96 (σ=14,21)	57,10 (σ=12,36)	Student's T-test	**p=0,001**
Пол	мъже – 59 жени – 34	мъже – 21 жени – 10	Pearson χ2	p=0,665
Страна	ляво – 27 дясно – 66	ляво – 14 дясно – 17	Pearson χ2	p=0,098
Преимуществена локализация	централна – 8 (8,6%) друга – 85 (91,4%)	централна – 16 (51,6%) друга – 15 (48,4%)	Pearson χ2	**p<0,001**
Предоперативна мускулна сила	4,43 (σ=0,95)	3,64 (σ=1,58)	Mann-Whitney U	**p=0,008**
Нови моторни дефицити (при изписването)	7 от 92 (7,61%)	2 от 31 (6,45%)	Fisher's Exact Test	p=1,00
Нов необратим моторен дефицит (период „проследяване“)	2 от 92 (2,17%)	1 от 31 (3,23%)	Fisher's Exact Test	p=1,00
Успешно картиране със ССЕП	27 от 29 случая (93,1%)	11 от 13 случая (84,62%)	Fisher's Exact Test	p=0,576
Успешно корово картиране с МЕП	80 от 82 случая (97,56%)	30 от 31 случая (96,77%)	Fisher's Exact Test	p=1,00
Успешно подкорово картиране с МЕП	90 от 93 случая (96,77%)	31 от 31 случая (100 %)	Fisher's Exact Test	p=0,572
Успешно мониториране с корови МЕП	80 от 82 случая (97,56%)	30 от 31 случая (96,77%)	Fisher's Exact Test	p=1,00
Най-нисък „важен“ подкоров праг на МЕП	9,93 mA(σ=5,41)	6,85 mA (σ=4,58)	Student's T-test	**p=0,006**
Финално намаление на амплитудата на МЕП от над 50 %	2 от 80 случая (2,5%)	2 от 30 (6,67%)	Fisher's Exact Test	p=0,299

5.5.3. Хирургия на епилепсията

Епилептичната хирургия беше трета по честота индикация за ИОМ в серията и включваше 20 оперативни случая, изключвайки каверномите, глионевроналните тумори и др. тумори, които са разгледани отделно. В групата са включени предимно пациенти с фокална кортикална дисплазия (n=16; 80%),

два случая (10 %) на посттравматична глиоза, и по един случай (5%) с енцефалит на Расмусен и постисхемична поренцефалия. Средната възраст на пациентите беше 15,6 години (от 1 до 43; σ=12), като 13 от тях бяха деца (под 18 години). Осем (40%) бяха от мъжки пол, а останалите 12 (60 %) от женски.

Шест от оперативните интервенции (30%) бяха при левостранно разположена епилептогенна зона, а останалите 14 (70%) при десностранна. Разпределението по локализация на епилептогенната зона беше следното: фронтална (премоторна) – 8 случая (40%), предимно фронтална (включваща части от централния мозъч дял) – 3 случая (15%), париетална (зад постцентралния сулкус) – 4 (20%), предимно париетална (включваща части от централния мозъчен дял) – 1 (5%), преимуществената част от едната хемисфера – 3 случая (15%), широка фронто-темпоро-инсуларна дисплазия – 1 случай (5%). Проведените оперативни интервенции бяха кортектомия (резекция) на епилептогенната зона – 17 случая (85%) и everything-but-motor хемисферотомия със запазване на централния мозъчен дял – при 3 пациента (15 %).

По отношение на успеха при осъществяване на четирите основни модалности изследвани в настоящия труд установихме, че при епилептичната хирургия имаме някои големи различия в сравнение с останалите нозологични групи. Всички МЕП свързани модалности демонстрираха най-ниската успеваемост в серията. На табл. 22 е представено сравнението на успеваемостта на основите модалности, като епилептичната група е сравнена с група включваща всички останали случаи на проучването, при които съответната модалност е опитана.

Практически всички пациенти от тази група бяха интактни по отношение на моторната функция предоперативно – само случаят с енцефалит на Расмусен имаше лекостепенна пареза за долния крайник. Всъщност, пациентката имаше изразена спастична пареза за горния крайник, без никакви дистални движения в него с голяма давност. Този дефицит бе цензуриран от настоящите резултати, тъй като контралатералната зона на горния крайник бе включена в епилептогенната зона и бе предвидена за резекция (деконекция). В този случай интервенцията бе

допълнително модифицирана в деконекция на всичко, с изключение на парацентралния лобул и проекциите му. Тежката пареза за горния крайник не претърпя динамика в никой период на наблюдение.

Таблица 22. Приложение и успеваемост на основните модалности за ИОМ при пациентите в група „хирургия на епилепсията“ и сравнението им с останалите случаи в серията

Мониторирана модалност		Епилептична хирургия		Всички останали		Статистическа достоверност- $\chi 2$ или Fisher's exact test
	успех	N	%	N	%	
МЕП корово картиране	+	15	75%	125	97,6%	**p<0,001**
	-	5	25%	3	2,4%	
МЕП подкорово картиране	+	15	78,9%	133	97,8%	**p<0,001**
	-	4	21,1%	3	2,2%	
Мониториране	+	15	75%	125	97,7%	**p<0,001**
	-	5	25%	3	2,3%	
Фазово обръщане на ССЕП	+	14	100%	46	92%	p=0,568
	-	0	0%	4	8%	

Съкращения: „+“ – успешно осъществено; „-“ – неуспешно осъществено; НО – не е опитано осъществяването на модалността; +ФО – успешно картиране със ССЕП и наличие на ФО; +Лок. – успешно картиране със ССЕП, но без ФО

Трима пациенти от групата демонстрираха преходни постоперативни парези, но трайни моторни дефицити не бяха наблюдавани. По-подробни данни за пациентите с преходни парези са представени на табл. 13 (в общите резултати за моторни дефицити).

5.5.4. Резултати от ИОМ при други патологични процеси

Общо 15 оперативни случая не попаднаха сред трите големи групи, представени по-горе. По честота на патологичния процес, разпределението беше следното: 5 случая (33%) – глионевронални тумори (4 ганглиоглиома и 1 ДНЕТ); 4 случая (26%) – кавернозни ангиоми; по 2 случая (13%) на пилоцитни астроцитоми и менингиоми, и по един случай (6,5%) на мозъчен абсцес и артериовенозна малоформация. Кратки демографски данни, както и данни за успеваемостта и резултата на различните ИОМ модалности функционалния изход са представени на табл. 23.

Таблица 23. Резултати при 15-те пациента непопадащи в трите големи нозологични групи

N	Пол	Възраст	Страна	Диагноза	Локализация на патологията(допълнителна)	Предоперативна мускулна сила	Мускулна сила – постоперативен ден 1	Мускулна сила – постоперативен ден 4	Мускулна сила - изписване	Мускулна сила - проследяване	Корово картиране с МЕП	Подкорово картиране с МЕП	Продължително мониториране с МЕП	Картиране с ССЕП	коров праг за картиране (mA)	основен мускул корово картиране	втори мускул корово картиране	трети мускул корово картиране	брой мускули корово картиране	**най-писък** подкоров праг МЕП	Мускул с **най-писък** подкоров праг	най-писък **важен** подкоров праг МЕП	Мускул с най-писък **важен** подкоров праг	Мускулен канал - **мониторинг**	степенна намаление на МЕП (обща вариабилност)	крайна степен на намаление на МЕП	обем на резекцията
1	ж	42	л	АВМ	F1, M1, S1	5	5	5	5	5	+	НО	+	+ФО	15	Th	BB	TA	3					Th	1	1	
2	ж	34	д	мозъчен абсцес	Горен париетален лобул	5	5	5	5	5	+	+	+	+ФО	17	Th	BB		2	14,0	TA	14,0	TA	Th	1	1	т
3	м	35	л	каверном	преход долен фронтален сулкус и прецентрален сулкус	5	5	5	5	5	+	+	+	+ФО	17	Th	F		2	2,5	F	4,0	Th	Th	1	1	т
4	ж	26	д	каверном	M1	5	5	5	5	5	+	+	+	+ФО	14	F	Th		2	1,0	F	6,0	Th	Th	2	2	т
5	м	15	д	ганглиоглиом – I ст. по СЗО	горна трета на M1	5	5	5	5	5	+	+	+	+ФО	12	Th	BB	Tr	3	2,0	Tr	3,5	BB	BB	2	1	т
6	м	18	л	ганглиоглиом – I ст. по СЗО	задна част на F2	5	5	5	5	5	+	+	+	НО	12	Th	BB		2	16,0	Th	16,0	Th	Th	2	1	т
7	м	24	л	ганглиоглиом – I ст. по СЗО	M1 - трункус	5	5	5	5	5	+	+	+	+ФО	12	Th	BB		2	1,5	Tr	3,0	BB	BB	1	1	с
8	м	25	д	ДНЕТ	задна инсула, постцентрален и супрамаргинален гирус	5	4	0	2	3	+	+	+	+ФО	13	F	Th		2	4,0	TA	4,0	TA	Th	2	2	т
9	м	16	л	пилоцитен астроцитом – I ст. по СЗО	Каудатус- глава, предно бедро на вътрешната капсула	5	5	5	5	5	+	+	+	+ФО	13	Th	BB		2	2,0	F	5,0	Th	Th	3	2	т
10	м	61	л	менингиом	M1	5	5	5	5	5	+	НО	+	НО	19	Th	BB	TA	3					TA	1	1	т
11	м	9	д	пилоцитен астроцитом – I ст. по СЗО	челен рог, трети вентрикул с основа n. caudatus и genu capsulae internae	5	5	5	5	5	+	+	+	НО	20	Th	BB		2	5,0	Th	5,0	Th	Th	1	1	т
12	ж	4	л	ганглиоглиом – I ст. по СЗО	M1, трункус, ръка	4	2	2	3	5	+	+	+	НО	17	Th	BB	Tr	3	1,5	Tr	3,0	BB	BB	4	3	т
13	ж	60	л	менингиом	парасагитален, над парацентралния лобул и ДМП	4	4	4	4	4	+	НО	+	НО	20	TA	BB	Th	3					TA	3	2	с
14	м	38	д	каверном	M1 - трункус	5	5	5	5	5	+	+	+	НО	10	Th	BB	Tr	3	1,0	Tr	4,0	BB	BB	2	1	т
15	м	19	л	каверном	прецентр сулкус – долна 1/3	4	4	4	4	5	+	+	+	НО	12	Th	F		2	1,0	F	3,0	Th	Th	2	2	т

Съкращения: м – мъжки; ж – женски; д – дясно; л – ляво; ДНЕТ – дисембриопластичен невроепителен тумор; F1 – горна челна гънка; F2 – средна челна гънка; F3 – долна средна гънка; M1 – прецентрална гънка; S1 – постцентрална гънка; ДМП – допълнително моторно поле; „+“ – успешно осъществено; „-“ – неуспешно осъществено; НО – не е опитано осъществяването на модалността; +ФО – успешно картиране със ССЕП и наличие на ФО; +Лок. – успешно картиране със ССЕП, но без ФО; F – лицеви (мимически) мускули; BB – m. biceps brachii; Th – мускули на тенара; TA – m. tibialis ant.; Tr – трункусна мускулатура (интеркостални или коремни мускули); т - тотална резекция; с – субтотална резекция.

6. Обсъждане

6.1. Демографски и епидемиологични данни

Резултатите от настоящото проучване обхващат осем годишен период с общо 159 оперативни интервенции при 150 пациента. Във всички случаи в нашата серия при преценката за използване на ИОМ водещо беше желанието на оператора в конкретния оперативен случай. По тази причина демографските и епидемиологични данни на пациентите са повлияни, освен от обективното разпределение на нозологичните единици по честота и възрастови групи, но и от субективната преценка на оператора за евентуалната практическа полза от ИОМ.

По отношение на разпределението на случаите по години са налице два пика в началото и в края на набиране на материала – през 2012 и 2018 година, с относително равномерно, но по-ниско плато в периода между тях. В литературата липсва описание и добро обяснение за този феномен. Той, поне отчасти, се дължи на първоначалния ентусиазъм в използването на нововъведената в клиниката по неврохирургия на УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ методология за ИОМ. Впоследствие, навярно с прецизирането на индикациите, има известно намаление на броя случаи до относително постоянно ниво.

Разпределението на пациентите по пол и възраст в серията до голяма степен отразява честотата и епидемиологията на интервенираните нозологични единици. Така например е налице значително по-голяма честота на мъжкия пол – 98 (62 %) срещу само 61 (38 %), т.е. съотношение приблизително 3:2. Това полово разпределените може да се обясни с факта, че почти 80 % от случаите в серията са онкологични (първични и вторични малигнени турмори), а те от своя страна имат предилекция към мъжкия пол [53, 116]. Подобно е най-вероятно и обяснението на постепенно нарастващия брой на пациентите с нарастване на възрастта и пик в шестото и седмото десетилетие.

В настоящата серия десностранните интервенции се срещат в 103 (65%) случая, което е почти двойно повече от левостранните – 56 (35%). Този резултат в значителна степен се дължи на по-честото използване на мозъчно картиране в условията на „будна краниотомия“ при патологични процеси в доминантната

хемисфера. Последната техника има редица предимства при картиране на висши корови функции (реч, др.) и паралелно се използва в клиниката по неврохирургия, УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ през проучвания период. Макар че в някои от случаите на мозъчно картиране при будна краниотомия са използвани методи за картиране изследвани в настоящата серия – монополярно моторно кратиране и ССЕП-ФО, тези пациенти не са включени в настоящия клиничен материал.

6.2. Резултати по мониторирани модалности

6.2.1. Картиране на ЦБ с помощта на корови ССЕП

Картирането на ЦБ с помощта на фазовото обръщане на ССЕП е предложено от Goldring (1978) в епилептичната хирургия и се основава на обръщането на поляритета на кортикалните ССЕП, когато те бъдат записани от двете стани на централната бразда. Впоследствие, методът е използван при редица туморни, съдови и други индикации за хирургия в централната област [13, 15, 66, 67, 69, 119, 171, 223].

Картиране на ЦБ с помощта на ССЕП бе приложено в настоящата серия при 64 пациента без да са наблюдавани усложнения свързани с позиционирането на електродите или методологията на интраоперативното изследване. При 60 интервенции (93,75 %) бе възможна успешна локализация на ЦБ – при 57 (89%) бе налице класическо фазово обръщане, а при останалите 3 (4,7%) наблюдавахме локализиращи париетални ССЕП без ФО. При 4 пациента (6,25%) картиране с ССЕП-ФО не бе възможно.

Още Gregorie и Goldring (1979) при 31 случая с предимно туморна патология установяват, че запис на типично ФО обръщане не е възможно във всички случаи, като авторите не дават добро обяснение за причините за това [70]. Cedzich et al. (1996) установяват липса на N20/ P20 обръщане при 9 % от техните пациенти, като това те обясняват с недобро позициониране на електрода в оста перпендикулярна на ЦБ [32]. И двете изследвания се фокусират предимно върху туморни случаи, ангажиращи в някаква степен перироландовата област. Подобни неуспехи при получаване на ФО обръщане на ССЕП са описани и в серии с чисто

епилептични случаи [222]. Някои автори съобщават за невъзможност за регистрация на ФО при част от болните с тежки парези [9], докато други по-скоро отдават значение на тежкия соматосетивен дефицит като основен фактор [19, 200]. В най-голямата докладвана серия от 230 пациента с тумори, Romstöck et al. (2002) ясно демонстрират ефекта на локализацията на туморната лезия спрямо централната бразда върху кортикалните ССЕП [171]. Те отдават по-голямо значение на положението на тумора в близост до ЦБ, отколкото на наличието и изразеността на предоперативния дефицит – моторен или сетивен. Възможните причини, които се посочват в литературата за липса на ФО на ССЕП са: 1) туморът десинхронизира аферентните разряди в таламокортикалния път ; 2) обемният ефект на тумора изкривява нормалната анатомия и променя проекцията на електрическите диполи по мозъчната повърхност; 3) мястото на регистрация на кортикални ССЕП може да не съответства на съответния стимулиран периферен нерв, например електродът на е поставен върху областта на дисталната ръка при медианусна стимулация [171].

Делът на успешна локализация в серията ни е висок, като в литературата той варира от 89 до 97 % [32, 67, 70, 99, 171, 180, 222]. Това може да бъде частично отдадено на относително високия дял на нетуморна патология в нашата серия (18 от 64; 28%), въпреки че наличието на тумор не бе свързано с риска от неуспех в настоящото проучване (p=0,57).

Единственият фактор, който бе статистически достоверно свързан с неуспех на картирането със ССЕП-ФО беше ангажирането от патологичния процес на постцентралната гънка (p= 0,002). Всички останали изследвани фактори – предоперативен моторен и соматосензорен дефицит, ангажиране на прецентралната гънка и наличието или не на мозъчен тумор не показаха статистически достоверна асоциация с успеха при картиране на ЦБ. Нашите резултати се доближават до тези на Romstöck et al. [171], а именно – централната локализация на туморна лезия е в най-голяма степен свързана с неуспех от картирането на ЦБ, а не наличието на моторен или соматосензорен дефицит [9, 19, 200].

Вярната локализация на ЦБ със ССЕП бе потвърдена във всичките 60 случая на локализиращи ССЕП с помощта на корови МЕП, невронавигация, анатомични ориентири и липса на непредвиден неврологичен дефицит, т.е. в серията липсват фалшиво локализационни резултати от приложението на тази модалност. Такива резултати не са описани и в литературата, което означава, че при наличие на локализиращи ССЕП можем да очакваме надеждна и достоверна локализация на ЦБ [32, 67, 70, 99, 171, 180, 222].

6.2.2. Картиране на първичната моторна кора с помощта на МЕП

Кортикално картиране с МЕП беше успешно осъществено в 140 (94,6 %) от 148 от случаите, в които бе опитано. Подобна успеваемост е описана и в литературата – 91- 100%, като при по-големите серии този процент е 91- 95,7 % [99, 160, 192, 204, 212]. Сред основните причини за неуспех са коментирани ранната детска възраст, наличието на тежък предоперативен дефицит, технически проблеми, индуцирани от стимулацията епилептични пристъпи. Въпреки това, при изброените в таблица 24 серии не са включени случаи на пациенти под 16 годишна възраст. Нашата серия включва 16 деца под 16 годишна възраст и 7 деца под 5 годишна възраст, по което значително се различава от описаните големи серии. Изключването на децата от нашия материал би повишило процента на успех до 128 от 132 интервенции – 97%.

Таблица 24. Сравнение между някои по-значими докладвани в литературата серии за корово картиране с МЕП и настоящото проучване

	Брой пулсове/ тип стимлация	Честота (Hz)	Брой пациенти	Средна възраст (години)	% на успех	% интраопер. епилептични пристъпи	Специфичност на зоните на активация
Taniguchi et al. (1993)	3- 5 анодна	200-500	9	Няма данни (само възрастни)	100	Няма данни	М1 – най-нисък праг при всички
Kombos (2000)	7 анодна	400-500	70	56,2 (от 16 до 79)	95,7 %	0	М1, ПМК, S1; най-нисък праг М1
Suess et al. (2006)	5- 7 анодна	400-500	255	57,3 (от 16 до 87)	91%	Няма данни	М1, ПМК, S1; най-нисък праг М1
Seidel et al. (2012)	5 анодна	250	14	48.43± 15.85	100	0	М1 – най-нисък праг при всички
Plans et al. (2017)	5 анодна	220-250	92	47,3 (17–73)	Няма данни	5.43 %	Няма данни
Настояща серия	5 -7 анодна	250	148	43,87± 19,2 (от 1 до 76)	94,6%	10,8 %	М1, рядко S1 при по-висок праг

Съкращения: М1 – първична моторна кора; S1 – първична сетивна кора; ПМК – премоторна кора.

Детската възраст беше основната причина за неуспех при картирането с МЕП в нашата серия, като половината от случаите на неуспех (4 от 8) бяха във възрастта под 5 години, което представлява 57 % от случаите в тази възраст ($p<0,001$). Подобни наблюдения за зависимостта на коровото картиране от възрастта са докладвани от редица автори [61, 114, 139, 144]. Причините за това не са напълно изяснени, като сред посочените са: непълно завършилата миелинизация и синаптогенеза в ЦНС, по-високите прагове на картиране, които често са свързани и с по-висок риск от провокирани епилептични гърчове, както и възможен по-изразен ефект на общите анестетици в типичните за възрастта дози [65, 114, 135].

Установихме умерено изразена, но статистически достоверна обратна корелация между прага за моторно картиране и възрастта – по-голямата възраст бе свързана с по-ниски прагове на стимулация и обратното (Pearson Correlation = -0,218, $p=0,008$). Подобни наблюдения споделят и Ng et al. (2010), които разглеждат 15 педиатрични случая [144]. Те установяват, при някои от най-малките пациенти, до три пъти по-големи стимулационни интензитети от обичайните за по-големите деца. Директното сравнение на конкретните

стойности не е лесно, тъй като авторите използват константно- волтажна стимулация, а ние, както и повечето центрове, константно- токова. Подобни интензитети, които вероятно надхвърлят 30 mA, не са изпробвани в нашата серия и е възможно част от неуспехите при по-малките деца да се дължат на недостатъчно висок интензитет на стимулацията. От друга страна, толкова високи ампераж водят до значително провеждане в дълбочина (над 2 см), с което стимулацията става много неселективна, т.е. тя би могла да активира ПП на нивото на corona radiata [99, 143]. Това е предпоставка за фалшиво-локализационни резултати от картирането и фалшиво- отрицателни при мониториране. Поради изброените причини повечето автори не използват стимулационни интензитети за корова стимулация, надхвърлящи 25 mA [160, 191].

Въпреки описаните затруднения, при всички по-големи деца, както и в 43% от случаите на деца под 5 години, успяхме да осъществим надеждно интраоперативно картиране на моторната кора с МЕП. Това е особено важно, тъй като повечето от педиатричните ни пациенти са с епилептогенни лезии или бенигнени тумори и имат съхранена моторна функция. Освен това, диагностични функционални процедури - функционален ЯМР и интраопративни картиращи техники – „будна краниотомия“ са неприложими в тази възраст. Асоциацията на неуспех на корови МЕП и принадлежността към група „хирургия на епилепсията“ е дискутирана детайлно по-долу (раздел „5.5.3. Хирургия на епилепсията“).

Не установихме връзка и зависимост между наличието на предоперативна пареза, както и нейната тежест, с успеваемостта на МЕП. Въпреки че изглежда логично, наличието на предоперативен дефицит да обуславя затруднения или липса на базови корови МЕП, тази връзка не е добре проучена и в литературата. Повечето големи публикувани серии или не откриват ясна зависимост, или не споменават да са я проучвали [99, 160, 192, 204, 212]. Причините за това могат да бъдат разнообразни: хетерогенност на парезите по отношение на предизвикващия ги фактор – туморна инфилтрация, едем, хеморагия в ПП; нееднакво засягане на

различните части на моторната кора и ПП; засягане на моторни представителства извън първичната моторна кора, например ДМП.

Интересен поглед над проблема е представен в една публикация на Duffau (2001), описваща клиничен случай на кървяла постцентрална метастаза, водеща до пълна контралатерална хемиплегия [45]. По време на операцията било възможно получаване на моторни отговори от паретичните крайници, което дало възможност за анатомично съхраняване на прецентралния гирус и ПП. От настъпилото бързо постоперативно обратно развитие авторът прави заключение, че наличието на интраоперативни моторни отговори е важен прогностичен фактор за обратимостта на парезата. Подобни са и нашите наблюдения при пациентите със синдром на ДМП (раздел „5.4.1. Двигателен изход“).

При анализа на най-често активираните мускулни канали впечатление прави, че областта отговорна за дисталния горен крайник е идентифицирана при почти всички успешни опити за картиране 135 (96,43%). Следват по честота проксимален горен крайник (m. biceps brachi) - 102 (72,86%), долен крайник (m. tibialis anterior) – 34 (24,29%), лице – 33 (23,57%), трункус (долни интеркостални мускули или мускули на коремната стена) – 8 (5,71%), m. quadriceps femoris – 5 (3,57%). Високата честота на идентификация на първичната моторна кора за ръката се съобщава в повечето публикувани серии [99, 100, 204, 207, 212]. Това се дължи на няколко причини: голямата репрезентация на горния крайник върху първичната моторна кора; разположена е по мозъчния конвекситет и е лесна за експониране; картираната зона се използва за продължително мониториране на МЕП; функционално важна.

6.2.3. Картиране на пирамидния път с помощта на МЕП

От пациентите в серията подкорови МЕП бяха получени в 148 (95 %) от 155 случая. Успеваемостта при подкоровите МЕП зависи освен от технически и биологични фактори, подобно на коровата, но и от селекцията на случаите, както и от максималният праг на стимулация, който е опитан. Иначе казано, ако изберем да стимулираме в случаи, в които резекционната кухина е много далеч от

кортикоспиналния път, не би следвало да очакваме наличието на МЕП, освен ако не вдигнем значително интензитета на стимулация. Високият процент в нашата серия вероятно се дължи освен на добрата селекция на случаите – не са мониторирани случаи, които са прекалено далеч от ПП, но и на високия максимален праг от 30 мА, който възприехме.

Относно корелацията между прага на получаване на МЕП и реалното разстояние до влакната на ПП, в литературата е силно застъпено виждането за линейна зависимост – 1 мА съответства на 1 мм мозъчна тъкан разстояние [103, 140, 193, 210]. На малко по-различно мнение са Kamada et al. (2009) и Prabhu et al. (2011), които сравняват прага на стимулация с разстоянието на резекционната кухина от ПП, реконструиран с ЯМР трактография [87, 161]. Те установяват, че тази зависимост не е изцяло линейна в целия интервал от обичайни стойности, а освен това е зависима от фактори, като възраст, туморна инфилтрация, перитуморен едем, др. Въпреки това, опростяването до линеен модел е много удобно от практическа гледна точка, тъй като дава възможност за предоперативно планиране и селекция на случаите, подходящи за мониториране на подкорови МЕП, както и интраоперативна представа на хирурга за разстоянието до ПП.

В настоящата серия, подкоровата стимулация водеше до запис на МЕП от дисталния горен крайник - 81 случая (54,73%), последван от дистален долен крайник 25 (16,89%), лице и език – 19 (12,84%), проксимален горен крайник – 17 случая (11,49) и трункус – 6 (4,05 %). В групата на така наречените „важни“ канали подреждането беше следното: дисталната ръка – 99 случая (66,89 %), долен крайник – 26 (17,57%) и проксимален горен крайник – 23 (15,54%). Разделянето на МЕП каналите на „важни“ и „неважни“ е описано в раздел „Материал и методи“. Логическата основа, на която въвеждаме това разделение е, че „важните“ МЕП канали представят части от ПП, които са незаменими за осъществяването на моторната функция, т.е. тяхното увреждане води до траен двигателен дефицит. Така например лезии на кортикалното и субкортикално представителство на контралатералния дистален горен крайник са свързани с необратим двигателен дефицит за финитe дистални движения на ръката [140,

143]. От друга страна селективната увреда на първичната моторна кора и ПП за областта на лицето и езика води до преходна пареза на контралатералните лицеви мускули – по-изразена за долните [111]. Този дефицит търпи пълно обратно развитие в рамките на 6- 8 седмици. Това се дължи на факта, че лицевите мускули, както и ядрата на лицевите нерви се инервират от двете първични моторни корови представителства. Подобна, макар и много по-слабо представена, като корово представителство е и трункусната мускулатура [142]. Всъщност, трункусната мускулатура, както и тази на проксималния долен крайник могат да бъдат селективно и самостоятелно активирани само в областта на ПП близка до кората, т.е. в гоните отдели на корона радиата [140]. В по-дълбоката корона радиата, както и в областта на вътрешната капсула, аксоните на ПП са пространствено много близо и обикновено най-добри МЕП се получават от най-богато инервираните групи – лице и дистални крайници [160].

Както е отбелязано в раздел „Материал и методи“ като „важни“ са означени мускулните канали от крайниците. Единственото изключение в серията е един от случаите на хемисферна патология (енцефалит на Расмусен), при който, въпреки че с най-нисък подкоров праг е картирана дисталната ръка, тя не е приета като „важен мускул“, тъй като влиза в обема на предвидената деконекционна интервенция. Затова в този случай като „важен“ мускулен канал приехме този за долния крайник, чиито пирамидни проекции бяха запазени.

Средните стойности за „най-нисък подкоров праг“ и за „най-нисък важен подкоров праг“ бяха съответно - 8,55 mA, σ=8,56 mA и 9,07 mA, σ=5,36mA, като конкретната стойност показа силно статистически значима корелация с моторната функция във всеки период на наблюдение (раздел „5.2.3. Резултати от картиране на пирамидния път с помощта на МЕП“, табл. 7“). Тази зависимост, макар и впечатляваща, всъщност отразява корелацията между по-ниския праг на стимулация и близостта на лезията и резекционната кухина до ПП. Иначе казано, по-вероятно е при тумор, който се намира по-близо до ПП да са налице както по-изразен двигателен дефицит, така и по-нисък праг на активация на МЕП и

обратното, отдалечен тумор и съответна резекция е свързан с по-добра моторна функция и по-високи прагове [87, 140, 161, 193].

Най-ниският праг на подкорова стимулация е често докладван, като един от най-надеждните електрофизиологични показатели, целящи предсказване на траен моторен дефицит [87, 160, 161]. С намаляването на прага на активация по-често се стига до необратим дефицит. По тази причина редица автори се опитват да дефинират конкретна стойност, над която с голяма степен на вероятност, да се изключи появата на нов траен неврологичен дефицит. Sala et al. (2003) препоръчват преустановяване на резекцията при прагове между 5- 7 mA [180]. Prabhu et al. (2011) установяват висок риск от увреда на ПП при прагове под 5 mA, което разстояние съответства на дистанция ≤4 мм от него [161]. Авторите докладват липса на моторно влошаване при стимулационни прагове надвишаващи 10 mA, при които стойности ПП е на разстояние по-голямо от 6 мм от резекционната кухина. Много сходни са и наблюденията на н МЕП Nossek et al. (2011) [147]. Те не откриват постоянни дефицити при минимален праг ≥ 7 mA, и значителен риск от влошаване при ≤3 mA.

В съответствие с изложеното, изследвахме праговете в диапазона 2-7 mA, като диагностичен критерий за настъпването на траен моторен дефицит в настоящата серия. С увеличаване на стойността на критерия установихме увеличаване на чувствителността (от 50 до 75 %), но постепенно намаляване на специфичността (от 93,7% до 59,4%) – табл. 8 (раздел „5.2.3. Резултати от картиране на пирамидния път с помощта на МЕП“). Чувствителността обаче показа задържане (без по-нататъшно нарастване) на 75% от ниво на критерия „≤4 mA“, който приехме за такъв с най-висока обща диагностична стойност. При приложението му бяхме в състояние да предвидим 3 от 4 трайни дефицита (чувствителност 75%) и негативност на критерия при 113 от 143 от пациентите без трайно влошаване (специфичност 79 %). Всъщност, единственото непредвидено утежняване, което е и единствения фалшиво отрицателен резултат (25 %), се дължеше на постоперативен лобарен хематом (ден 3 след операцията). Ако този случай бъде изключен от анализа чувствителността би нараснала до

100%. От друга страна обаче, използвайки този праг като предиктор на изхода, имаме 30 от 143 случая (21 %), при които сме достигнали ≤4 mA, без това да е било съпроводено от траен дефицит. Това, от гледна точка на критерия „≤4 mA“, са фалшиво положителни резултати. Значението на този резултат е допълнително дискутирано по-долу (раздел „5.4.1. Двигателен изход“).

6.2.4. Продължително мониториране

Във всички случаи, в които бе възможно корово картиране, успяхме да получим корови МЕП в различни етапи на интервенцията, т.е. да осъществим продължително мониториране. В 124 (88,6%) това беше осъществено чрез монополярната сонда използвана за картиране, а в 16 (11,4%) с помощта на стрип електрод. В серията не е използвана транскраниална електрическа стимулация.

Като „златен стандарт“ за продължително мониториране се използва стимулация посредством позициониран върху първичната моторна кора контакт на стрип електрод [102, 114, 140, 142, 143, 180, 192, 210]. За прецизното локализиране на зоната на дисталната ръка повечето автори препоръчват първоначално картиране на ЦБ с помощта на ССЕП-ФО, след което стимулацията да се осъществява през контакта даващ фронтален (обърнат) ССЕП. Предимство на техниката е, че дава възможност за често получаване на МЕП – веднъж на една до няколко секунди, което се доближава до мониториране в „реално време“ [140, 143, 180, 193]. Основният недостатък на използването на стрип електрод за мониторинг е често описваната му склонност към разместване спрямо първоначалното му положение, което е свързано с хирургичните действия, промяна в ретракцията, др. Този ефект се засилва, когато резекционната кухина е близо до електрода [140, 192]. Освен това, поставянето на стрип електрод може да бъде трудно при малка краниотомия, центрирана над лезията и централна област, както например често се налага при мозъчни метастази [192]. Поради тези съображения в нашата серия стрип електрод за мониториране беше използван в 11,4 % от случаите, предимно при случаи с планирана голяма краниотомия и необходимост от често осъвременяване на функционалните данни за интегритета

на ПП. Намираме този тип стимулация за особено полезен, когато се мониторират дълбоките отдели на ПП – вътрешната капсула, както е в случаите с инсуларни глиоми.

В останалите 124 интервенции (88,6%) за продължително мониториране е използвана интермитентна стимулация с помощта на ръчната монополярна сонда за картиране. При тази техника хирургът запомня (по сулкални и съдови ориентири) мястото, където е картирана коровата зона на интерес и в различни етапи от интервенцията я стимулира [192]. Обикновено това става в рисковите етапи на интервенцията, като тази корова стимулация се редува с установяване на подкоровия праг на МЕП. Този вид стимулация, според нашия опит, е удобен и подходящ при работа върху недълбоки лезии в голяма близост с първичната моторна кора, която се интервенира, особено в случаите на малка невронавигирана краниотомия.

Мониторирането на М-І с помощта на директна електрическа стимулация (стрип електрод или сонда) изисква наличието на краниотомия и експозиция на достатъчно кора [140]. Макар и да е възможно подпъхване на стимулационния електрод на някакво протежение под дурата, навигирането „на сляпо“ повече от 3 см крие рискове от нежелана мозъчна контузия или разкъсване на мостови вени [143]. Пример за такава ситуация е аневризмалната хирургия. През стандартната птерионална краниотомия, използвана най-често, може да е трудно и опасно да се плъзне стрип електрод до неекспонираната моторна кора, особено в условия на едемен мозък вследствие на остра субарахноидална хеморагия. За тези случаи, както и за етапите предхождащи краниотомията и дуротомията някои автори използват транскраниална електрическа стимулация за монтириране на ПП [143, 160, 193, 209]. Тя обаче, за разлика от директната кортикална стимулация, изисква значително по-големи стимулационни интензитети – до и над 100 mA. Такава големина на тока обикновено е свързана с нежелани движения (подскачане) на главата [77]. Освен това, увеличаването на стимулационния интензитет, особено над 100 mA, може да доведе до активиране на ПП в отдели по-дълбоки от нивото на резекция. Така, дори при прекъснат повърхностно ПП могат да се получават

непроменени МЕП от по ниски нива, като например вътрешната капсула, т.е. да имаме фалшиво отрицателен резултат [140, 143]. В нашата серия няма случаи на аневризмална хирургия, както и други интервенции, при които централната мозъчна област да е била желана, но недостъпна от планираната краниотомия. Поради изброените по-горе причини, както и поради факта, че не смятаме за рисков периода от операцията предхождащ дуротомията, не сме прилагали транскраниална стимулация в никой от случаите в настоящия труд.

Най-често за продължително мониториране използвахме канала на дисталния горен крайник – 111 интервенции (79%), последван от дистален долен крайник (m. tibialis ant.) – 17 (12%) и проксимален горен крайник – 12 (9%). Повечето публикувани серии използват изключително МЕП от горните крайници за мониториране на ПП, като голяма част от авторите не съобщават изрично кои мускулни групи мониторират, а само уточняват, че това става след картиране на зоната на ръката и ЦБ с помощта на ССЕП-ФО [102, 103, 180, 193]. Neuloh et al. (2007) отбелязват, че при инсуларни глиоми, за целите на мониторирането на ПП в каудалната корона радиата и вътрешната капсула, МЕП от горния крайник са достатъчни [141]. Те се аргументират с факта, че влакната на ПП в тази област са силно сгъстени и приемат, че МЕП от ръката са репрезентативни за функцията на целия ПП на това ниво. Plans et al. (2017) пък съобщават, че в 5,9 % от случаите на глиални тумори имат постоперативен двигателен дефицит в мускулни групи, които не са мониторирани [160]. В нашата серия, при 12 % от случаите бе осъществено преимуществено, продължително мониториране на долния крайник, чрез канала на m. tibialis ant. Това са налагаше основно, когато подкоровата активация с най-малък праг беше за долните крайници. В тези случаи считаме, че трябва да се положат усилия и въпреки, че е технически е по-трудно, да бъде открита и мониторирана зоната на крака по медиална мозъчна повърхност.

Амплитудните вариации на МЕП при продължително мониториране в нашата серия бяха в диапазона до 50% (групи на намаление 1, 2 и 3) в 131 от 140 (93,5%) от случаите при общата вариабилност и в 136 от 140 (97,14) за финалното намаление на МЕП. Само при един пациент с метастаза в централния мозъчен дял

бе отчетена пълна загуба на корови МЕП, при запазени подкорови отговори с много ниска амплитуда (1,5 mA). Това беше свързано с необратимо влошаване на моторна функция с 2 степени. При всички срокове на наблюдение липсата на моторно влошаване беше добре асоциирано с липса на влошаване на МЕП (над 50 %) – специфичност 98,5- 100 %. Чувствителността на критерия обаче бе относителни ниска във всички срокове на наблюдение, като единствено в период „Проследяване“ успява да предвиди 2 от 4-те необратими влошавания в серията – чувствителност 50 %. Тя вариараше между 16,7% и 28,6% при по-ранните периоди на наблюдение (раздел „5.2.4. Резултати от продължително мониториране с помощта на МЕП“, табл. 10). Перифразирайки тези наблюдения, критерият беше с най-висока диагностична стойност при предвиждане на траен моторен дефицит, който всъщност се стремим да избегнем в модерната неврохирургия.

Типичната характеристика на МЕП сигнала е олигофазна с големина в интервала 10 μV- 10 mV, с продължителност 10- 15 ms и латентност 15- 40 ms [143]. Обичайният начин за измерване на амплитудата на МЕП е разликата между най-голямата негативна и позитивна дефлексии в записа. За съжаление, МЕП показват значителна вариабилност по отношение на броя на фазите, както и на индивидуалната големина на всяка от тях дори при последователни (в рамките на секунди) добити потенциали. Много автори препоръчват оптимизация на стимулационните параметри в началото на мониторирането с оглед получаването на по-възпроизводими потенциали [87, 102, 141, 143, 160, 192, 193, 210]. Това включва използване на надпрагова стимулация, индивидуална корекция в броя и честотата пулсовете и корекция на положението на стимулиращия електрод. Описаната спонтанна вариабилност на МЕП прави интерпретацията на техните промени по-трудна и субективна в сравнение с други евокирани потенциали като например ССЕП [102].

Затова в литературата се посочват доста разнообразни резултати по отношение на предиктивната стойност на намалението на МЕП и настъпването на необратим моторен дефицит следоперативно [121, 160]. Единствено по

отношение на пълната необратима загуба на потенциали съществува почти единодушие, като повечето автори съобщават за 80- 100 % настъпване на дефицит в тази група [32, 87, 98, 102, 141, 143, 160, 192, 193, 210]. Cedzich et al. (1996), освен при всички пациенти с необратима загуба на МЕП, откриват моторни дефицити и в половината от случаите с обратимото им изчезване [32]. Kombos et al. съобщават необратими дефицити при намаление от над 80% или пълна загуба на амплитудата на МЕП, както и при увеличаване на латентността на МЕП в 10% [98]. Plans et al. (2017) откриват моторно влошаване във 86% от случаите с пълна загуба на МЕП и при всичките 2 от 2 (100%) от пациентите с над 50% намаление на амплитудата [160] .

Параметърът увеличение на латентността на МЕП не е изследван в нашата серия, поради факта, че той е много вариабилен и се влияе от различни анестетици [32, 140, 160, 193]. Друг предупредителен критерий свързан с мониториране на МЕП е увеличението на прага за корова стимулация. Szelenyi et al. и Seidel et al. приемат увеличението, със съответно 2 mA и 5 mA, за алармен критерий [192, 208], докато други не откриват асоциация с настъпването на траен неврологичен дефицит [160].

6.3. Усложнения свързани с ИОМ

Единственото усложнение директно свързано с приложението на ИОМ беше провокирането на интраоперативни епилептични пристъпи при 16 пациента (10,8%) Този дял е по-висок от обичайните стойности срещащи се в литературата за монополярна високочестотна стимулация с МЕП, където този процент достига до 5,43% [160]. Редица автори обаче докладват дори нулева честата на интраоперативни пристъпи [139, 140, 192].

От факторите, които проучихме, единствено големината на тока при корова стимулация корелираше с риска от епилептични пристъпи, което означава, че приложнието на по-голям ток е по-често свързано с провокацията на пристъпи. От друга страна, стимулацията с по-висок интензитет явно е била нужна в съответните случаи, поради липса на отговор при по-нисък ток. Една от

възможните причини за това е дълбочината на анестезията и употребата, в част от случаите, на инхалаторен анестетик. Дълбочината на анестезия обаче не е системно изследвана в нашите оперативни случаи и подобна връзка не може да бъде доказана. Въпреки това, намаляването и пълното спиране на Sevoflurane и корекциите в инфузията на Propofol в хода на операцията обичайно намаляват коровите стимулационни прагове и съответно намаляват риска от провокация на пристъпи.

Възрастта на пациента не показа статистически достоверна корелация с провокацията на епилептични пристъпи, макар че такава бе налична между възраст и моторен праг (дискутирано по-горе).

Не установихме по-висока честота на интраоперативните гърчове в групата на „хирургия на епилепсията“ в сравнение с останалите случаи в серията – 10% срещу 10,9% (p=1,00). Въпреки че при последните нерядко презентацията на болестта е с епилептични притъпи, целта на последното сравнение беше да обективизира разликата между пациентите с хронична и лекарствено резистентна епилепсия и тези с евентуално единични епилептични пристъпи.

Под формата на емпирично наблюдение забелязахме, че част от интраоперативните гърчове се провокираха от относително висока честота между отделните единични стимулации. Тук не става въпрос за честотата на серията от пулсове (5-8), представляващи еднократен акт на стимулация за получаване на МЕП, а за честотата между две съседни серии от пулсове. Тя обикновено се контролира ръчно от оператора на машината за ИОМ и понякога достига до 3- 4 стимулации в секунда. Този феномен не е докладван в литературата, но редица автори препоръчват тази честота да се държи над 1 Hz, т.е. над една стимулация в секунда [139, 160, 192].

Никой от провокираните в серията интраоперативни епилептични пристъпи не предизвика значими последствия, които да доведат до мозъчно увреждане, хематом, разместване на фиксацията на главата, преустановяване на интервенцията или друго неблагополучие. Единственият феномен, често съпътстващ пристъпите, е бързопреходен мозъчен едем, който не доведе до

клинично значимо херниране през дуротомията при никой от оперативните случаи. Всъщност, при повечето от интервенциите с интраоперативни гърчове бе възможно почти незабавно да се продължи с картирането, като паралелно се правеха корекции на прага на стимулация, нивото на общата анестезия и честотата на стимулация.

Усложнения от поставянето на стимулационните и записващи електроди – топчеста сонда, стрип електрод, подкожни иглени електроди са рядко споменавани в литературата [140, 171]. Такива не бяха наблюдавани и в настоящия труд.

Честотата на общохирургичните усложнения – два постоперативни хематома, две ЦНС инфекции и една ранна постоперативна смърт бяха в рамките на обичайните, докладвани в други предимно онкологични неврохирургични серии [64]. Не установихме връзка между посочените усложнения и използването на ИОМ.

6.4. Функционален изход

6.4.1. Двигателен изход

Предоперативна пареза бе отчетена в 51 (32 %) от 159 от нашите случаи, като средната мускулна сила за най-засегнатата мускулна група беше 4,38 (по скалата на MRC). Показателят „мускулна сила“ показа подчертана склонност (статистически достоверна) към влошаване в двата ранни срока на проследяване – на ден 1 и ден 4 след операцията и последващо подобрение на движенията. Към момента на изписването от клиниката средната мускулна сила беше по-ниска от предоперативната, но без тази разлика да достига статистическа достоверност, докато в периода на наблюдение „проследяване“ тя бе по-висока от изходната ($p<0,001$).

Ранното, но преходно, постоперативно влошаване в описаните срокове може да бъде обяснено с влиянието на няколко фактора. На първо място, появата и развитието на постоперативен мозъчен едем е добре известна причина за влошаване с описаната динамика [143, 160, 209]. Нещо повече, в случаите, в които достигаме с резекцията по-близо до първичната моторна кора и ПП е по-

вероятно да наблюдаваме ангажирането им от едемни промени. Така например De Witt Hamer et al., при един голям мета анализ на научната литература за глиомната хирургия, установяват по-висока честота на ранни дефицити (36 %) в групата със стимулационно картиране спрямо тази без картиране (11,3%) [38]. Тази тенденция обаче се обръща в следващите срокове след операцията, като авторите отбелязват по-ниска честота на трайни дефицити в групата с картиране (3,4 % срещу 8,3%). Освен това честотата на постигане на видимо тотална резекция е по-висока в стимулационната група – 74,9% срещу 58,1%.

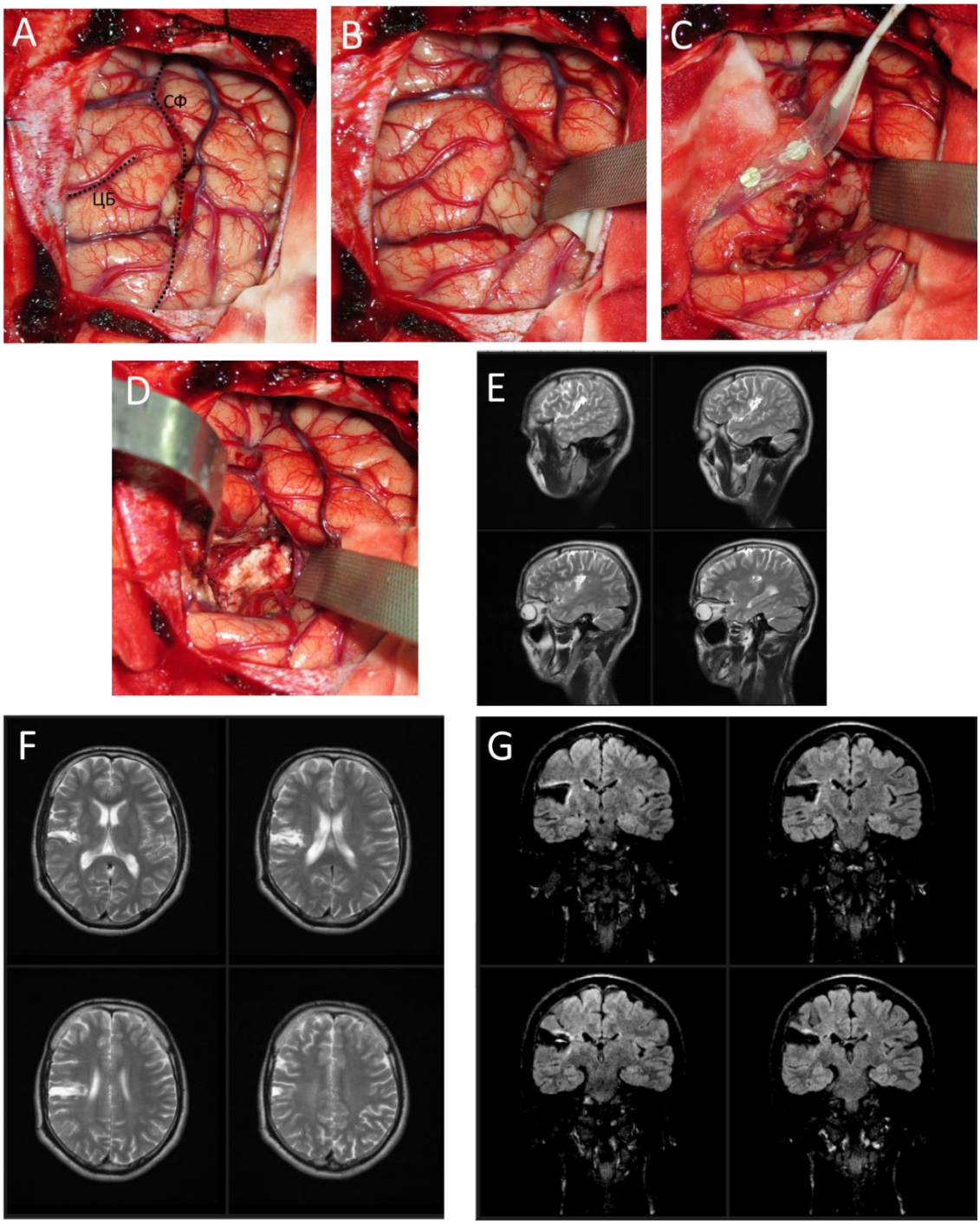
Друг важен аспект от ранната постоперативна динамика на тежестта на парезите е увреждането на други корови и подкорови области, а не на първичната мозъчна кора и ПП. Тук на първо място идва синдромът на ДМП, който бе наблюдаван в 7 от случаите ни.

И при двете посочени причини за ранно неврологично влошаване бихме могли да наблюдаваме значителни преходни влошавания на парезите. Преходността на тези явления обаче може да бъде оценена единствено ретроспективно, след като настъпи подобрение на двигателната функция, което е фрустриращо за пациента и хирурга. В това отношение ИОМ има важната роля да диференцира преходните от трайните паретични промени. Както бе дискутирано по-горе (5.2.3. Подкорово картиране с МЕП, 5.2.4. Продължително мониториране), критериите „≤4 mA“ за подкоров праг на МЕП“ и „>50% амплитудно намаление на МЕП“ демонстрираха най-добра чувствителност и специфичност по отношение на предсказването на трайно постоперативно моторно влошаване, като интерпретирането им в комбинация има най-висока стойност. Така например, комбинацията от запазването на над 50 % от началната амплитуда на корови МЕП, подкоров праг от >4 mA и негативен по отношение на хематом постоперативен КТ имаше 100% позитивна предиктивна стойност по отношение на потвърждаване на диагнозата синдром на ДМП в нашата серия и отхвърляне на истинска пареза дължаща се на увреждане на М-I и/ или ПП.

За съжаление, използването на горните критерии не може напълно да предвиди всички дефицити, както и категорично да отхвърли липсата на моторно

влошаване, при неизпълнение на критерия. Интересна група непредвидени дефицити представляват исхемичните увреди на М-I и ПП. Такива могат да настъпят при прекъсване на кортикални артерии, както и перфоранти хранещи различни части на пирамидния път [102, 141, 192]. Съдовите лезии дават възможност увреждането да настъпи на значително разстояние от зоната на хирургична активност, т.е. при относително големи подкорови прагове на МЕП [141]. Освен това, динамиката и обема на исхемичните промени са зависими от различни фактори, като колатерално кръвоснабдяване, авторегулация на мозъчните съдове, мозъчно перфузионно налягане, т.е. могат да не настъпят веднага и да еволюират в часовете след операцията, и да не доведат до незабавни промени в амплитудата на МЕП при продължително мониториране. Особено интересни в това отношение са инсуларните тумори, както и тези ангажиращия фронтопариеталния оперкулум. Те са интимно свързани с клонове на средната мозъчна артерия, като латералните лентикулостриатни артерии, М2 и М3 клонове, както и дълбоки перфориращи артерии от последните към ПП (corona radiata и capsula interna) [75, 108, 185].

Такъв исхемичен дефицит бе наблюдаван в един от случаите в нашата серия. Касае се за пациент с глионевронален тумор (дизембриопластичен невроепителен тумор) в областта на задно-горната инсула и постцентралния гирус. Осъществи се видимо тотална ексцизия на тумора в условия на ИОМ (фиг. 26). В дълбочина на резекцията ПП бе открит с най-малък моторен праг от 4 mA за m. tibialis ant. Продължителното мониториране с помощта на стрип електрод показа минимални вариации и по-малко от 30% крайно амплитудно намаление на МЕП. Непосредствено следоперативно пациентът бе моторно интактен. На следващияващия постоперативен ден се развви пълна левостранна хемиплегия при отрицателен за хеморагии и други усложнения контролен КТ. В рамките на следоперативния болничен престой (12 дни) настъпи пълно обратно развитие на дефицита за горния крайник, като персистира долна монопареза 2/5. Три месеца след интервенцията настъпи известно непълно подобрение на последната (3/5).



Фигура 26. Оперативен случай на заден инсуларен ДНЕТ. А) дисекция на задната част на Силвиевата фисура; В) след екартиране на горния темпорален гирус се визуализира тумора; С) продължително мониториране с помощта на стрип електрод поставен надлъжно на прецентралната гънка; D) интраоперативен образ в края на резекцията; Е) сагитален, F) аксиален, и коронарен G) ЯМР една година след операцията – видимо тотална резекция, като се изобразява малка зона на висок (енцефаломалатичен) сигнал съответстващ на исхемия в долните отдели на корона радиата и задната част на задното бедро на вътрешната капсула.

Този случай гранично попада в обхвата на критерия „≤4 mA“, но в цели 30 случая от серията „безнаказано“ сме достигали до такива стойности. Освен това, влошаването е изцяло непредвидено от критерия „>50% намаление на МЕП“, т.е. би следвало да интерпретираме случая като фалшиво отрицателен. Въпреки това, дефицитът се разви 24 часа след интервенцията, което най-вероятно означава, че мониторирането с МЕП правилно е предвидило интактно провеждане по кортикоспиналния път време на операцията.

6.4.2. Друг огнищен неврологичен дефицит

Изследваните в настоящия труд техники за ИОМ под ОА са почти изключително насочени към картиране и мониториране на двигателната функция и анатомичния ѝ субстрат. Те не могат директно да бъдат използвани за мониториране на друг огнищен неврологичен дефицит (речев, сетивен, зрителен, др.). В случаите, в които съществува значителен риск от подобен дефицит е уместно използването на „будна краниотомия“ и специфично картиране и мониториране на съответната функция [184, 205, 228]. Нерядко обаче съществуват противопоказания за осъществяването ѝ, като възраст, очаквана липса на кооперативност на пациента, тежък преоперативен дефицит на изследваната функция, липса на опит при приложението на техниката, др. В подобни случаи ИОМ под ОА може да бъде от известна полза за предотвратяването и на немоторен дефицит. Полезността на моторното картиране в тези случаи се основава на индиректни ефекти от картирането.

На първо място, коровите картиращи техники (ССЕП- ФО, корови МЕП) подобряват интраоперативната ориентация в централната област [147, 160, 161, 171]. Сигурната идентификация на ЦБ и прецентралната гънка, с отделните ѝ части, може да се използва за индректната локализация на съседните анатомични структури – постцентрална гънка и бразда, интрапариетален сулкус, премоторни челни сулкуси. Голяма част от тези структури са относително постоянни в анатомично и функционално отношение [31, 55, 165, 213]. Прецизното им

разпознаване в конкретния оперативен случай е предпоставка за добро планиране на достъпа и резекцията и избягване на неврологичен дефицит.

Вторият важен индиректен ефект върху предотвратяване на немоторен дефицит е свързан с техниките за подкорово моторно картиране. Докато топографо- анатомичната ориентация на повърхността може да бъде подпомогната от редица други неелектофизиологични методи (анализ на ЯМР, невронавигация, функционален ЯМР) при подкоровото картиране възможностите за това са силно ограничени [87, 161]. Затова подкоровият праг на МЕП може да бъде използван в някои случаи за ориентация по отношение на други важни подкорови асоциативни и проекционни влакна. Така например таламокортикалните проекции към постценралната гънка следват сходна соматотопичност и са разположени зад пирамидните [55], т.е. стимулирайки подкорово в париетлна резекционна кухина добиваме МЕП от ПП през соматосензорните пътища.

Относително малкият брой на соматосетивните дефицити и благоприятната им еволюция в настоящата серия не позволиха да установим праг на подкорова стимулация с МЕП, който да съответства на анатомично и функционално съхраняване на соматосетивността. Подобен праг не е ясно дефиниран и в литературата. Въпреки това, използвайки линейния модел на зависимост на подкоровия праг от разстоянието до ПП приехме, че 20 mA (съответстващи на 20 мм) са добър праг за преустановяване на резекцията на париетални тумори без сетивен дефицит. Използвайки този критерий не наблюдавахме влошаване в нито един случай, което обаче означава, че е много вероятно този граничен праг да е твърде консервативен, т.е. безопасна резекция да е възможна отвъд него. По тази причина, критерият бе използван само при париетални тумори без предоперативен сетивен дефицит и данни за туморна инфилтрация на съответния път. При наличие на видим тумор отвъд (под) този праг, резекцията бе водена по преценка на оператора, обичайно съобразявайки се предимно със съхраняването на ПП и наличието на остатъчен тумор.

6.5. Резултати от интраоперативно мониториране по нозологични единици.

6.5.1. Инфилтративни глиални тумори

Инфилтративните глиоми представляват най-голямата група от случаите в серията, като те са 69% от всички тумори в нея. В по-голямата си част резултатите при глиомите отразяват общите тенденции в серията, които са обсъждани подробно в предходните раздели. Огромната част от литературата за ИОМ в краниалната хирургия се отнася именно за глиалните тумори, самостоятелно или като основна част от материала. По тази причина, както и за да избегнем повторение, обсъждането на осъществимостта, успеваемостта и факторите, от които зависят различните електрофизиологични модалности няма да бъдат допълнително дискутирани.

Инфилтративните глиоми, дори и нискостепенните имат уникално биологично поведение и еволюция, различаващо ги от останалите човешки неоплазии. Те са неизменно растящи, инфилтративни тумори, чиито клетки мигрират по нормалните пътища в бялото мозъчно вещество, неизбежно рецидивиращи и имащи подчертана склонност да повишават степента си на малигненост [43, 181, 186]. Те проявяват добре известната си склонност да прогресират по важни дълбоки трактове, инфилтрирайки ги. Освен това, добре известна е корелацията между степента на ексцизия и преживяемостта при глиалните тумори. При глиобластомите минималната степен на резекция, която дава някакво предимство в преживяемостта е 78 % от контраст поемащата зона [186], като по-големите обеми на резекция 95%, 98% и 100% са асоциирани с допълнително предимство по отношение на преживяемостта [106, 186]. Подобно е положението и при нискостепенните глиоми, където минималните обеми на ексцизия, променящи съществено прогнозата са около 90 %, но допълнителна полза е установена при 100% ексцизия [146, 198]. Нещо повече, H. Duffau съобщава за силно подобрена преживяемост в малка група, при която е било възможно отстраняване на повече от 100% от видимия тумор – супратотална резекция, достигаща до функционални граници [43].

Изброените характеристики на глиалните тумори – инфилтративен растеж към и дори във функционални корови и подкорови зони, както и необходимостта от максимизация на обема на резекцията правят интраоперативните електростимулационни техники особено важни за глиомната хирургия. Практически всички съвременни автори препоръчват използването на стимулационно функционално картиране и мониториране с цел постигане на максимален обем на резекция и съхраняване на неврологичните функции. Най-често за тази цел е използвана биполярна електрическа стимулация в условия на БК („будна краниотомия“). Тази техника е незаменима при картиране и мониториране на висши корови функции, като например реч, но е широко използвана и за моторно, сетивно и зрително картиране [24, 25, 44, 151, 184, 205, 228]. Техниката е въведена за първи път от Wilder Penfield (1937) в епилептичната хирургия [158], но придобива широка популярност именно в глиомната хирургия след 80-те години на 20-ти век [24, 25, 44, 151, 184, 205, 228]. Използваната в настоящия труд методология за картиране на централната мозъчна област под обща анестезия е далеч по-нова. Монополярното картиране и мониториране с помощта на МЕП е предложено от Taniguchi et al. през 1993 [212] и също бързо набира популярност най-вече при оперативни интервенции за инфилтративни глиоми [98, 99, 102, 103, 140, 143, 160, 180].

И двата метода не са лишени от предимства и недостатъци (разгледани в раздел „Литературен обзор“) и навярно само едновременното им прилагане в един неврохирургичен център може да доведе до най-добър баланс между ползите и рисковете, които предлагат. В нашия център картирането с ДЕС при БК и това с МЕП под ОА са въведени масово практически едновременно (2010- 2011 г) , което е причина случаите в настоящия труд, който разглежда само интервенции под ОА, да бъдат силно селектирани. В цялата серия, но най-вече в групата на инфилтративните глиоми, се наблюдава голяма диспропорция между левостранни и деснотранни лезии – 36,6% срещу 63,4%. Изборът между двете техники е правен във всички случаи от оператора, според неговата преценка и опит с всяка от тях, което го прави субективен. По тази причина директна

съпоставка на двете групи не е осъществена в настоящия труд. Всъщност, подобно сравнение между техниките по рандомизиран начин, както и между всяка от тях и истинска контролна група липсват в литературата. Това е и малко вероятно да се случи, тъй като би било в разрив с медицинската етика контролната група да бъде умишлено лишена от потенциалните ползи на съответната техника, в които хирургът е убеден [38].

Макар и рядко, в литературата се срещат и институционални протоколи и препоръки за избор между картиране при БК или ОА, както дори и за комбинация между тях при един и същ пациент. Такава е предложена от Bertani et al, които препоръчват БК при: средни и големи перироландови лезии в доминантната хемисфера, доминантното ДМП, доминантен челен дял, доминантен темпорален дял и доминантен париетален дял [27]. Картиране в условия на ОА авторите предвиждат: във всички случаи на недоминантни и при малките доминантни перироландови лезии, недоминантно ДМП, недоминантни челни и темпорални лезии и в част от случаите с недоминантни париетални тумори. Трябва да се има предвид, че тяхната серия включва преимуществено нискостепенни глиоми (80%), средна възраст на пациентите 36 години (16- 68 г.), а мнозинството от тях са неврологично интактни, т.е. практически всички техни пациенти за подходящи за БК, както и за мониториране под обща анестезия. Далеч по-субективна е преценката за избор между методиките при пациенти с неврологичен дефицит (афазия), когнитивен дефицит, предполагаема липса на кооперативност при БК, детска възраст, липса на опит с едната или другата техника и др.

6.5.2. Мозъчни метастази

Мозъчните метастази наброяват едва 31 от случаите в серията, което е приблизително една трета от броя на инфилтративните глиоми. Тази разлика в честотите не отразява епидемиологията на тези лезии на никое ниво – популацинно, неврохирургично или клиниката по неврохирургия на УМБАЛ „Св. Иван Рилски“.

По отношение на популационната си честота мозъчните метастази, понастоящем са най-честите интракраниални малигнени тумори при възрастни и се диагностицират в до 40 % от пациентите с авансирал карцином [62]. Разбира се, далеч не всички от тях подлежат на хирургично лечение, а от случаите, които са индицирани за локално лечение много добра алтернатива е стереотактичната радиотерапия, в комбинация или не с целомозъчно облъчване [230]. Въпреки наличните алтернативи, те съставляват голяма част от неврохирургичната онкологична активност на повечето центрове [131, 230]. Подобно е положението в нашия център, като например през календарната 2018 г. в клиниката са отчетени 363 хоспитализации по повод инфилтративни глиоми срещу 228 за вторични мозъчни тумори. Това означава, че в нашата практика съотношението между ИГ и ММ е приблизително 3:2, докато операциите с ИОМ в серията са в съотношение 3:1, т.е. ММ са мониторирани много по-рядко. Причината за това, навярно се крие в разликата между двата вида тумори, по отношение на техните биологични, хирургични и прогностични особености.

Широко срещано е виждането, че мозъчните метастази са добре отграничени мозъчни лезии, ситуирани на границата сиво- бяло мозъчно вещество, които лесно се поддават на видимо тотална ексцизия [230]. Това частично обяснява по-рядкото приложение на ИОМ при тях в сравнение с глиомите, т.е. операторът по-рядко е убеден в полезността на методиката. В литературата също не съществува консенсус по отношение на необходимостта от функционално картиране при централни мозъчни метастази. Като цяло, съобщенията за хирургия на мозъчни метастази във функционално важни зони са редки и обхващат относително малък брой случаи. Така например, Kellogg et al. (2013) докладват добри резултати (функционални и онкологични) от ексцизия на 17 вторични лезии в прецентралната гънка, инцизирайки най-безопасната корова зона, с помощта на невронавигация, без използване на ИОМ [92]. Повечето съвременни публикации по темата обаче препоръчват използването на стимулационно картиране при перироландови лезии. Walter et al. (2011) докладват 20 случая с единични централни мозъчни лезии, които са третирани с

помощта на ИОМ, при които постигат видимо тотална ексцизия в 95%, при 3 постоперативни влошавания, две от които преходни [217]. Много сходни резултати съобщават Sanmillan et al. (2017) в 33 случая [187]. В тяхната серия, повечето пациенти са оперирани под ОА, но в 9 от тях (доминантни перисилвиеви и ДМП лезии) използват дори картиране в условия на БК. Никоя от цитираните статии не включва контролна група и не е в състояние по безспорен начин да докаже полезността на методиката. Въпреки това, последното проучване сравнява преживяемостта в зависимост от следоперативния статус по Karnofsky и установява статистически значима позитивна корелация между тях. По тази причина авторите спекулират, че по-добрият функционален изход в резултат на използването на ИОМ е предпоставка за по-добра обща преживяемост.

Нашата серия от ММ, които са били обект на ИОМ под обща анестезия наброява 31 случая, което е съпоставимо с най-големите докладвани в литературата серии. Както и при тях, в настоящото проучване не е налична контролна група. С оглед обективизирането на някои особености на ИОМ при ММ обаче, ги сравнихме с най-разпространената нозологична група в серията – инфилтративните глиоми. Уместна е забележката, че разделението на групите по патология е правено въз основа на резултата от трайния хистологичен препарат, т.е. бихме могли да очакваме, че към момента на операцията и ИОМ някои от лезиите, които впоследствие са се оказали ММ са били първоначално смятани за глиални тумори и обратното. Този ефект е рядък и двупосочен, и вероятно няма голямо значение за интерпретацията на резултатите.

Пациентите с ММ бяха със средно почти 10 години по-възрастни от тези с глиоми (57,10 срещу 47,96 години; p=0,001). Тази разлика в най-голяма степен се обяснява с епидемиологията на двата вида патология. Нискостепенните глиоми, които съставляват 39,8 % от случаите ни на глиоми, имат подчертана предилекция към по-младата възраст – между третото и петото десетилетие на живота [116]. От друга страна, ММ в серията се срещат основно след 5-тото десетилетие – най-младият пациент, изключвайки 4 годишното дете с метастаза от невробластом, е на 46 годишна възраст. Възможно е обаче по-високата възраст да е считана в част

от случаите като относителна контраиндикация за БК и да е довела до по-висока концентрация на случаи на по-възрастни пациенти в настоящия труд и при двата вида патология.

Сравнението по страна на оперирания туморен процес показа, че левостранна локализация е била налице при 29% и 45% от пациентите за съответно ИГ и ММ. Тази разлика не достига статистическа достоверност (p=0,098), но е налице тенденция за по-равномерно разпределение на лезиите по страна при ММ. което се доближава до паритет. Както вече бе дискутирано, за групата на ИГ, тази диспропорция се дължи на използването на БК при голяма част от доминантните лезии. Подобно преминаване на част от доминантните случаи към БК, вероятно е налице и при ММ, но в по-малка степен, т.е. при ММ по-рядко е използвана БК.

Като преимуществено централни бяха отчетени само 8 (8,6%) от ИГ и повече от половината (n=16; 51,6%) от ММ (p<0,001). Както вече бе дискутирано, ММ и ИГ се различават малко (съотношение 3:2) по честота в хирургичната ни практика, но използването на ИОМ е в съотношение 3:1 в полза на ИГ. В обобщение, в относително редките случаи, в които използваме ИОМ при ММ, това се случва при „много“ централно разположени лезии. Тази голяма разлика вероятно отразява нагласата на оператора към предполагаемата находка и очакваната полза от ИОМ. При ИГ ползата е добре документирана и в голяма степен интуитивна – целейки радикална резекция на тумор с неясни граници интраоперативното функционално картиране е важно. От друга страна при рязко отграничени лезии, като ММ явно е налице висок праг за пристъпване към ИОМ – основно при лезии в централна област [92].

Всъщност, мозъчните метастази не са толкова рязко лимитирани лезии, колкото класически се приема. Baumert et al. (2006), при сециране на препарати от починали пациенти с мозъчни метастази, установяват в мнозинството от случаите инфилтрация на околния мозъчен паренхим в дълбочина от 1 до 3 мм [21]. С наличието на подобни перитуморни инфилтративни зони се обяснява и склонността на ММ да рецидивират локално, като според някои автори това се

случва в до 59 % от случаите [88]. В основата на това разбиране за мозъчните метастази стои и концепцията за супрамаргинална резекция. Yoo et al. (2009) съобщават за значително понижена честота на локални рецидиви при осъществяване на допълнителна резекция на 5 мм от околния мозъчен паренхим, след видимо тотално отстраняване на ММ [227]. При пациентите в нашата серия, в оперативния протокол, не е документирана супрамаргинална резекция при никой от случаите. Въпреки това, коагулацията и аспирацията на няколко милиметра перитуморен паренхим е често използвана абластична стратегия, особено при нефункционална локализация, но е трудна за обективизация и документация [187]. Подобна стратегия при тумори разположени във функционално важни зони е трудно приложима без използването на ИОМ. Коровото и подкорово картиране предоставят важна полуколичествена информация за разстоянието до съответното корово представителство и тракт и биха могли да дадат спокойствието и свободата на хирурга за осъществяване на безопасна супрамаргинална резекция и във фунцкионално натоварени зони [187]. Обратно, при много ниски прагове на стимулация предполагащи непосредствена близост до ПП, резекцията може да бъде преустановена достигайки до границите на тумора или дори преди това с цената на малък остатък.

Междугруповото сравнение по отношение на наличието и тежестта на предоперативните парези демонстрира статистически значима разлика (p=0,008). Средната мускулна сила на най-засегнатите крайници бе 4,43 (σ=0,95) при ИГ срещу 3,64 (σ=1,58) при ММ. Тази разлика вероятно отразява още веднъж по-високия дял на перироландови лезии при ММ, т.е. повечето централни лезии са отговорни и за повече и по-изразени парези. Тази хипотеза се потвърждава и от голямата разлика между средните минимални прагове на подкорова стимулация - 9,93 mA(σ=5,41) при ИГ и 6,85 mA (σ=4,58) при ММ (p=0,006), което означава, че при последните резекционната кухина е била по-близо до ПП.

Въпреки тези различия в близостта до моторните представителства и техните проекции, групите не се различаваха по основните показатели за осъществимост на отделните модалности и функционалния изход. Сравненията

за нов моторен дефицит при изписването и при проследяване, както и успеха от приложение на модалностите не показаха съществени (стастически достоверни) разлики (раздел „5.5.2. Резултати от ИОМ при мозъчни метастази“, табл. 21). Така например моторно влошаване при изписването беше налице при 7,61 % от ИГ и 6,45% от ММ (p=1,00), а новите дефицити при период „проследяване“ бяха 2,17% на 3,23% (p=1,00), съответно. Тези стойности, освен статистически недостоверни като разлики, са практически идентични. Процент на трайни значими неврологични дефицити от порядъка на 3% са докладвани в най-големите мета-анализи при използване на стимулационно картиране при ИГ, което прави нашите резултати съпоставими [38, 64]

В обобщение, независимо че сравняваме групи, които силно се различават по функционалността на своята локализация, постигаме еднакъв функционален резултат, който е много добър. Разбира се, както вече неколкократно бе отбелязано, съществуват различия между ИГ и ММ по отношение на редица биологични и неврохирургични аспекти, свързани с целта и обема на резекция. Въпреки това смятаме, че ИОМ е изиграло важна роля за постигане на този нисък и еднакъв при двете групи дял на трайно неврологично влошаване.

6.5.3. Хирургия на епилепсията

Хирургията на фармакорезистентната епилепсия включва разнородни по етиология и патоморфология клинични случаи, както и съответни оперативни интервенции. Повечето автори включват в понятието „епилептична хирургия“ лечението на пациенти с: малформации на кортикалното развитие, постисхемични, посттравматични, поствъзпалителни лезии, съдови малформации, туморни и др. патологични процеси [117]. Обединяващото в случая е, че основната цел на интервенцията е повлияване на лекарствено резистентна епилепсия, а основният измерител на успеха от лечението е свободата от пристъпи. Акцентът на настоящия труд обаче е поставен върху оценката на ползата и успеваемостта на ИОМ под обща анестезия при различни патологични процеси. В опит да постигнем по-голяма хомогенност на групата, в

нея не са включени епилептогенните тумори (глионевронални, др.) и съдовите малформации (кавернозни ангиоми, истински артерио-венозни малформации). Тези чисто лезионни случаи, в хирургично отношение, се доближават повече до онкологичната и съдовата неврохирургия и са разгледани отделно. В настоящия труд в групата на „епилептичната хирургия“ са включени само случаите, при които оперативната интервенция представлява отстраняване или деконекция на епилептогенна мозъчна кора – фокални кортикални дисплазии, постисхемични и посттравматични глиози.

Така формулираната група на „хирургия на епилепсията“ наброяваше 20 оперативни случая, от които 16 (80%) бяха на фокални кортикални дисплазии. Специфично за групата бе, че всички МЕП базирани модалности – корово картиране, подкорово картиране и мониториране показаха най-лошата осъществимост в цялата серия. Сравнението по успеваемостта между групата „хирургия на епилепсията“ и всички останали случаи в серията показаха силно статистически достоверни разлики и за трите модалности – $p<0,001$ (раздел „5.5.3. Резултати от ИОМ при хирургия на епилепсията“, табл. 22).

Анализирайки причините за тези разлики установихме, че 4 от 5-те пациента с неуспешни корови МЕП в серията са във възрастта под 5 години. Факторът възраст вече беше дискутиран по-горе при общите резултати за успеваемостта на модалностите, показвайки статистически достоверно по-лоша успеваемост в ранна детска възраст. Всъщност, в групата на епилептичната хирургия децата (<18 години) наброяваха 13, което представлява 62% от всички 21 деца в серията, т.е. налице е значителна концентрация на детски случаи в разглежданата кохорта. Освен това, шест от 8-те деца под 5-годишна възраст бяха с фокални кортикални дисплазии и принадлежат на разглежданата група, като сред тях бяха и всичките 4 неуспеха. От наличните данни е невъзможно еднозначно да бъде посочена връзката между факторите на неуспех и дали те съществуват в причинно- следствена връзка, т.е. дали неуспехът на МЕП в епилептичната хирургия се дължи на специфични за патологията фактори или на преимуществено младата възраст на пациентите, асоциирана с тази патология.

Категоричен отговор на този въпрос не съществува и в литературата. Neuloh et al. (2010) наблюдават успеваемост на МЕП мониторирането от 86% в тяхната серия от 100 случая на епилептична хирургия. Тяхната серия обаче, за разлика от нашата, включва освен 42 случая на ФКД, но също така и нискостепенни глиоми, каверноми и глиози с различна етиология [139]. Авторите отбелязват, че това ниво на успеваемост е значително по-ниско в сравнение с опита им при друга патология (онкологична и съдова), но единственият фактор, който отчитат като значимо влияещ върху осъществимостта е възрастта – под 7 години. Според тях нито вида на патологичния процес, нито ангажирането от него на първичната моторна кора оказват влияние върху получаването на надеждни МЕП.

От малко по-различна перспектива разглеждат въпроса Wai Hoe Ng et al. (2009) [144]. Те анализират резултатите от 15 оперативни случая на интраоперативно корово картиране с МЕП при деца на възраст от 2 до 18 години по отношение на зависимостта на прага на стимулация от възрастта и хистологичната диагноза. В проучването, подобно на нашето, са включени предимно случаи на ФКД (9 от 15 пациента). Авторите не съобщават за неуспехи при получаване на МЕП, като от статията не става ясно дали имат такива или ретроспективно са анализирани само случаите с успешно получени МЕП. Те обаче откриват силна, обратна, статистически значима връзка между прага на моторна стимулация и възрастта. Интересното в това проучване е, че е налице тенденция, макар и недостигаща статистическа достоверност (0,067), към по-високи прагове на стимулация при пациентите с ФКД и туберозна склероза, независимо от възрастта. Известена слабост на това проучване е използването на константно-волтажна стимулация, поради което праговете са докладвани във волтове вместо милиампери. Максималният опитан стимулационен интензитет е 100 V анодна стимулация, което при обичайния импеданс на мозъчната тъкан и стимулационната електрическа верига, може да съответства на стойности от 20 до 50 мА. Горната част на този диапазон значително надвишава обичайните стойности използвани за корова стимулация в нашето проучване и в литературата

и може от своя страна да е свързано с голямо провеждане на стимулацията в дълбочина.

Картирането на ЦБ с помощта на ССЕП бе успешно във всичките 14 случая (100%) в групата, при които методът бе приложен. За сравнение успеваемостта му във всички останали интервенции серията беше 92%, но разликата е статистически недостоверна (p=0,568). Тази модалност не показа зависимост от възрастта и нейното осъществяване бе особено важно в случаите на неуспешно приложение на МЕП.

В групата на епилептичната хирургия се наблюдаваха 3 преходни моторни дефицита (при изписването), които впоследствие претърпяха обратно развитие. Липсата на траен двигателен дефицит в групата прави безсмислено сравнението на пациентите с успешно и неуспешно МЕП картиране по отношение на функционалния изход. Neuloh et al. (2010) обаче откриват разлика между наличието на нов моторен дефицит и възможността за успешно осъществяване на МЕП – 17 % при успешни и 43 % при неуспешни МЕП. По този начин те доказват полезността на методиката в предотвратяването на неврологичен дефицит.

В една скорошна наша статия (Minkin et al., 2021) анализираме резултатите от хирургично лечение на ФКД в условия на „будна краниотомия“ [130]. Сравнени бяха 14 случая на БК с две контролни групи – на 16 случая с ИОМ под обща анестезия и 65 интервенции под обща анестезия без мониториране. Шестнадесетте случая в групата с ИОМ представляват случаите с ФКД в настоящия труд, т.е. 80 % от групата на епилептичната хирургия е сравнена с 2 контролни групи от приблизително същия период (табл. 25).

Таблица 25. Резултати от междугруповите сравнения на пациенти с ФКД (Minkin et al, 2021 [130])

	Групи			Статистическа достоверност междугруповите сравнения		
	I (будна краниотомия)	II (ИОМ под обща анестезия)	III (обща анестзия, без картиране)	I vs II	I vs III	II vs III
Възраст (средна)	27.43, SD=9.53	17.68, SD=11.41	18.20, SD=12.59	p=0.018	p=0.012	p=0.88
Страна на интервенцията	ляво– 12 (85.71%), дясно – 2 (14.29%)	ляво – 6 (37.5%), дясно - 10 (62.5%)	ляво – 26 (40%), дясно - 39 (60%)	p=0.011	p=0.003	p=1.00
Функционален ЯМР	10/ 14 (71%)	9/ 16 (56%)	0/ 65 (0%)	p=0.47	p<0.001	p<0.001
СЕЕГ	12/ 14 (85.71)	10/ 16 (62.5%)	25/ 65 (38.46%)	p=0.23	p=0.002	p=0.098
Преходен постоперативен неврологичен дефицит	3 /14 (21.43%)	3/ 16 (18.75%)	0/ 65 (0%)	p=1.00	p=0.005	p=0.007
Изход по отношение на епилепсията (Engel class)	1.43, SD=0.76	1.63, SD=1.09	1.69, SD=1.03	p=0.76	p=0.47	p=0.78

Фокусът на статията е поставен върху ползата и мястото на БК при хирургичното лечение на ФКД, но посочените сравнения са валидни и от гледната точка на всяка една от групите. Те, разбира се, са нерандомизирани и са продукт на съзнателна селекция на методите за картиране в зависимост от доминантността на лезията, функционалната натовареност на зоната (моторна, речева, др.), възрастта на пациента и др. Основната прилика, която обединява група I и II е, че практически всички случаи в тях са с ФКД във или в непосредствена близост с функционално важни зони, за разлика от случаите в група III. Иначе казано, независимо от явните различия между групите по отношение на риска от неврологичен дефицит, резултатите за функционалния изход (без траен неврологичен дефицит) и контролът на епилептичните пристъпи са практически еднакви. Преходно неврологично влошаване, но с пълно обратно развитие, е документирано в по 3 случая от група I и II, което е потвърждение, че картиращите методи дават възможност да се достигне безопасно до „пределите“ на определена функция, което пък е предпоставка за по-добър контрол на пристъпите.

6.5.4. ИОМ при други супратенториални патологични процеси

Патологичните процеси непопадащи в трите големи нозологични групи наброяваха 15 случая, включвайки разнообразна патология: 5 случая (33%) – глионевронални тумори (4 ганглиоглиома и 1 ДНЕТ); 4 случая (26%) – кавернозни ангиоми; по 2 случая (13%) на пилоцитни астроцитоми и менингиоми, и по един случай (6,5%) на мозъчен абсцес и артерио- венозна малоформация. Изброените нозологични единици включват относително малко на брой пациенти, за да бъдат самостоятелно разглеждани и сравнявани статистически, както с големите нозологични групи, така и помежду им. Освен това, цялата група е толкова хетерогенна (интрааксиални и екстрааксиални тумори, съдови малформации, мозъчен абсцес), че не е логично да бъде сравнявана с дискутираните по-горе групи – ИГ, ММ, хирургия на епилепсията. Въпреки това, следните по-чести и интересни нозологични подгрупи ще бъдат разгледани в последващото изложение: глионевронални тумори, съдова неврохирургия, екстрааксиални тумори.

6.5.4.1. Глионевронални тумори

Глионевроналните тумори (ГНТ) бяха най-многобройни – 5 случая. Те са обичайно доброкачествени, с ограничен растежен потенциал, епилептогенни лезии и тяхното отстраняване е свързано с висок процент на свобода от пристъпи (над 70 %) [167]. Най-често индикациите за оперативното им лечение са епилептологични – контрол над лекарствено- резистентна епилепсия. В редица случаи обаче, те влизат в диференциалната диагноза на други тумори, особено тези характерни за подрастващите и младите възрастни – нискостепенни глиоми, пилоцитни астроцитоми, др [10].

Всички случаи на глионевронални тумори в серията са екстратемпорални, въпреки че по литературни данни 50- 80 % от тези лезии се срещат в темпоралния дял [10, 42]. Това разминаване вероятно се обяснява с факта, че при темпорални лезии рядко се налага използването на ИОМ, а случаите в настоящата серия са селекционирани по употребата му. Предвид това, че тези тумори са относително

редки (<1% от мозъчните неоплазми) и само 20- 50% от тях са екстратемпорални би следвало да очакваме честотата на последните да е около 0,2- 0,5% от интрааксиалните тумори [42]. Отнесено към броя на туморите в нашата серия, този относителен дял би означавал да имаме най-много 1 пациент с глионевронален тумор. Това прави наблюдаваната честота (5 случая) много по-висока от теоретично изчислената, т.е. тези лезии са били относително често подложени на ИОМ. Обяснението на това е комплексно. На първо място клиниката по неврохирургия, УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ е референтен център за изследване и оперативно лечение на лекарствено- резистентна епилепсия, което вероятно води до концентрация на подобни случаи. Друга възможна причина е възрастта, в която се проявяват и интервенират тези тумори. Според Dudley et al. (2015), повече от 60 % от ганглиоглиомите (най-честите ГНТ) се откриват във възрастта под 10 години [42], в която възрастова група е невъзможно използването на друг вид функционално картиране – будна краниотомия. Това обаче не е съвсем валидно за настоящата серия, тъй като само 2 от случаите на ГНТ бяха във възрастта под 18 години – на 4 и 15 годишна възраст.

В литературата липсват съобщения оценяващи ползата от ИОМ в частния случай на ГНТ. Те обичайно се разглеждат в контекста на хирургия на епилепсията, като са част от по-хетерогенни серии [139]. Според нашия опит с ИОМ при ГНТ, ползите от картирането и мониторирането при тези лезии се доближават до тези при останалите тумори – постигане на максимално възможна безопасна резекция на лезията. В някои случаи обаче ГНТ могат да бъдат асоциирани с фокални кортикални дисплазии, което да налага осъществяването на кортектомия надвишаваща обхвата на видимата лезия, доближавайки ги до целите на епилептичната хирургия, разглеждана по-горе [120].

6.5.4.2. ИОМ в съдовата неврохирургия

Съдовата неврохирургия е една от първите области, където ИОМ под ОА е предложено като метод, целящ намаляване на хирургичния морбидитет. Използването на скалпови ЕЕГ и ССЕП набира популярност в аневризмалната

хирургия през 80-те години на 20-ти век [93, 125, 133, 189]. Тези модалности добре отразяват интегритета на мозъчната кора и респективно на големите интракраниални артерии, но показват редица ограничения при предсказването и избягването на малки подкорови исхемии, дължащи се обичайно на оклузия на перфоранти [76, 142]. След въвеждането си, през средата на 90-те години, МЕП бързо навлизат като надежден метод за мониториране на моторната функция, преодолявайки част от ограниченията на ССЕП и ЕЕГ [142, 209]. Макар и по-ограничено, но ИОМ е предложено и при ексцизията на артерио-венозни малформации АВМ [59, 89, 110]

В настоящата серия липсват случаи на приложение на ИОМ в аневризмалната хирургия и е налице само един случай на АВМ, въпреки че в началните години на проучването аневризмалната неврохирургия имаше значителен дял в хирургичната активност на клиниката. Основната причина за това е нежелание от страна на оператора да се прилага ИОМ в отделните случаи. То, от своя страна, вероятно се дължи на притеснения свързани с методиката ИОМ при тази конкретна индикация. Получаването на МЕП и ССЕП изисква приложението на тотална интравенозна анестезия, избягване на миорелаксация и може да предизвиква движения на главата и тялото. Въпреки че тези феномени не са специфични за аневризмалната хирургия, а и практически всички оператори имат опит с тях от ИОМ при други индикации, те явно са особено притеснителни и водят до отказ от използването методиката. Едно специфично различие при аневризмалната хирургия е, че ЦО обичайно не е хирургично експонирана при стандартната птерионална краниотомия и добиването на МЕП със стрип електрод изисква плъзгането му на няколко сантиметра под дурата, отвъд границите на костния достъп. Това, особено в условията на прясна субарахноидална хеморагия и едемен мозък крие по-голям риск от мозъчни контузии и разкъсване на мостови вени [142, 209]. Понастоящем, над 95 % от руптурираните и неруптурирали аневризми в клиниката по неврохирургия, УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ се третират ендоваскуларно и е малко вероятно техниката да бъде широко въведена в аневризмалната хирургия .

По отношение на АВМ, приложението на ИОМ само при един пациент в серията, отново е проява на недостатъчно използване на методиката. Независимо от факта, че броят на оперираните АВМ силно намалява, поради наличието на алтернативни методи на лечение (ендоваскуларна емболизация, стереотактична радиохирургия), неврохирургията запазва известна роля при лечението на тази патология, а ИОМ е предпоставка за по-добър функционален изход [115, 143].

Най-честата съдова лезия, която бе обект на оперативно лечение с ИОМ в настоящия труд беше кавернозният ангиом – 4 случая. Три от тях бяха на пациенти с лекарствено- резистентна епилепсия, докато четвъртият бе с единичен епилептичен пристъп и преходна монопареза за горен крайник в резултат на асоцииран хематом.

Кавернозните ангиоми, макар и класификационно да попадат в групата на мозъчните съдови малформации, от хирургична гледна точка се доближават повече до туморната и епилептичната хирургия [26, 105, 172]. Тоталното отстраняване на кавернома, заедно с функционално безопасна резекция на перилезионната хемосидеринова глиоза е обичайно препоръчвания терапевтичен подход, особено при пациенти проявяващи се с лекарствено- резистентна епилепсия [172]. Обемът на резекция на последната остава дискутабилен, но наличието на епилепсия, както и корова локализация на глиозата са свързани с по-лош контрол на пристъпите и съответно налагат от по-широката ѝ резекция – отвъд границите на кавернома [20, 218].

Четирите случая на каверноми в серията ни са особено интересни от гледна точка на обективизация на ползата от ИОМ в този вид хирургия. Всички лезии бяха разположени в прецентралната гънка, а повечето (75 %) бяха оперирани с водеща индикация лекарствено- резистентна епилепсия. Коровото картиране на М-I позволи откриване на безопасно място за инцизия и отстраняване на самия каверном. Нещо повече, във всички случаи беше възможно отстраняването на няколко милиметра глиотичен кортекс около лезията в съответствие с резултатите от прецизното корово и подкорово картиране. В три от случаите бяха резецирани области от М-I съответстващи на трункусната мускулатура, а в

четвъртия – част съответстваща за контралетаралната лицева мускулатура, като обичайно се достигаха подкорови прагове за крайниците около и под 3 mA, при запазване на съответните корови МЕП (раздел „5.5.4. Резултати от ИОМ при други патологични процеси“, табл. 23). Следвайки тази стратегия не отчетохме постоперативно двигателно влошаване при никой от случаите. Трима (75%) от пациентите бяха свободни от пристъпи следоперативно, докато четвъртият (26 г. жена) бе без промяна. Впоследствие при пациентката бе установен темпорален произход на пристъпите, т.е. каверномът се оказа несвързан с тях.

В литературата използването на ИОМ при кавернозни ангиоми е относително рядко докладвано. Описват се предимно единични случаи или малки серии (до 6 случая) с използването на картиране и мониториране при БК [11, 153, 162]. В условията на ОА, Neuloh et al. (2010) съобщават за употребата на ИОМ в малък брой случаи (неуточнен) на каверноми в серията си с интервенции при пациенти с лекарствено- резистентна епилепсия [139]. Повечето от посочените проучвания, подобно на нашите наблюдения, откриват основната полза от ИОМ в максимизиране на безопасната резекция на перилезионната хемосидеринова глиоза, а не толкова на самия кавернозен ангиом.

6.5.4.3. Екстрааксиални мозъчни тумори

Само в два оперативни случая се касаеше за екстрааксиален патологичен процес – менингиом. Това силно контрастира с епидемиологията на тези тумори – според повечето проучвания те са поне толкова чести, колкото глиобластомите [33, 57]. Това вероятно се дължи на разбирането, че менингиомите са основно доброкачествени екстрааксиални тумори и могат да бъдат безопасно дисецирани от околната мозъчна кора. Alvernia et al. (2012) обаче докладват, че в близо 20 % (19 от 100 случая) от супратенториалните менингиоми, радикалната ексцизия на тумора изисква субпиалната му резекция в отделни участъци, което е свързано с корови контузии [16]. Когато се касае за функционално важни корови зони, като например ЦО, някои автори препоръчват постигането на някаква форма на функционално- онкологичен компромис, т.е. оставянето на малък туморен

остатък, който не може да бъде безопасно отделен от функционален кортекс [152].

Ostrý et al. (2012) докладват най-голямата серия (42 случая) от менингиоми в роландовата област, оперирани с помощта на кортикално картиране с МЕП в условията на ОА [152]. Авторите заключват, че кортикалното картиране с МЕП е особено полезно в случаите със загуба на екстрапиален план за дисекция. Тогава правилното идентифициране на М-I е важно за запазване на моторната функция на цената на малък туморен остатък. От друга страна, идентифицирането на интактна първична моторна кора (с добър план за дисекция) прави възможна радикалната ексцизия на тумори извън нея, дори и на цената на субпиална резекция на тумора.

Подобни са нашите наблюдения от двата случая на ИОМ при менингиоми. При единия от тях (конвекситетен) беше налице туморна инвазия отвъд пиата на прецентралната гънка, което наложи оставянето на тънък туморен плащ в този участък. При другия (парасагителен менингиом) се установи добър пиален план към интактната М-I и инвазия на пиата на допълнителното моторно поле. Това позволи радикална резекция на интрадуралния тумор с коагулация на дуралните инсерции (Simpson 2 ст).

Интересното и при двата случая е, че ИОМ не беше част от плана за оперативно лечение, а бе включено, по молба на оператора, в хода на резекцията. Това демонстрира някои важни предимства на методиката – адаптивност и бързина на включване, дори в случаи, при които приложението ѝ не е било планирано. Обичайно, преминаването от инхалаторна към тотална интравенозна анестезия, както и отминаването на действието на повечето миорелаксанти отнема 20- 30 мин. През това време се поставят съответните мускулни, референтни и заземяващи иглени електроди. Тези действия не налагат спиране на хирургията, като тя може да бъде продължена във функционално безопасна зона до създаване на благоприятни условия за корово картиране.

7. Обобщение и изводи

1. По отношение на индикациите, осъществимостта и факторите, от които зависят техниките за ИОМ под обща анестезия:
   1.1. ИОМ под обща анестезия в настоящия труд е използвано предимно при недоминантна локализация (65%) на патологичния процес и при интервенции поставящи под риск първичната моторна кора и пирамидния път.
   1.2. Картирането на ЦБ с помощта на ССЕП беше успешно при 93,7% от случаите, в които беше приложен методът, при липса на фалшиво локализационни резултати. Единственият фактор, който бе статистически достоверно, асоцииран с неуспех беше ангажиране от патологичен процес на постцентралната гънка.
   1.3. Картирането на първичната моторна кора с помощта на МЕП беше успешно в 94,6 % (140 от 148) от случаите. Основната причина за липса на корови МЕП беше ранната детска възраст – половината (4 случая) от неуспехите бяха при деца под 5 годишна възраст. Ранната детска възраст бе асоциирана и с по-висок праг на корова стимулация.
2. Основният проследяван параметър на фунцкионалния изход (мускулна сила в най-засегнатите крайници) показа типична и статистически достоверна динамика. Тя се изразява в бързопреходно влошаване в ранните моменти на наблюдение – „ден 1“ и „ден 4“ след операцията, последвано от подобрение до над предоперативните стойности в следващите моменти на наблюдение. Трайно моторно влошаване бе отчетено само в 4 случая.
3. По отношение на връзката между резултатите от използваните ИОМ модалности и функционалния изход:
   3.1. Устави се корелация между достигането на нисък подкоров праг на МЕП и риска от моторно влошаване, като праг ≤4 мА беше наличен при 75 % от трайните моторни влошавания. Използването на критерия „≤4 mA“

демонстрира 75% чувствителност и 79% специфичност за предсказване необратим нов двигателен дефицит.

3.2. Продължителното мониториране на МЕП (крайно намаление на амплитудата до 50% от изходната) демонстрира отлична способност да предвиди липсата на трайно моторно влошаване 98,5%, като двата фалшиво отрицателни случая (1,5%) бяха свързани с постоперативна исхемия или хематом в ПП. Намалението на МЕП с повече от 50%, използвано като диагностичен критерий успя да предвиди едва половината трайните постоперативни влошавания в серията.

3.3. Резултатите от ИОМ демонстрираха висока диагностична стойност по отношение на постоперативния синдром на допълнителното моторно поле при оперативни интервенции на медиалния премоторен челен дял. Използването на комбинацията от критерии - запазване на над 50 % от началната амплитуда на корови МЕП, подкоров праг от >4 mA и негативен по отношение на хематом постоперативен КТ, при случай на значима постоперативна хемипареза потвърди диагнозата синдром на ДМП във всичките 7 случая от серията, в които бе наблюдаван и отхвърли наличието на истинска пареза от увреждане на първичната моторна кора.

4. Единственото специфично свързано с ИОМ усложнение в серията бе провокирането на интраоперативни епилептични пристъпи Честотата им от 10,8%, надвишава докладваните в литературата стойности. Вероятната причина за това е неадекватно дълбоката анестезия с използване на инхлаторен анестетик в част от случаите и следващия от това по-висок интензитет на тока при картиране.

5. По отношение на приложението на ИОМ в различните нозологични групи:

5.1. Най-честата индикация за ИОМ в серията бяха инфилтративните глиални тумори. При недоминантните и отдалечени от перисилвиевата област доминантни тумори, ИОМ под ОА има редица предимства и е предпочитан метод в клиниката в подобни случаи.

5.2. Мозъчните метастази в серията са втората по честота група, но наброяват едва 1/3 от случаите на инфилтративни глиоми. Относително ниският им брой в серията, както и много по-високата честота на изцяло централно разположени метастази, в сравнение с глиомите, свидетелстват за по-рядкото използване на ИОМ при тях. Въпреки схващането, че ММ са експанзивни, добре ограничени лезии, резекцията им в условия на ИОМ може да предложи предимства по отношение на безопасността и радикалността на хирургията.

5.3. В групата „хирургия на епилепсията“ ИОМ предложи адекватна възможност за функционално водена резекция на епилептогенната зона в редица случаи, в които е невъзможно приложението на БК – детска възраст, некооперативност, др.

8. Приноси

1. Въведено е рутинното използване на модалностите за ИОМ под обща анестезия: ССЕП-ФО, корово и подкорово картиране, както и продължително мониториране с МЕП.
2. За първи път в страната са приложени корови и подкорови МЕП в условията на ОА.
3. Осъществено е за първи път в България задълбочено проучване на осъществимостта и успеваемостта на ИОМ модалностите под ОА, както и на факторите, от които зависят.
4. Осъществен е анализ на резултатите на ИОМ при различни патологични процеси и специфичните фактори и ползи свързани с тях.
5. Анализирани са връзките на резултатите от ИОМ и постоперативния функционален изход, както и възможността той да бъде предсказан и модифициран.

9. Библиография

1. Габровски, К., Каразапрянов, П., Минкин, К., *Картиране на централната бразда с помощта на сомато- сензорни евокирани потенциали - нашият опит при 64 интервенции.* Българска неврохирургия, 2021. **26**(1-2): p. 24-29.

2. Габровски, К., Минкин, К., Маринов, М., Бусарски, А., Фердинандов, Д., Каракостов, В., Бусарски, В. *Локализиране на централната бразда с помощта на соматосензорни евокирани потенциали – опит при 21 пациента*. *XX Национален Конгрес по Неврохирургия*. 2011. Правец.

3. Габровски, К., Минкин, К., Танова, Р., Маринов, М., Романски, К. *Картиране на пирамидния път при глиоми с помощта на монополярна електрическа стимулация - колко близо сме всъщност? XXI Национална конференция по неврохирургия*. 2012. Златни Пясъци.

4. Габровски, Н., Бинев, К., Рупчанска, М., Поптодоров, Г., Кръстев, Е., Кондов, С., Лалева, М., Габровски, С. *Будна краниотомия при болни с глиални тумори*. *Национална конференция по неврохирургия*. 2006. Плевен.

5. Джендов, С., Нучев, Л., Димитрова, Н., Бусарски, А., Герганов, В., Бусарски, В. *Будна краниотомия при тумори във функционално важни зони*. *Национална конференция по неврохирургия*. 2005. Варна.

6. Милев, М., Спириев, Т., Лалева, Л., Стоянов, С., Гергелчев, Н., Младенов, Н., Цеков, Х., Наков, В., *Техники за интраоперативна електрофизиологична идентификация и директна стимулация на първичната моторна кора при интервенции под обща анестезия.* Българска неврохирургия, 2020. **25**(1-2): p. 1-6.

7. Минкин, К., Нучев, Л., Танова, Р., Джендов, С., Найденов, Е., Бусарски, А., Попов, Р., Сурчев, Ж., Цеков, Х., Каракостов, В., Маринов, М., *"Будна краниотомия" и директна електрическа корова стимулация с цел картиране на говорни зони при пациенти с епилепсия.* Българска неврохирургия, 2008. **12**(1-3): p. 18-21.

8. Танова, Р., *Особености на анестезията, прилагана за осъществяване на будни краниотомии при пациенти с лезии във функционално важни мозъчни зони* 2014, Медицински университет - София: София.

9. Aiba, T.,Seki, Y., *Intraoperative identification of the central sulcus: a practical method.* Acta Neurochir Suppl (Wien), 1988. **42**: p. 22-6.

10. Ajithkumar, T., Imbulgoda, N., Rees, E., Harris, F., Horan, G., Burke, A., Jefferies, S., Price, S., Cross, J., Allinson, K., *Uncommon low-grade brain tumors.* Neuro Oncol, 2019. **21**(2): p. 151-166.

11. Albuquerque, L.A.F., Pessoa, F.C., Diógenes, G.S., Borges, F.S., Araújo Filho, S.C., *Awake craniotomy for a cavernous angioma in the Broca's area.* Neurosurg Focus, 2018. **45**(VideoSuppl2): p. V4.

12. Allen, A., Starr, A., Nudleman, K., *Assessment of sensory function in the operating room utilizing cerebral evoked potentials: a study of fifty-six surgically anesthetized patients.* Clin Neurosurg, 1981. **28**: p. 457-81.

13. Allison, T., *Localization of sensorimotor cortex in neurosurgery by recording of somatosensory evoked potentials.* Yale J Biol Med, 1987. **60**(2): p. 143-50.

14. Allison, T., *Scalp and cortical recordings of initial somatosensory cortex activity to median nerve stimulation in man.* Ann N Y Acad Sci, 1982. **388**: p. 671-8.

15. Allison, T., McCarthy, G., Wood, C.C., Darcey, T.M., Spencer, D.D., Williamson, P.D., *Human cortical potentials evoked by stimulation of the median nerve. I. Cytoarchitectonic areas generating short-latency activity.* J Neurophysiol, 1989. **62**(3): p. 694-710.

16. Alvernia, J.E., Dang, N.D., Sindou, M.P., *Convexity meningiomas: study of recurrence factors with special emphasis on the cleavage plane in a series of 100 consecutive patients.* J Neurosurg, 2011. **115**(3): p. 491-8.

17. Amassian, V.E.,Cracco, R.Q., *Human cerebral cortical responses to contralateral transcranial stimulation.* Neurosurgery, 1987. **20**(1): p. 148-55.

18. Axer, H., Stegelmeyer, J., Graf von Keyserlingk, D., *Comparison of tissue impedance measurements with nerve fiber architecture in human telencephalon: value in identification of intact subcortical structures.* J Neurosurg, 1999. **90**(5): p. 902-9.

19. Babu, K.S.,Chandy, M.J., *Reliability of somatosensory evoked potentials in intraoperative localization of the central sulcus in patients with perirolandic mass lesions.* Br J Neurosurg, 1997. **11**(5): p. 411-7.

20. Baumann, C.R., Schuknecht, B., Lo Russo, G., Cossu, M., Citterio, A., Andermann, F., Siegel, A.M., *Seizure outcome after resection of cavernous malformations is better when surrounding hemosiderin-stained brain also is removed.* Epilepsia, 2006. **47**(3): p. 563-6.

21. Baumert, B.G., Rutten, I., Dehing-Oberije, C., Twijnstra, A., Dirx, M.J., Debougnoux-Huppertz, R.M., Lambin, P., Kubat, B., *A pathology-based substrate for target definition in radiosurgery of brain metastases.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. **66**(1): p. 187-94.

22. Bennett, M.V., *Electrical impedance of brain surfaces.* Brain Res, 1969. **15**(2): p. 584-90.

23. Berger, M.S., Cohen, W.A., Ojemann, G.A., *Correlation of motor cortex brain mapping data with magnetic resonance imaging.* J Neurosurg, 1990. **72**(3): p. 383-7.

24. Berger, M.S., Kincaid, J., Ojemann, G.A., Lettich, E., *Brain mapping techniques to maximize resection, safety, and seizure control in children with brain tumors.* Neurosurgery, 1989. **25**(5): p. 786-92.

25. Berger, M.S., Ojemann, G.A., Lettich, E., *Neurophysiological monitoring during astrocytoma surgery.* Neurosurg Clin N Am, 1990. **1**(1): p. 65-80.

26. Bertalanffy, H., Kühn, G., Scheremet, R., Seeger, W., *Indications for surgery and prognosis in patients with cerebral cavernous angiomas.* Neurol Med Chir (Tokyo), 1992. **32**(9): p. 659-66.

27. Bertani, G., Fava, E., Casaceli, G., Carrabba, G., Casarotti, A., Papagno, C., Castellano, A., Falini, A., Gaini, S.M., Bello, L., *Intraoperative mapping and monitoring of brain functions for the resection of low-grade gliomas: technical considerations.* Neurosurg Focus, 2009. **27**(4): p. E4.

28. Bertrand, G., *Spinal efferent pathways from the supplementary motor area.* Brain, 1956. **79**(3): p. 461-73.

29. Branston, N.M., Symon, L., Crockard, H.A., Pasztor, E., *Relationship between the cortical evoked potential and local cortical blood flow following acute middle cerebral artery occlusion in the baboon.* Exp Neurol, 1974. **45**(2): p. 195-208.

30. Brisman, J.L., Song, J.K., Newell, D.W., *Cerebral aneurysms.* N Engl J Med, 2006. **355**(9): p. 928-39.

31. Campero, A., Ajler, P., Martins, C., Emmerich, J., de Alencastro, L.F., Rhoton, A., Jr., *Usefulness of the contralateral Omega sign for the topographic location of lesions in and around the central sulcus.* Surg Neurol Int, 2011. **2**: p. 164.

32. Cedzich, C., Taniguchi, M., Schafer, S., Schramm, J., *Somatosensory evoked potential phase reversal and direct motor cortex stimulation during surgery in and around the central region.* Neurosurgery, 1996. **38**(5): p. 962-70.

33. Chebil, C., Boumediene, F., Cicero, C.E., Rascunà, C., Di Prima, A., Torrisi, A.A.M., Ippolito, A., Sciacca, S., Zappia, M., Preux, P.M., Ferrante, M., Nicoletti, A., *Epidemiology of Primary Brain Tumors in the Province of Catania during the 2003-2016 Period.* Neuroepidemiology, 2021. **55**(6): p. 473-483.

34. Connor, S.E., Gunny, R., Hampton, T., O'Gorman, R., *Magnetic resonance image registration and subtraction in the assessment of minor changes in low grade glioma volume.* Eur Radiol, 2004. **14**(11): p. 2061-6.

35. Cushing, H., *A note upon the Faradic stimulation of central gyrus in conscious patients.* Brain, 1909. **32**: p. 42-53.

36. D'Andrea, G., Angelini, A., Romano, A., Di Lauro, A., Sessa, G., Bozzao, A., Ferrante, L., *Intraoperative DTI and brain mapping for surgery of neoplasm of the motor cortex and the corticospinal tract: our protocol and series in BrainSUITE.* Neurosurg Rev, 2012. **35**(3): p. 401-12; discussion 412.

37. Day, B.L., Rothwell, J.C., Thompson, P.D., Dick, J.P., Cowan, J.M., Berardelli, A., Marsden, C.D., *Motor cortex stimulation in intact man. 2. Multiple descending volleys.* Brain, 1987. **110 (Pt 5)**: p. 1191-209.

38. De Witt Hamer, P.C., Robles, S.G., Zwinderman, A.H., Duffau, H., Berger, M.S., *Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: a meta-analysis.* J Clin Oncol, 2012. **30**(20): p. 2559-65.

39. Dea, N., Borduas, M., Kenny, B., Fortin, D., Mathieu, D., *Safety and efficacy of Gamma Knife surgery for brain metastases in eloquent locations.* J Neurosurg, 2010. **113 Suppl**: p. 79-83.

40. Desmedt, J.E.,Cheron, G., *Somatosensory evoked potentials in man: subcortical and cortical components and their neural basis.* Ann N Y Acad Sci, 1982. **388**: p. 388-411.

41. Donoghue, M.J.,Sanes, J.R., *All muscles are not created equal.* Trends Genet, 1994. **10**(11): p. 396-401.

42. Dudley, R.W., Torok, M.R., Gallegos, D.R., Mulcahy-Levy, J.M., Hoffman, L.M., Liu, A.K., Handler, M.H., Hankinson, T.C., *Pediatric low-grade ganglioglioma: epidemiology, treatments, and outcome analysis on 348 children from the surveillance, epidemiology, and end results database.* Neurosurgery, 2015. **76**(3): p. 313-9; discussion 319; quiz 319-20.

43. Duffau, H., *Long-term outcomes after supratotal resection of diffuse low-grade gliomas: a consecutive series with 11-year follow-up.* Acta Neurochir (Wien), 2016. **158**(1): p. 51-8.

44. Duffau, H., *A personal consecutive series of surgically treated 51 cases of insular WHO Grade II glioma: advances and limitations.* J Neurosurg, 2009. **110**(4): p. 696-708.

45. Duffau, H., *Recovery from complete hemiplegia following resection of a retrocentral metastasis: the prognostic value of intraoperative cortical stimulation.* J Neurosurg, 2001. **95**(6): p. 1050-2.

46. Duffau, H., Lopes, M., Arthuis, F., Bitar, A., Sichez, J.P., Van Effenterre, R., Capelle, L., *Contribution of intraoperative electrical stimulations in surgery of low grade gliomas: a comparative study between two series without (1985-96) and with (1996-2003) functional mapping in the same institution.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2005. **76**(6): p. 845-51.

47. Duffau, H.,Mandonnet, E., *The "onco-functional balance" in surgery for diffuse low-grade glioma: integrating the extent of resection with quality of life.* Acta Neurochirurgica, 2013. **155**(6): p. 951-957.

48. Ebeling, U.,Reulen, H.J., *Subcortical topography and proportions of the pyramidal tract.* Acta Neurochir (Wien), 1992. **118**(3-4): p. 164-71.

49. Ebeling, U., Schmid, U.D., Ying, H., Reulen, H.J., *Safe surgery of lesions near the motor cortex using intra-operative mapping techniques: a report on 50 patients.* Acta Neurochir (Wien), 1992. **119**(1-4): p. 23-8.

50. Ehrenfeld, W.K., Larson, C.P., Jr., Fourcade, H.E., Wylie, E.J., *Hypocarbic anesthesia during carotid endarterectomy.* Surg Forum, 1970. **21**: p. 420-3.

51. Englander, R.N., Netsky, M.G., Adelman, L.S., *Location of human pyramidal tract in the internal capsule: anatomic evidence.* Neurology, 1975. **25**(9): p. 823-6.

52. Firsching, R., Klug, N., Borner, U., Sanker, P., *Lesions of the sensorimotor region: somatosensory evoked potentials and ultrasound guided surgery.* Acta Neurochir (Wien), 1992. **118**(3-4): p. 87-90.

53. Fitzmaurice, C., Abate, D., Abbasi, N., Abbastabar, H., Abd-Allah, F., Abdel-Rahman, O., Abdelalim, A., Abdoli, A., Abdollahpour, I., Abdulle, A.S.M., Abebe, N.D., Abraha, H.N., Abu-Raddad, L.J., Abualhasan, A., Adedeji, I.A., Advani, S.M., Afarideh, M., Afshari, M., Aghaali, M., Agius, D., et al., *Global, Regional, and National Cancer Incidence,*

Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. JAMA Oncol, 2019. **5**(12): p. 1749-1768.

54. Frank, K.,Fuortes, M.G., *Stimulation of spinal motoneurones with intracellular electrodes.* J Physiol, 1956. **134**(2): p. 451-70.

55. Frigeri, T., Paglioli, E., de Oliveira, E., Rhoton, A.L., Jr., *Microsurgical anatomy of the central lobe.* J Neurosurg, 2015. **122**(3): p. 483-98.

56. Fritsch, G.,Hitzig, E., *Über die elektrische Erregbarkeit des Grosshirns.* Arch Anat Physiol (Wiss Med), 1870. **37**: p. 300–332.

57. Fuentes-Raspall, R., Solans, M., Roca-Barceló, A., Vilardell, L., Puigdemont, M., Del Barco, S., Comas, R., García-Velasco, A., Astudillo, A., Carmona-Garcia, M.C., Marcos-Gragera, R., *Descriptive epidemiology of primary malignant and non-malignant central nervous tumors in Spain: Results from the Girona Cancer Registry (1994-2013).* Cancer Epidemiol, 2017. **50**(Pt A): p. 1-8.

58. Fujiki, M., Furukawa, Y., Kamida, T., Anan, M., Inoue, R., Abe, T., Kobayashi, H., *Intraoperative corticomuscular motor evoked potentials for evaluation of motor function: a comparison with corticospinal D and I waves.* J Neurosurg, 2006. **104**(1): p. 85-92.

59. Gabarros, A., Young, W.L., McDermott, M.W., Lawton, M.T., *Language and motor mapping during resection of brain arteriovenous malformations: indications, feasibility, and utility.* Neurosurgery, 2011. **68**(3): p. 744-52.

60. Gabrovski, K., Minkin, K., Marinov, M., Bussarsky, A., Ferdinandov, D., Karakostov, V., Bussarsky, V. *Mapping and continuous monitoring of the primary motor cortex and corticospinal pathways with motor evoked potential*. *7th Black Sea Neurosurgical Congress*. 2011. Pravetz.

61. Gallentine, W.B.,Mikati, M.A., *Intraoperative electrocorticography and cortical stimulation in children.* J Clin Neurophysiol, 2009. **26**(2): p. 95-108.

62. Gates, M., Alsaidi, M., Kalkanis, S., *Surgical treatment of solitary brain metastases.* Prog Neurol Surg, 2012. **25**: p. 74-81.

63. Gempt, J., Krieg, S.M., Huttinger, S., Buchmann, N., Ryang, Y.M., Shiban, E., Meyer, B., Zimmer, C., Forschler, A., Ringel, F., *Postoperative ischemic changes after glioma resection identified by diffusion-weighted magnetic resonance imaging and their association with intraoperative motor evoked potentials.* J Neurosurg, 2013. **119**(4): p. 829-36.

64. Gerritsen, J.K.W., Arends, L., Klimek, M., Dirven, C.M.F., Vincent, A.J.E., *Impact of intraoperative stimulation mapping on high-grade glioma surgery outcome: a meta-analysis.* Acta Neurochir (Wien), 2019. **161**(1): p. 99-107.

65. Gilmore, R.L., Bass, N.H., Wright, E.A., Greathouse, D., Stanback, K., Norvell, E., *Developmental assessment of spinal cord and cortical evoked potentials after tibial nerve stimulation: effects of age and stature on normative data during childhood.* Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1985. **62**(4): p. 241-51.

66. Goldring, S., *A method for surgical management of focal epilepsy, especially as it relates to children.* J Neurosurg, 1978. **49**(3): p. 344-56.

67. Goldring, S.,Gregorie, E.M., *Surgical management of epilepsy using epidural recordings to localize the seizure focus. Review of 100 cases.* J Neurosurg, 1984. **60**(3): p. 457-66.

68. Gorman, A.L., *Differential patterns of activation of the pyramidal system elicited by surface anodal and cathodal cortical stimulation.* J Neurophysiol, 1966. **29**(4): p. 547-64.

69. Grant, G.A., Farrell, D., Silbergeld, D.L., *Continuous somatosensory evoked potential monitoring during brain tumor resection. Report of four cases and review of the literature.* J Neurosurg, 2002. **97**(3): p. 709-13.

70. Gregorie, E.M.,Goldring, S., *Localization of function in the excision of lesions from the sensorimotor region.* J Neurosurg, 1984. **61**(6): p. 1047-54.

71. Gruenbaum, A.,Sherrington, C., *Observations on physiology of the cerebral cortex of some of the higher apes.* Proc R Soc Lond B Biol Sci, 1903. **72**: p. 152–209.

72. Grundy, B.L., *Intraoperative monitoring of sensory-evoked potentials.* Anesthesiology, 1983. **58**(1): p. 72-87.

73. Grundy, B.L., *Monitoring of sensory evoked potentials during neurosurgical operations: methods and applications.* Neurosurgery, 1982. **11**(4): p. 556-75.

74. Grundy, B.L., Nelson, P.B., Doyle, E., Procopio, P.T., *Intraoperative loss of somatosensory-evoked potentials predicts loss of spinal cord function.* Anesthesiology, 1982. **57**(4): p. 321-2.

75. Guenot, M., Isnard, J., Sindou, M., *Surgical anatomy of the insula.* Adv Tech Stand Neurosurg, 2004. **29**: p. 265-88.

76. Guo, L.,Gelb, A.W., *False negatives, muscle relaxants, and motor-evoked potentials.* J Neurosurg Anesthesiol, 2011. **23**(1): p. 64.

77. Hemmer, L.B., Zeeni, C., Bebawy, J.F., Bendok, B.R., Cotton, M.A., Shah, N.B., Gupta, D.K., Koht, A., *The incidence of unacceptable movement with motor evoked potentials during craniotomy for aneurysm clipping.* World Neurosurg, 2014. **81**(1): p. 99-104.

78. Hendry, S.H.,Jones, E.G., *Sizes and distributions of intrinsic neurons incorporating tritiated GABA in monkey sensory-motor cortex.* J Neurosci, 1981. **1**(4): p. 390-408.

79. Hern, J.E., Landgren, S., Phillips, C.G., Porter, R., *Selective excitation of corticofugal neurones by surface-anodal stimulation of the baboon's motor cortex.* J Physiol, 1962. **161**: p. 73-90.

80. Holland, N.R., *Subcortical strokes from intracranial aneurysm surgery: implications for intraoperative neuromonitoring.* J Clin Neurophysiol, 1998. **15**(5): p. 439-46.

81. Horsley, V.,Schäfer, E.A., *Experimental researches in cerebral physiology: I. On the functions of the marginal convolution.* Proc R Soc Lond B Biol Sci, 1883. **36**: p. 437-442.

82. Hume, A.L.,Cant, B.R., *Conduction time in central somatosensory pathways in man.* Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1978. **45**(3): p. 361-75.

83. Jane, J.A., Yashon, D., DeMyer, W., Bucy, P.C., *The contribution of the precentral gyrus to the pyramidal tract of man.* J Neurosurg, 1967. **26**(2): p. 244-8.

84. Jasper, H., Lende, R., Rasmussen, T., *Evoked potentials from the exposed somato-sensory cortex in man.* J Nerv Ment Dis, 1960. **130**: p. 526-37.

85. Jasper, H.H., *The electroencephalography in neuro-surgery.* Presse Med, 1949. **57**(63): p. 890.

86. Kalkanis, S.N., Kondziolka, D., Gaspar, L.E., Burri, S.H., Asher, A.L., Cobbs, C.S., Ammirati, M., Robinson, P.D., Andrews, D.W., Loeffler, J.S., McDermott, M., Mehta, M.P., Mikkelsen, T., Olson, J.J., Paleologos, N.A., Patchell, R.A., Ryken, T.C., Linskey, M.E., *The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline.* J Neurooncol, 2010. **96**(1): p. 33-43.

87. Kamada, K., Todo, T., Ota, T., Ino, K., Masutani, Y., Aoki, S., Takeuchi, F., Kawai, K., Saito, N., *The motor-evoked potential threshold evaluated by tractography and electrical stimulation.* J Neurosurg, 2009. **111**(4): p. 785-95.

88. Kamp, M.A., Dibue, M., Niemann, L., Reichelt, D.C., Felsberg, J., Steiger, H.J., Szelenyi, A., Rapp, M., Sabel, M., *Proof of principle: supramarginal resection of cerebral metastases in eloquent brain areas.* Acta Neurochir (Wien), 2012. **154**(11): p. 1981-6.

89. Kato, Y., Sano, H., Kanaoka, N., Imai, F., Katada, K., Kanno, T., *Successful resection of arteriovenous malformations in eloquent areas diagnosed by surface anatomy scanning and motor evoked potential.* Neurol Med Chir (Tokyo), 1998. **38 Suppl**: p. 217-21.

90. Katz, B.,Miledi, R., *PROPAGATION OF ELECTRIC ACTIVITY IN MOTOR NERVE TERMINALS.* Proc R Soc Lond B Biol Sci, 1965. **161**: p. 453-82.

91. Keen, W., *Three successful cases of cerebral surgery.* Am J Med Sci, 1888. **96**: p. 452–464.

92. Kellogg, R.G.,Munoz, L.F., *Selective excision of cerebral metastases from the precentral gyrus.* Surg Neurol Int, 2013. **4**: p. 66.

93. Kidooka, M., Nakasu, Y., Watanabe, K., Matsuda, M., Handa, J., *Monitoring of somatosensory-evoked potentials during aneurysm surgery.* Surg Neurol, 1987. **27**(1): p. 69-76.

94. Kim, Y.H., Kim, C.H., Kim, J.S., Lee, S.K., Han, J.H., Kim, C.Y., Chung, C.K., *Risk factor analysis of the development of new neurological deficits following supplementary motor area resection.* J Neurosurg, 2013. **119**(1): p. 7-14.

95. King, R.B.,Schell, G.R., *Cortical localization and monitoring during cerebral operations.* J Neurosurg, 1987. **67**(2): p. 210-9.

96. Kombos, T., *Somatosensory evoked potentials for intraoperative mapping of the sensorimotor cortex*, in *Handbook of Clinical Neurophysiology*, R.N. Marc, Editor. 2008, Elsevier. p. 211-215.

97. Kombos, T., Picht, T., Derdilopoulos, A., Suess, O., *Impact of intraoperative neurophysiological monitoring on surgery of high-grade gliomas.* J Clin Neurophysiol, 2009. **26**(6): p. 422-5.

98. Kombos, T., Suess, O., Ciklatekerlio, O., Brock, M., *Monitoring of intraoperative motor evoked potentials to increase the safety of surgery in and around the motor cortex.* J Neurosurg, 2001. **95**(4): p. 608-14.

99. Kombos, T., Suess, O., Funk, T., Kern, B.C., Brock, M., *Intra-operative mapping of the motor cortex during surgery in and around the motor cortex.* Acta Neurochir (Wien), 2000. **142**(3): p. 263-8.

100. Kombos, T., Suess, O., Kern, B.C., Funk, T., Hoell, T., Kopetsch, O., Brock, M., *Comparison between monopolar and bipolar electrical stimulation of the motor cortex.* Acta Neurochir (Wien), 1999. **141**(12): p. 1295-301.

101. Kombos, T.,Suss, O., *Neurophysiological basis of direct cortical stimulation and applied neuroanatomy of the motor cortex: a review.* Neurosurg Focus, 2009. **27**(4): p. E3.

102. Kombos, T., Suss, O., Vajkoczy, P., *Subcortical mapping and monitoring during insular tumor surgery.* Neurosurg Focus, 2009. **27**(4): p. E5.

103. Krieg, S.M., Shiban, E., Droese, D., Gempt, J., Buchmann, N., Pape, H., Ryang, Y.M., Meyer, B., Ringel, F., *Predictive value and safety of intraoperative neurophysiological monitoring with motor evoked potentials in glioma surgery.* Neurosurgery, 2012. **70**(5): p. 1060-70; discussion 1070-1.

104. Krieger, D., Adams, H.P., Albert, F., von Haken, M., Hacke, W., *Pure motor hemiparesis with stable somatosensory evoked potential monitoring during aneurysm surgery: case report.* Neurosurgery, 1992. **31**(1): p. 145-50.

105. Krings, T., Geibprasert, S., Terbrugge, K., *Classification and endovascular management of pediatric cerebral vascular malformations.* Neurosurg Clin N Am, 2010. **21**(3): p. 463-82.

106. Lacroix, M., Abi-Said, D., Fourney, D.R., Gokaslan, Z.L., Shi, W., DeMonte, F., Lang, F.F., McCutcheon, I.E., Hassenbusch, S.J., Holland, E., Hess, K., Michael, C., Miller, D., Sawaya, R., *A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival.* J Neurosurg, 2001. **95**(2): p. 190-8.

107. Landgren, S., Phillips, C.G., Porter, R., *Minimal synaptic actions of pyramidal impulses on some alpha motoneurones of the baboon's hand and forearm.* J Physiol, 1962. **161**: p. 91-111.

108. Lang, F.F., Olansen, N.E., DeMonte, F., Gokaslan, Z.L., Holland, E.C., Kalhorn, C., Sawaya, R., *Surgical resection of intrinsic insular tumors: complication avoidance.* J Neurosurg, 2001. **95**(4): p. 638-50.

109. Lassek, A.M., *The human pyramidal tract; reaction of individual axons in selected cases with acute cerebral lesions.* J Neuropathol Exp Neurol, 1948. **7**(1): p. 89-93.

110. Lepski, G., Honegger, J., Liebsch, M., Soria, M.G., Narischat, P., Ramina, K.F., Nagele, T., Ernemann, U., Tatagiba, M., *Safe resection of arteriovenous malformations in eloquent motor areas aided by functional imaging and intraoperative monitoring.* Neurosurgery, 2012. **70**(2 Suppl Operative): p. 276-88; discussion 288-9.

111. LeRoux, P.D., Berger, M.S., Haglund, M.M., Pilcher, W.H., Ojemann, G.A., *Resection of intrinsic tumors from nondominant face motor cortex using stimulation mapping: report of two cases.* Surg Neurol, 1991. **36**(1): p. 44-8.

112. Lesser, R.P., Koehle, R., Lueders, H., *Effect of stimulus intensity on short latency somatosensory evoked potentials.* Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1979. **47**(3): p. 377-82.

113. Li, F., Deshaies, E.M., Allott, G., Canute, G., Gorji, R., *Direct cortical stimulation but not transcranial electrical stimulation motor evoked potentials detect brain ischemia during brain tumor resection.* Am J Electroneurodiagnostic Technol, 2011. **51**(3): p. 191-7.

114. Lieberman, J.A., Lyon, R., Feiner, J., Diab, M., Gregory, G.A., *The effect of age on motor evoked potentials in children under propofol/isoflurane anesthesia.* Anesth Analg, 2006. **103**(2): p. 316-21, table of contents.

115. Lin, F., Zhao, B., Wu, J., Wang, L., Jin, Z., Cao, Y., Wang, S., *Risk factors for worsened muscle strength after the surgical treatment of arteriovenous malformations of the eloquent motor area.* J Neurosurg, 2016. **125**(2): p. 289-98.

116. Lin, Z., Yang, R., Li, K., Yi, G., Li, Z., Guo, J., Zhang, Z., Junxiang, P., Liu, Y., Qi, S., Huang, G., *Establishment of age group classification for risk stratification in glioma patients.* BMC Neurol, 2020. **20**(1): p. 310.

117. López-Rivera, J.A., Smuk, V., Leu, C., Nasr, G., Vegh, D., Stefanski, A., Pérez-Palma, E., Busch, R., Jehi, L., Najm, I., Blümcke, I., Lal, D., *Incidence and prevalence of major epilepsy-associated brain lesions.* Epilepsy Behav Rep, 2022. **18**: p. 100527.

118. Louis, D.N., Perry, A., Reifenberger, G., von Deimling, A., Figarella-Branger, D., Cavenee, W.K., Ohgaki, H., Wiestler, O.D., Kleihues, P., Ellison, D.W., *The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary.* Acta Neuropathol, 2016. **131**(6): p. 803-20.

119. Lueders, H., Lesser, R.P., Hahn, J., Dinner, D.S., Klem, G., *Cortical somatosensory evoked potentials in response to hand stimulation.* J Neurosurg, 1983. **58**(6): p. 885-94.

120. Luzzi, S., Elia, A., Del Maestro, M., Elbabaa, S.K., Carnevale, S., Guerrini, F., Caulo, M., Morbini, P., Galzio, R., *Dysembryoplastic Neuroepithelial Tumors: What You Need to Know.* World Neurosurg, 2019. **127**: p. 255-265.

121. Macdonald, D.B., Skinner, S., Shils, J., Yingling, C., *Intraoperative motor evoked potential monitoring - a position statement by the American Society of Neurophysiological Monitoring.* Clin Neurophysiol, 2013. **124**(12): p. 2291-316.

122. Maesawa, S., Fujii, M., Nakahara, N., Watanabe, T., Wakabayashi, T., Yoshida, J., *Intraoperative tractography and motor evoked potential (MEP) monitoring in surgery for gliomas around the corticospinal tract.* World Neurosurg, 2010. **74**(1): p. 153-61.

123. Marinov, M.,Taniguchi, M. *Sulcus centralis localization with N. medianus cortical SSEP during surgery of cerebral gliomas*. *2nd National Congress of Neurosurgery*. 1992. Borovetz.

124. Marshall, C.,Walker, A.E., *Electrocorticography.* Bull Johns Hopkins Hosp, 1949. **85**(5): p. 344-59.

125. Matsuda, M., Kidooka, M., Nakazawa, T., Kyoshima, K., Handa, J., *Intraoperative monitoring of somatosensory evoked potentials in patients with cerebral aneurysm--correlation between central conduction time and postoperative neurological status.* Neurol Med Chir (Tokyo), 1991. **31**(1): p. 13-7.

126. Matsumoto, R., Nair, D.R., LaPresto, E., Bingaman, W., Shibasaki, H., Luders, H.O., *Functional connectivity in human cortical motor system: a cortico-cortical evoked potential study.* Brain, 2007. **130**(Pt 1): p. 181-97.

127. Mikuni, N., Okada, T., Enatsu, R., Miki, Y., Hanakawa, T., Urayama, S., Kikuta, K., Takahashi, J.A., Nozaki, K., Fukuyama, H., Hashimoto, N., *Clinical impact of integrated functional neuronavigation and subcortical electrical stimulation to preserve motor function during resection of brain tumors.* J Neurosurg, 2007. **106**(4): p. 593-8.

128. Mikuni, N., Okada, T., Enatsu, R., Miki, Y., Urayama, S., Takahashi, J.A., Nozaki, K., Fukuyama, H., Hashimoto, N., *Clinical significance of preoperative fibre-tracking to preserve the affected pyramidal tracts during resection of brain tumours in patients with preoperative motor weakness.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2007. **78**(7): p. 716-21.

129. Mikuni, N., Okada, T., Nishida, N., Taki, J., Enatsu, R., Ikeda, A., Miki, Y., Hanakawa, T., Fukuyama, H., Hashimoto, N., *Comparison between motor evoked potential recording and fiber tracking for estimating pyramidal tracts near brain tumors.* J Neurosurg, 2007. **106**(1): p. 128-33.

130. Minkin, K., Gabrovski, K., Karazapryanov, P., Milenova, Y., Sirakov, S., Karakostov, V., Romanski, K., Dimova, P., *Awake Epilepsy Surgery in Patients with Focal Cortical Dysplasia.* World Neurosurg, 2021. **151**: p. e257-e264.

131. Mintz, A., Perry, J., Spithoff, K., Chambers, A., Laperriere, N., *Management of single brain metastasis: a practice guideline.* Curr Oncol, 2007. **14**(4): p. 131-43.

132. Møller, A., *Intraoperative Neurophysiological Monitoring* Third edition ed. 2011: Springer.

133. Mooij, J.J., Buchthal, A., Belopavlovic, M., *Somatosensory evoked potential monitoring of temporary middle cerebral artery occlusion during aneurysm operation.* Neurosurgery, 1987. **21**(4): p. 492-6.

134. Mut, M., *Surgical treatment of brain metastasis: a review.* Clin Neurol Neurosurg, 2012. **114**(1): p. 1-8.

135. Nagy, Z., Westerberg, H., Klingberg, T., *Maturation of white matter is associated with the development of cognitive functions during childhood.* J Cogn Neurosci, 2004. **16**(7): p. 1227-33.

136. Nash, C.L., Jr., Lorig, R.A., Schatzinger, L.A., Brown, R.H., *Spinal cord monitoring during operative treatment of the spine.* Clin Orthop Relat Res, 1977(126): p. 100-5.

137. Nathan, P.W.,Smith, M.C., *Long descending tracts in man. I. Review of present knowledge.* Brain, 1955. **78**(2): p. 248-303.

138. Nathan, S.S., Sinha, S.R., Gordon, B., Lesser, R.P., Thakor, N.V., *Determination of current density distributions generated by electrical stimulation of the human cerebral cortex.* Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1993. **86**(3): p. 183-92.

139. Neuloh, G., Bien, C.G., Clusmann, H., von Lehe, M., Schramm, J., *Continuous motor monitoring enhances functional preservation and seizure-free outcome in surgery for intractable focal epilepsy.* Acta Neurochir (Wien), 2010. **152**(8): p. 1307-14.

140. Neuloh, G., Pechstein, U., Cedzich, C., Schramm, J., *Motor evoked potential monitoring with supratentorial surgery.* Neurosurgery, 2004. **54**(5): p. 1061-70; discussion 1070-2.

141. Neuloh, G., Pechstein, U., Schramm, J., *Motor tract monitoring during insular glioma surgery.* J Neurosurg, 2007. **106**(4): p. 582-92.

142. Neuloh, G.,Schramm, J., *Monitoring of motor evoked potentials compared with somatosensory evoked potentials and microvascular Doppler ultrasonography in cerebral aneurysm surgery.* J Neurosurg, 2004. **100**(3): p. 389-99.

143. Neuloh, G.,Schramm, J., *Motor evoked potential monitoring for the surgery of brain tumours and vascular malformations.* Adv Tech Stand Neurosurg, 2004. **29**: p. 171-228.

144. Ng, W.H., Ochi, A., Rutka, J.T., Strantzas, S., Holmes, L., Otsubo, H., *Stimulation threshold potentials of intraoperative cortical motor mapping using monopolar trains of five in pediatric epilepsy surgery.* Childs Nerv Syst, 2010. **26**(5): p. 675-9.

145. Nicholson, P.W., *Specific impedance of cerebral white matter.* Exp Neurol, 1965. **13**(4): p. 386-401.

146. Nitta, M., Muragaki, Y., Maruyama, T., Iseki, H., Ikuta, S., Konishi, Y., Saito, T., Tamura, M., Chernov, M., Watanabe, A., Okamoto, S., Maebayashi, K., Mitsuhashi, N., Okada, Y., *Updated therapeutic strategy for adult low-grade glioma stratified by resection and tumor subtype.* Neurol Med Chir (Tokyo), 2013. **53**(7): p. 447-54.

147. Nossek, E., Korn, A., Shahar, T., Kanner, A.A., Yaffe, H., Marcovici, D., Ben-Harosh, C., Ben Ami, H., Weinstein, M., Shapira-Lichter, I., Constantini, S., Hendler, T., Ram, Z., *Intraoperative mapping and monitoring of the corticospinal tracts with neurophysiological assessment and 3-dimensional ultrasonography-based navigation. Clinical article.* J Neurosurg, 2011. **114**(3): p. 738-46.

148. Nuwer, M.R., *Localization of motor cortex with median nerve somatosensory evoked potentials.*, in *Intraoperative Neurophysiological Monitoring*, J. Schramm and A. Moller, Editors. 1991, Springer Verlag: Berlin Heidelberg. p. 63-71.

149. Nuwer, M.R.,Dawson, E., *Intraoperative evoked potential monitoring of the spinal cord: enhanced stability of cortical recordings.* Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1984. **59**(4): p. 318-27.

150. Ohue, S., Kohno, S., Inoue, A., Yamashita, D., Harada, H., Kumon, Y., Kikuchi, K., Miki, H., Ohnishi, T., *Accuracy of diffusion tensor magnetic resonance imaging-based tractography for surgery of gliomas near the pyramidal tract: a significant correlation between subcortical electrical stimulation and postoperative tractography.* Neurosurgery, 2012. **70**(2): p. 283-93; discussion 294.

151. Ojemann, G., Ojemann, J., Lettich, E., Berger, M., *Cortical language localization in left, dominant hemisphere. An electrical stimulation mapping investigation in 117 patients.* J Neurosurg, 1989. **71**(3): p. 316-26.

152. Ostrý, S., Netuka, D., Beneš, V., *Rolandic area meningioma resection controlled and guided by intraoperative cortical mapping.* Acta Neurochir (Wien), 2012. **154**(5): p. 843-53.

153. Pamias-Portalatin, E., Duran, I.S., Ebot, J., Bojaxhi, E., Tatum, W., Quiñones-Hinojosa, A., *Awake-craniotomy for cavernoma resection.* Neurosurg Focus, 2018. **45**(VideoSuppl2): p. V3.

154. Parsons, L.M., Fox, P.T., Downs, J.H., Glass, T., Hirsch, T.B., Martin, C.C., Jerabek, P.A., Lancaster, J.L., *Use of implicit motor imagery for visual shape discrimination as revealed by PET.* Nature, 1995. **375**(6526): p. 54-8.

155. Patchell, R.A., Tibbs, P.A., Walsh, J.W., Dempsey, R.J., Maruyama, Y., Kryscio, R.J., Markesbery, W.R., Macdonald, J.S., Young, B., *A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain.* N Engl J Med, 1990. **322**(8): p. 494-500.

156. Patton, H.D.,Amassian, V.E., *Single and multiple-unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation.* J Neurophysiol, 1954. **17**(4): p. 345-63.

157. Pearce, J.M., *Louis Pierre Gratiolet (1815-1865): the cerebral lobes and fissures.* Eur Neurol, 2006. **56**(4): p. 262-4.

158. Penfield, W.,Boldrey, E., *Somatic Motor and Sensory Representation in the Cerebral Cortex of Man as Studied by Electrical Stimulation.* Brain, 1937. **60**(4): p. 389-443.

159. Phillips, C.G.,Porter, R., *Unifocal and bifocal stimulation of the motor cortex.* J Physiol, 1962. **162**: p. 532-8.

160. Plans, G., Fernandez-Conejero, I., Rifa-Ros, X., Fernandez-Coello, A., Rossello, A., Gabarros, A., *Evaluation of the High-Frequency Monopolar Stimulation Technique for Mapping and Monitoring the Corticospinal Tract in Patients With Supratentorial Gliomas. A Proposal for Intraoperative Management Based on Neurophysiological Data Analysis in a Series of 92 Patients.* Neurosurgery, 2017. **81**(4): p. 585-594.

161. Prabhu, S.S., Gasco, J., Tummala, S., Weinberg, J.S., Rao, G., *Intraoperative magnetic resonance imaging-guided tractography with integrated monopolar subcortical functional mapping for resection of brain tumors. Clinical article.* J Neurosurg, 2011. **114**(3): p. 719-26.

162. Prat-Acín, R., Galeano-Senabre, I., López-Ruiz, P., García-Sánchez, D., Ayuso-Sacido, A., Espert-Tortajada, R., *Intraoperative brain mapping during awake surgery in symptomatic supratentorial cavernomas.* Neurocirugia (Astur : Engl Ed), 2021. **32**(5): p. 217-223.

163. Purpura, D.P.,McMurtry, J.G., *INTRACELLULAR ACTIVITIES AND EVOKED POTENTIAL CHANGES DURING POLARIZATION OF MOTOR CORTEX.* J Neurophysiol, 1965. **28**: p. 166-85.

164. Ranck, J.B., Jr., *Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system: a review.* Brain Res, 1975. **98**(3): p. 417-40.

165. Rhoton, A.L., Jr., *The cerebrum.* Neurosurgery, 2002. **51**(4 Suppl): p. S1-51.

166. Ribas, G.C., *The cerebral sulci and gyri.* Neurosurg Focus, 2010. **28**(2): p. E2.

167. Ristić, A.J., Mindruta, I., Dimova, P., Kelemen, A., Grujičić, D., Ilić, R., Baščarević, V., Stoica, S., Pavel, S., Minkin, K., Gabrovski, K., Raičević, S., Sokić, D., Stijović, J., Réti, C., *Low-grade epilepsy-associated tumour management with or without presurgical evaluation: a multicentre, retrospective, observational study of postsurgical epilepsy outcome.* Epileptic Disord, 2020. **22**(5): p. 555-562.

168. Rogne, S.G., Ronning, P., Helseth, E., Johannesen, T.B., Langberg, C.W., Lote, K., Scheie, D., Meling, T.R., *Craniotomy for brain metastases: a consecutive series of 316 patients.* Acta Neurol Scand, 2012. **126**(1): p. 23-31.

169. Roland, P.E., *Organization of motor control by the normal human brain.* Hum Neurobiol, 1984. **2**(4): p. 205-16.

170. Roland, P.E.,Zilles, K., *Functions and structures of the motor cortices in humans.* Curr Opin Neurobiol, 1996. **6**(6): p. 773-81.

171. Romstock, J., Fahlbusch, R., Ganslandt, O., Nimsky, C., Strauss, C., *Localisation of the sensorimotor cortex during surgery for brain tumours: feasibility and waveform patterns of somatosensory evoked potentials.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2002. **72**(2): p. 221-9.

172. Rosenow, F., Alonso-Vanegas, M.A., Baumgartner, C., Blümcke, I., Carreño, M., Gizewski, E.R., Hamer, H.M., Knake, S., Kahane, P., Lüders, H.O., Mathern, G.W., Menzler, K., Miller, J., Otsuki, T., Ozkara, C., Pitkänen, A., Roper, S.N., Sakamoto, A.C., Sure, U., Walker, M.C., et al., *Cavernoma-related epilepsy: review and recommendations for management--report of the Surgical Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies.* Epilepsia, 2013. **54**(12): p. 2025-35.

173. Rostomily, R.C., Berger, M.S., Ojemann, G.A., Lettich, E., *Postoperative deficits and functional recovery following removal of tumors involving the dominant hemisphere supplementary motor area.* J Neurosurg, 1991. **75**(1): p. 62-8.

174. Roux, F.E., Miskin, K., Durand, J.B., Sacko, O., Réhault, E., Tanova, R., Démonet, J.F., *Electrostimulation mapping of comprehension of auditory and visual words.* Cortex, 2015. **71**: p. 398-408.

175. Rudin, D.O.,Eisenman, G., *The action potential of spinal axons in vitro.* J Gen Physiol, 1954. **37**(4): p. 505-38.

176. Sabha, N., Knobbe, C.B., Maganti, M., Al Omar, S., Bernstein, M., Cairns, R., Cako, B., von Deimling, A., Capper, D., Mak, T.W., Kiehl, T.R., Carvalho, P., Garrett, E., Perry, A., Zadeh, G., Guha, A., Sidney, C., *Analysis of IDH mutation, 1p/19q deletion, and PTEN loss delineates prognosis in clinical low-grade diffuse gliomas.* Neuro Oncol, 2014. **16**(7): p. 914-23.

177. Saito, T., Muragaki, Y., Maruyama, T., Tamura, M., Nitta, M., Okada, Y., *Intraoperative functional mapping and monitoring during glioma surgery.* Neurol Med Chir (Tokyo), 2015. **55**(1): p. 1-13.

178. Sala, F., Bricolo, A., Faccioli, F., Lanteri, P., Gerosa, M., *Surgery for intramedullary spinal cord tumors: the role of intraoperative (neurophysiological) monitoring.* Eur Spine J, 2007. **16 Suppl 2**(Suppl 2): p. S130-9.

179. Sala, F., Krzan, M.J., Deletis, V., *Intraoperative neurophysiological monitoring in pediatric neurosurgery: why, when, how?* Childs Nerv Syst, 2002. **18**(6-7): p. 264-87.

180. Sala, F.,Lanteri, P., *Brain surgery in motor areas: the invaluable assistance of intraoperative neurophysiological monitoring.* J Neurosurg Sci, 2003. **47**(2): p. 79-88.

181. Sanai, N.,Berger, M.S., *Glioma extent of resection and its impact on patient outcome.* Neurosurgery, 2008. **62**(4): p. 753-64; discussion 264-6.

182. Sanai, N.,Berger, M.S., *Intraoperative stimulation techniques for functional pathway preservation and glioma resection.* Neurosurg Focus, 2010. **28**(2): p. E1.

183. Sanai, N.,Berger, M.S., *Surgical oncology for gliomas: the state of the art.* Nat Rev Clin Oncol, 2018. **15**(2): p. 112-125.

184. Sanai, N., Mirzadeh, Z., Berger, M.S., *Functional outcome after language mapping for glioma resection.* N Engl J Med, 2008. **358**(1): p. 18-27.

185. Sanai, N., Polley, M.-Y., Berger, M.S., *Insular glioma resection: assessment of patient morbidity, survival, and tumor progression.* Journal of Neurosurgery, 2010. **112**(1): p. 1-9.

186. Sanai, N., Polley, M.Y., McDermott, M.W., Parsa, A.T., Berger, M.S., *An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas.* J Neurosurg, 2011. **115**(1): p. 3-8.

187. Sanmillan, J.L., Fernandez-Coello, A., Fernandez-Conejero, I., Plans, G., Gabarros, A., *Functional approach using intraoperative brain mapping and neurophysiological monitoring for the surgical treatment of brain metastases in the central region.* J Neurosurg, 2017. **126**(3): p. 698-707.

188. Sartorius, C.J.,Berger, M.S., *Rapid termination of intraoperative stimulation-evoked seizures with application of cold Ringer's lactate to the cortex. Technical note.* J Neurosurg, 1998. **88**(2): p. 349-51.

189. Schramm, J., Koht, A., Schmidt, G., Pechstein, U., Taniguchi, M., Fahlbusch, R., *Surgical and electrophysiological observations during clipping of 134 aneurysms with evoked potential monitoring.* Neurosurgery, 1990. **26**(1): p. 61-70.

190. Schubotz, R.I., Anwander, A., Knösche, T.R., von Cramon, D.Y., Tittgemeyer, M., *Anatomical and functional parcellation of the human lateral premotor cortex.* Neuroimage, 2010. **50**(2): p. 396-408.

191. Schucht, P., Seidel, K., Murek, M., Stieglitz, L.H., Urwyler, N., Wiest, R., Steinlin, M., Leibundgut, K., Raabe, A., Beck, J., *Low-threshold monopolar motor mapping for resection of lesions in motor eloquent areas in children and adolescents.* J Neurosurg Pediatr, 2014. **13**(5): p. 572-8.

192. Seidel, K., Beck, J., Stieglitz, L., Schucht, P., Raabe, A., *Low-threshold monopolar motor mapping for resection of primary motor cortex tumors.* Neurosurgery, 2012. **71**(1 Suppl Operative): p. 104-14; discussion 114-5.

193. Seidel, K., Beck, J., Stieglitz, L., Schucht, P., Raabe, A., *The warning-sign hierarchy between quantitative subcortical motor mapping and continuous motor evoked potential monitoring during resection of supratentorial brain tumors.* J Neurosurg, 2013. **118**(2): p. 287-96.

194. Sharbrough, F.W., Messick, J.M., Jr., Sundt, T.M., Jr., *Correlation of continuous electroencephalograms with cerebral blood flow measurements during carotid endarterectomy.* Stroke, 1973. **4**(4): p. 674-83.

195. Sheth, S.A., Eckhardt, C.A., Walcott, B.P., Eskandar, E.N., Simon, M.V., *Factors affecting successful localization of the central sulcus using the somatosensory evoked potential phase reversal technique.* Neurosurgery, 2013. **72**(5): p. 828-34; discussion 834.

196. Shiban, E., Krieg, S.M., Haller, B., Buchmann, N., Obermueller, T., Boeckh-Behrens, T., Wostrack, M., Meyer, B., Ringel, F., *Intraoperative subcortical motor evoked*

potential stimulation: how close is the corticospinal tract? J Neurosurg, 2015. **123**(3): p. 711-20.

197. Shoemaker, L.D.,Arlotta, P., *Untangling the cortex: Advances in understanding specification and differentiation of corticospinal motor neurons.* Bioessays, 2010. **32**(3): p. 197-206.

198. Smith, J.S., Chang, E.F., Lamborn, K.R., Chang, S.M., Prados, M.D., Cha, S., Tihan, T., Vandenberg, S., McDermott, M.W., Berger, M.S., *Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas.* J Clin Oncol, 2008. **26**(8): p. 1338-45.

199. Soffietti, R., Baumert, B.G., Bello, L., von Deimling, A., Duffau, H., Frenay, M., Grisold, W., Grant, R., Graus, F., Hoang-Xuan, K., Klein, M., Melin, B., Rees, J., Siegal, T., Smits, A., Stupp, R., Wick, W., *Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS-EANO Task Force.* Eur J Neurol, 2010. **17**(9): p. 1124-33.

200. Sonoo, M., Shimpo, T., Takeda, K., Genba, K., Nakano, I., Mannen, T., *SEPs in two patients with localized lesions of the postcentral gyrus.* Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1991. **80**(6): p. 536-46.

201. Southwell, D.G., Birk, H.S., Han, S.J., Li, J., Sall, J.W., Berger, M.S., *Resection of gliomas deemed inoperable by neurosurgeons based on preoperative imaging studies.* J Neurosurg, 2017: p. 1-9.

202. Spetzler, R.F.,Martin, N.A., *A proposed grading system for arteriovenous malformations.* J Neurosurg, 1986. **65**(4): p. 476-83.

203. Stupp, R., Hegi, M.E., Mason, W.P., van den Bent, M.J., Taphoorn, M.J., Janzer, R.C., Ludwin, S.K., Allgeier, A., Fisher, B., Belanger, K., Hau, P., Brandes, A.A., Gijtenbeek, J., Marosi, C., Vecht, C.J., Mokhtari, K., Wesseling, P., Villa, S., Eisenhauer, E., Gorlia, T., et al., *Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial.* Lancet Oncol, 2009. **10**(5): p. 459-66.

204. Suess, O., Suess, S., Brock, M., Kombos, T., *Intraoperative electrocortical stimulation of Brodman area 4: a 10-year analysis of 255 cases.* Head & Face Medicine, 2006. **2**: p. 20-20.

205. Szelényi, A., Bello, L., Duffau, H., Fava, E., Feigl, G.C., Galanda, M., Neuloh, G., Signorelli, F., Sala, F., *Intraoperative electrical stimulation in awake craniotomy: methodological aspects of current practice.* Neurosurg Focus, 2010. **28**(2): p. E7.

206. Szelenyi, A., Hattingen, E., Weidauer, S., Seifert, V., Ziemann, U., *Intraoperative motor evoked potential alteration in intracranial tumor surgery and its relation to signal alteration in postoperative magnetic resonance imaging.* Neurosurgery, 2010. **67**(2): p. 302-13.

207. Szelenyi, A., Journee, H.L., Herrlich, S., Galistu, G.M., van den Berg, J., van Dijk, J.M., *Experimental study of the course of threshold current, voltage and electrode impedance during stepwise stimulation from the skin surface to the human cortex.* Brain Stimul, 2013. **6**(4): p. 482-9.

208. Szelényi, A., Langer, D., Beck, J., Raabe, A., Flamm, E.S., Seifert, V., Deletis, V., *Transcranial and direct cortical stimulation for motor evoked potential monitoring in intracerebral aneurysm surgery.* Neurophysiol Clin, 2007. **37**(6): p. 391-8.

209. Szelenyi, A., Langer, D., Kothbauer, K., De Camargo, A.B., Flamm, E.S., Deletis, V., *Monitoring of muscle motor evoked potentials during cerebral aneurysm surgery: intraoperative changes and postoperative outcome.* J Neurosurg, 2006. **105**(5): p. 675-81.

210. Szelenyi, A., Senft, C., Jardan, M., Forster, M.T., Franz, K., Seifert, V., Vatter, H., *Intra-operative subcortical electrical stimulation: a comparison of two methods.* Clin Neurophysiol, 2011. **122**(7): p. 1470-5.

211. Talos, I.F., Zou, K.H., Ohno-Machado, L., Bhagwat, J.G., Kikinis, R., Black, P.M., Jolesz, F.A., *Supratentorial low-grade glioma resectability: statistical predictive analysis based on anatomic MR features and tumor characteristics.* Radiology, 2006. **239**(2): p. 506-13.

212. Taniguchi, M., Cedzich, C., Schramm, J., *Modification of cortical stimulation for motor evoked potentials under general anesthesia: technical description.* Neurosurgery, 1993. **32**(2): p. 219-26.

213. Tanriover, N., Rhoton, A.L., Jr., Kawashima, M., Ulm, A.J., Yasuda, A., *Microsurgical anatomy of the insula and the sylvian fissure.* J Neurosurg, 2004. **100**(5): p. 891-922.

214. Tomas, R., Haninec, P., Houstava, L., *The relevance of the corticographic median nerve somatosensory evoked potentials (SEPs) phase reversal in the surgical treatment of brain tumors in central cortex.* Neoplasma, 2006. **53**(1): p. 37-42.

215. Turner, W., *The Convolutions of the Human Cerebrum Topographically Considered.* Edinb Med J, 1866. **11**(12): p. 1105-1122.

216. Vaghela, V., Kesavadas, C., Thomas, B., *Functional magnetic resonance imaging of the brain: a quick review.* Neurol India, 2010. **58**(6): p. 879-85.

217. Walter, J., Kuhn, S.A., Waschke, A., Kalff, R., Ewald, C., *Operative treatment of subcortical metastatic tumours in the central region.* J Neurooncol, 2011. **103**(3): p. 567-73.

218. Wang, X., Tao, Z., You, C., Li, Q., Liu, Y., *Extended resection of hemosiderin fringe is better for seizure outcome: a study in patients with cavernous malformation associated with refractory epilepsy.* Neurol India, 2013. **61**(3): p. 288-92.

219. Weil, R.J.,Lonser, R.R., *Selective excision of metastatic brain tumors originating in the motor cortex with preservation of function.* J Clin Oncol, 2005. **23**(6): p. 1209-17.

220. Weinrich, M.,Wise, S.P., *The premotor cortex of the monkey.* J Neurosci, 1982. **2**(9): p. 1329-45.

221. Wick, W., Hartmann, C., Engel, C., Stoffels, M., Felsberg, J., Stockhammer, F., Sabel, M.C., Koeppen, S., Ketter, R., Meyermann, R., Rapp, M., Meisner, C., Kortmann, R.D., Pietsch, T., Wiestler, O.D., Ernemann, U., Bamberg, M., Reifenberger, G., von Deimling, A., Weller, M., *NOA-04 Randomized Phase III Trial of Sequential Radiochemotherapy of Anaplastic Glioma With Procarbazine, Lomustine, and Vincristine or Temozolomide.* Journal of Clinical Oncology, 2009. **27**(35): p. 5874-5880.

222. Wood, C.C., Spencer, D.D., Allison, T., McCarthy, G., Williamson, P.D., Goff, W.R., *Localization of human sensorimotor cortex during surgery by cortical surface recording of somatosensory evoked potentials.* J Neurosurg, 1988. **68**(1): p. 99-111.

223. Woolsey, C.N., Erickson, T.C., Gilson, W.E., *Localization in somatic sensory and motor areas of human cerebral cortex as determined by direct recording of evoked potentials and electrical stimulation.* J Neurosurg, 1979. **51**(4): p. 476-506.

224. Yamamoto, T., Katayama, Y., Nagaoka, T., Kobayashi, K., Fukaya, C., *Intraoperative monitoring of the corticospinal motor evoked potential (D-wave): clinical index for postoperative motor function and functional recovery.* Neurol Med Chir (Tokyo), 2004. **44**(4): p. 170-80; discussion 181-2.

225. Yasargil, M.G., Cravens, G.F., Roth, P., *Surgical approaches to "inaccessible" brain tumors.* Clin Neurosurg, 1988. **34**: p. 42-110.

226. Yingling, C.D., Ojemann, S., Dodson, B., Harrington, M.J., Berger, M.S., *Identification of motor pathways during tumor surgery facilitated by multichannel electromyographic recording.* J Neurosurg, 1999. **91**(6): p. 922-7.

227. Yoo, H., Kim, Y.Z., Nam, B.H., Shin, S.H., Yang, H.S., Lee, J.S., Zo, J.I., Lee, S.H., *Reduced local recurrence of a single brain metastasis through microscopic total resection.* J Neurosurg, 2009. **110**(4): p. 730-6.

228. Yordanova, Y.N., Moritz-Gasser, S., Duffau, H., *Awake surgery for WHO Grade II gliomas within "noneloquent" areas in the left dominant hemisphere: toward a "supratotal" resection. Clinical article.* J Neurosurg, 2011. **115**(2): p. 232-9.

229. Yousry, T.A., Schmid, U.D., Alkadhi, H., Schmidt, D., Peraud, A., Buettner, A., Winkler, P., *Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus. A new landmark.* Brain, 1997. **120 (Pt 1)**: p. 141-57.

230. Zhang, X., Zhang, W., Cao, W.D., Cheng, G., Liu, B., Cheng, J., *A review of current management of brain metastases.* Ann Surg Oncol, 2012. **19**(3): p. 1043-50.

231. Zhou, H.H.,Kelly, P.J., *Transcranial electrical motor evoked potential monitoring for brain tumor resection.* Neurosurgery, 2001. **48**(5): p. 1075-80; discussion 1080-1.

232. Zolal, A., Vachata, P., Hejcl, A., Bartos, R., Malucelli, A., Novakova, M., Derner, M., Sames, M., *Anatomy of the supraventricular portion of the pyramidal tract.* Acta Neurochir (Wien), 2012. **154**(6): p. 1097-104; discussion 1104.

10. Публикации и научни съобщения във връзка с дисертацията:

Публикации в пълен обем:

1. Gabrovski K, Minkin K, Ferdinandov D, Romansky K, Marinov M. Role of intraoperative neurophysiological mapping in surgery of the brainstem: does it improve the surgical orientation? Bulgarian Neurosurgery 2012;17:5-9.

2. Minkin K, Gabrovski K, Karazapryanov P, Milenova Y, Sirakov S, Karakostov V, Romanski K, Dimova P. Awake Epilepsy Surgery in Patients with Focal Cortical Dysplasia. World neurosurgery 2021;151:e257-e64. (IF= 2,21)

3. Габровски К, Каразапрянов П, Минкин К. Картиране на централната бразда с помощта на сомато- сензорни евокирани потенциали - нашият опит при 64 интервенции. Българска неврохирургия 2021;26:24-9.

Резюмета от доклади:

1. Gabrovski K, Minkin K, Marinov M, Bussarsky A, Ferdinandov D, Karakostov V, Bussarsky V: Mapping and continuous monitoring of the primary motor cortex and corticospinal pathways with motor evoked potential: 7th Black Sea Neurosurgical Congress. Pravetz, 2011

2. Габровски К, Минкин К, Маринов М, Бусарски А, Фердинандов Д, Каракостов В, Бусарски В: Локализиране на централната бразда с помощта на соматосензорни евокирани потенциали – опит при 21 пациента: XX Национален Конгрес по Неврохирургия. Правец, 2011

3. Габровски К, Минкин К, Танова Р, Маринов М, Романски К: Картиране на пирамидния път при глиоми с помощта на монополярна електрическа стимулация - колко близо сме всъщност?: XXI Национална конференция по неврохирургия. Златни Пясъци, 2012

4. Gabrovski K, Minkin K: Motor evoked potential threshold as an electrophysiological marker for optimal electrode placement – experience with 8 cases of deep brain stimulation of the globus pallidus internus: XXIIIrd Congress of the European Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery (ESSFN) Edinburgh, 2018