

„АДЖИБАДЕМ СИТИ КЛИНИК УМБАЛ ТОКУДА“
ЕАД

КЛИНИКА ПО НЕВРОХИРУРГИЯ

Д-р Милко Димитров Милев

Мултимодално интраоперативно
електрофизиологично
невромониториране при
неврохирургични оперативни
интервенции

АВТОРЕФЕРАТ

на ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД ЗА ПРИСЪЖДАНЕ

НА ОНС “ДОКТОР“

ДОКТОРСКА ПРОГРАМА “НЕВРОХИРУРГИЯ“

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ: ДОЦ. Д-Р ВЛАДИМИР НАКОВ, Д.М.

СОФИЯ, 2023 г.

Дисертационният труд е представен на 177 страници, съдържа 95 фигури и 4 таблици. Библиографията включва 189 литературни източника, от които 12 на български автори и 177 – на чужди.

Дисертационният труд е обсъден и предложен за публична защита от разширен научен колегиум на Клиника по Неврохирургия към „Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда“ ЕАД.

Публичната защита ще се проведе на 30.01.2023г. в 12:30 часа в Аулата на “Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ ТОКУДА”, 9-ти етаж.

Съдържание:

Въведение и известни проблеми	2
Методика на проучването	4
1. Цел и задачи	4
2. Материали и методи	5
Резултати и обсъждане.	25
Изводи	90
Приноси	92
Списък с публикациите и научните трудове по темата на дисертационния труд	94

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ:

Съкращения на кирилица:

ЕЕГ – електроенцефалография

ИОНМ – интраоперативно невромониторирание

КТ – компютърна томография

mA – милиампер

МЕП – моторни евокирани потенциали

mV – микроволт

mm – микрометър

ММТ – (скала за оценка на двигателна функция чрез) мануално мускулно тестване

mOm – милиом

МРТ – магнитно резонансна томография

ms – милисекунда

ППС – позитивна предиктивна стойност

ССЕП – соматосензорни евокирани потенциали

ткМЕП – транскраниални моторни евокирани потенциали

Съкращения на латиница:

ANOVA – analysis of variance

Hz – hertz

MCC – Matthews correlation coefficient

SHAP – SHapley Additive exPlanations

XGBoost – (eXtreme Gradient Boosting)

Въведение и известни проблеми

Интраоперативното невромониториране е основен метод на определяне на разположението на функционално важни зони от нервната система в хода на неврохирургични оперативни процедури. Това налага предприемането на насочена и систематична дейност за утвърждаване на приложението на метода и развитие на съвременните модалности в комплекса на цялостното неврохирургично лечение, като например изграждането на алгоритми за оценка на риска за постоперативни неврологични увреди въз основа на електрофизиологични показатели.

Картирането на първичен моторен кортекс и кортико-спинален тракт и мониторирането на соматомоторната система могат да спомогнат при ограничаване на риска за увредата им в хода на оперативната интервенция и на вероятността от развитие на стационарен постоперативен двигателен дефицит при супратенториални патологични процеси. Не на последно място е и възможността за функционална демаркация на резекционната граница при обемзаемащи лезии, позволяваща прецизирането ѝ и безопасното разширяване на резекцията при нарушаване на нормалните анатомични взаимоотношения. Анализът на характеристиките на моторни евокирани потенциали от директна стимулация на първичен моторен кортекс се отличава като тест с висока чувствителност по отношение идентифицирането на постоперативни дефицити, но сравнително високия процент на фалшиво позитивните резултати изисква комбинирането му с други електрофизиологични критерии. Аналогични са предимствата и недостатъците и на рисковата оценка въз основа електрофизиологичното измерване на дистанцията до кортико-спинален тракт посредством субкортикална стимулация, което освен това е и метод с локализационни характеристики, позволяващ динамична оценка на взаимоотношенията на хирургичната граница с двигателните пътища. Нужно е да се осъществи анализ на критични стойности на различните електрофизиологични критерии, обвързани с настъпването на специфични събития по отношение двигателна функция, които позволяват разграничаването с най-висока достоверност на случаите с повишен риск от увреда (доколкото използвани критерии като 100% или 50% процента промяна в определен показател са относително произволно дефинирани). Установява се и повишена точност на прогнозата за постоперативен дефицит и реално изразено намаление честотата на тези събития при комбинирането на два или повече електрофизиологични теста. Необходимо е уточняването на критични стойности на електрофизиологични критерии в

анализа им като самостоятелни показатели или в комплекс с други електрофизиологични тестове и с характеристики на пациента, патологията и интервенцията, при които е постижимо навременно и достоверно регистриране в хода на оперативната интервенция на завишението на риска за настъпване или утежняване на двигателен дефицит, и които да позволят предприемането или въздържането от последващи действия за целите на предотвратяване на неврологична увреда.

Мониторирането на очедвигателните нерви може да допринесе за съхраняването на функционалния им интегритет в условията на оперативни интервенции на черепната основа и мозъчния ствол. Липсва обаче унифициран методологичен подход към обезпечаването на интраоперативното локализиране и мониториране на очедвигателните нерви, като понякога предпочитанията на различни авторски колективи към едни или други методи за провеждането им се различават драстично. Подобно значима е и липсата на достоверни електрофизиологични критерии за установяване увредата на гореспоменатата група нерви. Необходимо е провеждането както на разширени, по големина на сериите, така и на задълбочени, по отношение клиничните, специфичните оперативни и електрофизиологичните модификатори, проучвания на естеството и предиктивните характеристики на електрофизиологични критерии за настъпване увреда на очедвигателните нерви, приложими при специфични особености на клиничния случай.

Методика на проучването

1. Цел и задачи

1.1. Цел

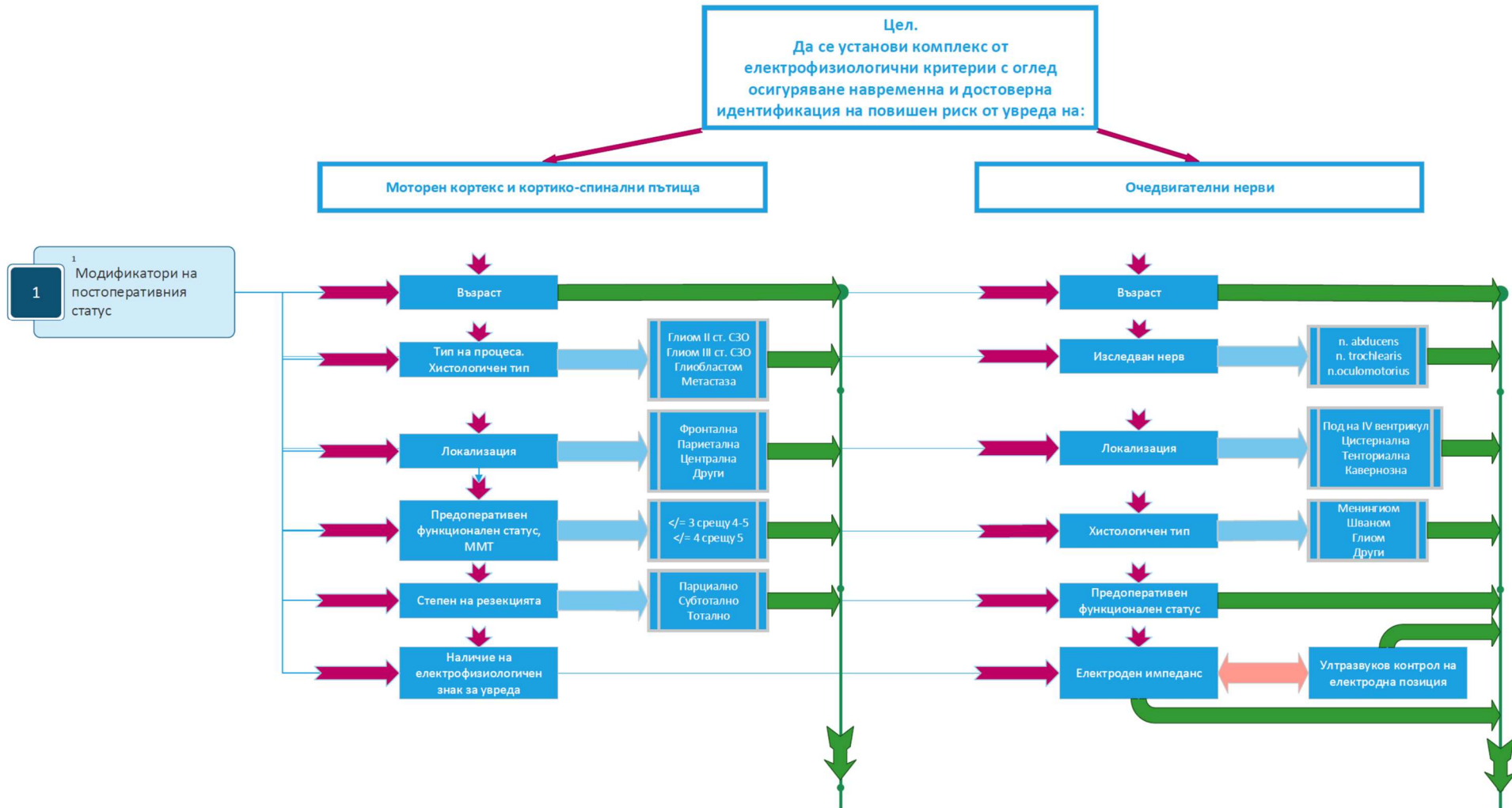
Да се установи комплекс от електрофизиологични критерии с оглед осигуряване навременна и достоверна идентификация на повишен риск от увреда на моторен кортекс и кортико-спинални пътища и очедвигателни нерви.

1.2. Задачи

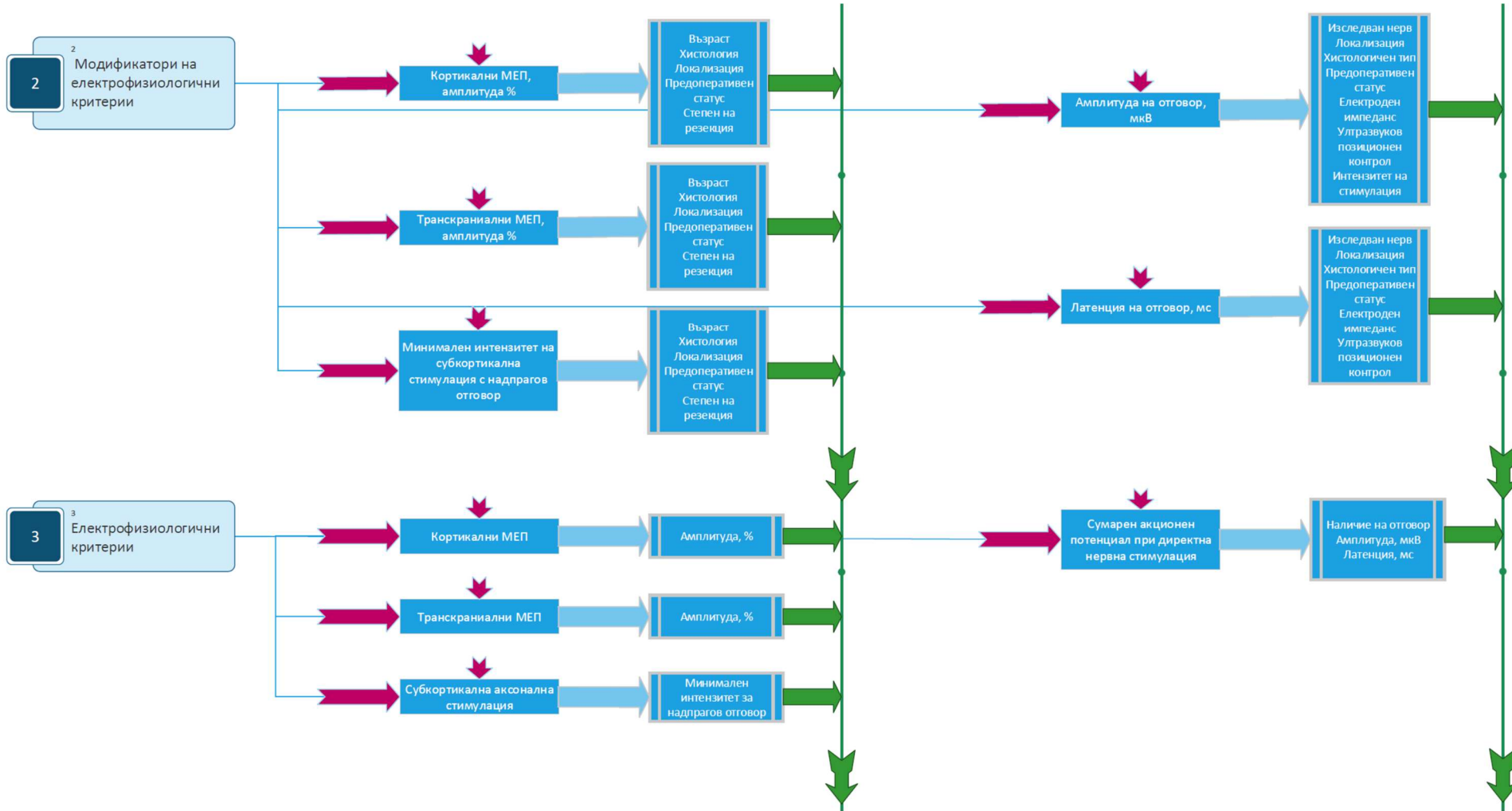
1. Да се идентифицират факторите, модифициращи постоперативния функционален статус.
2. Да се идентифицират факторите, модифициращи електрофизиологичните критерии.
3. Да се идентифицират взаимосвързаностите между електрофизиологични критерии и постоперативния функционален статус.
4. Да се генерират мултифакторни предиктивни класификационни машинни модели.
5. Да се проведе оптимизация на мултифакторните модели посредством елиминиране на нискоинформативните фактори и редукция на информационния шум.
6. Да се генерира финален олигофакторен машинен модел и да се анализират критичните стойности на електрофизиологичните критерии за оценката на риска за настъпване на неврологична увреда на системите, както и ефектите на модификаторите по Задачи 1. и 2. върху критериите и постоперативния резултат в модела.

2. Материали и методи

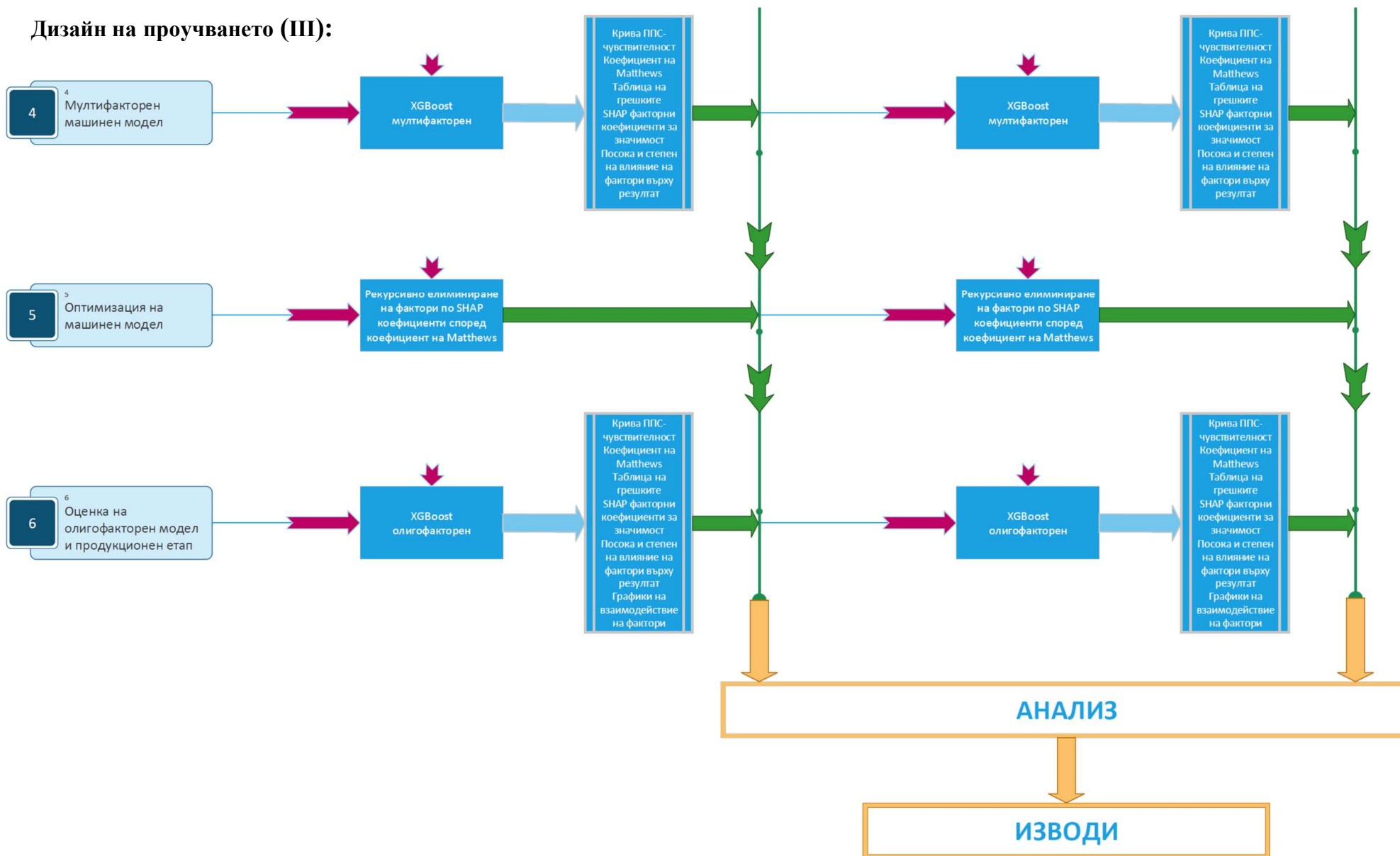
2.1. Дизайн на проучването:



Дизайн на проучването (II):



Дизайн на проучването (III):



2.2. Материали и методи

1. Характеристики на групата

Настоящият преглед е базиран върху клиничен, образно-диагностичен и електрофизиологичен материал от 174 оперативни интервенции през периода 2016–2021 година, при които е провеждано интраоперативно електрофизиологично невромониториране. Клиничните случаи в проучването са обособени в две независими групи в съответствие с двете направления на гореописаните цели и задачи. Първата група е съставена от 130 клинични случая, при която в хода на оперативни неврохирургични интервенции са обследвани електрофизиологично пространствените отношения на зоната на хирургична намеса към първичен моторен кортекс и кортико-спинални пътища или е извършвана електрофизиологична оценка на функционалния статус на горните структури. Втората група е съставена от 44 оперативни случая (за периода 2018–2021 г.), при които интраоперативно е провеждана електрофизиологична локализация и оценка функционалния интегритет на 61 очедвигателни нерва при операции на черепната основа и мозъчния ствол.

2. Функционална оценка

При групата на оперативни случаи с провеждани картиране и мониториране на първична двигателна кора и кортико-спинален път е осъществена оценка на двигателната функция на крайниците според скалата за мануално мускулно тестване (ММТ) със стойности от 0 до 5 точки за обследваната мускулна група (*Таблица 1.*) [16, 18, 96, 97].

Анализиран са нарушенията в двигателната функция, за които се намира причинно-

Степен	Резултат от мануално мускулно тестване
5	Движение срещу гравитация и пълна сила на съпротива
4	Движение срещу гравитация и непълна сила на съпротива
3	Движение срещу гравитация в пълен обем на движението, но без съпротива срещу ръката на екзаминатора
2	Пълен или частичен обем на движение при елиминиране на гравитация
1	Мускулни контракции без ефективно движение
0	Липса на контракции (пълна пареза)

следствена връзка с патологичния процес, обект на оперативната интервенция и респективно обект на интерес за интраоперативното мониториране. При хетерогенно засягане на крайниците или мускулните групи са анализирани резултатите, отговарящи на следните условия: по-тежък дефицит, пряка връзка с ефекти на патологичния процес или оперативната интервенция, релевантност към проведените интраоперативни електрофизиологични изследвания. Провеждана е оценка на наличието и степента на двигателни нарушения в засегнатия крайник(ци) непосредствено предоперативно, непосредствено постоперативно, както и хода на постоперативно проследяване (след период от >1 месец постоперативно). Като показател за късен постоперативен статус е приета последната известна стойност на точките по ММТ скала при последния регистриран контролен преглед на пациента. Поради характерната за скалата нелинейност при анализа на данните от функционалната оценка на соматомоторната система не са прилагани параметрични статистически методи, т.е. такива, предполагащи количествен характер на оценката с равномерна разпределеност на степените по скалата. Такъв подход е ясно обясним с драстично различните аспекти и ефекти във физически, психологически и социо-икономически направления на различните цифрови оценки по ММТ скалата. Поради сравнително малкия брой на пациенти с късен постоперативен дефицит в степени по ММТ от 0 до 3 включително същите са анализирани в обща група – т.е. групата е разделена в три подгрупи според трайното функционалното състояние на соматомоторната система: липса на дефицит (5 от 5 точки по ММТ скалата за мускулната група, обект на анализ), лекостепенен дефицит (4 от 5 точки по ММТ скала) и умерено тежък или тежък дефицит (≤ 3 от 5 точки по ММТ скала).

Във втората група от обхвата на проучването е провеждана функционална оценка на пациентите по отношение наличието или липсата на очедвигателен дефицит за мониторираните нерви (общ брой 60 при 44 оперативни интервенции) пред- или постоперативно. Критериите за дефиниране дефицита като късен и стационарен са аналогични на гореизложените.

3. Техническо обезпечаване

При провеждането на настоящото изследване са използвани 3 апарата с различен обем на програмируемите задания и наличните модалности – NIM Eclipse E3, NIM Eclipse E4 и NIM Neuro 3.0. Подборът на апаратурата, използвана във всеки конкретен случай, е била продиктувана от броя и вида на необходимите модалности и броя на необходимите отвеждания. Стандартно към всеки апарат са включени модул за стимулация и

предусилвателен модул за отвеждане на сигналите. Апаратурата е заземена, използван е и електрод за нулиране на електромагнитните смущения (напр. от високочестотния биполярен коагулатор), Отвеждащите електроди са свързвани към предусилвателния блок на апарата при оплетка на кабелите тип twisted pair с оглед на намаляване на диференциалната разлика в шумовия фон.

При процеса на позициониране на интраорбитални електроди за целите на мониториране на очедвигателни нерви е използван ехографски контрол чрез ултразвуков апарат Siemens Acuson S2000 и ехографска сонда с работна честота 11MHz , размери на активния прозорец 45/8 мм.

4. Техники за директна кортикална стимулация, кортикално картиране и мониториране на соматомоторна система (първична моторна кора и кортико-спинален тракт)

При различните случаи на серията са приложени самостоятелно или в комбинация следните техники за директна кортикална стимулация, локализация на първичен моторен кортекс и мониториране на двигателен кортекс и кортико-спинален тракт:

- 1) Нискочестотна биполярна кортикална стимулация – техника на Penfield, използваща биполярен стимулатор с отстояние между електродите ~ 5 мм и бифазни импулси с продължителност 0,5–1 мсек и честота 50-60 Hz [59].
- 2) Високочестотна монополярна кортикална стимулация – описана от Taniguchi, анодна монополярна стимулация с импулси в групи от 3 до 7 и честота 300-500 Hz [93].
- 3) Кортикални моторни евокирани потенциали – посредством продължителна стимулация на моторен кортекс по техника на Taniguchi през кортикални електроди, локализиращи върху соматомоторен кортекс [9].
- 4) Транскраниални моторни евокирани потенциали.
- 5) Катодна монополярна субкортикална стимулация за локализация на влакна от кортико-спиналния тракт – параметрите на стимулация са приблизително еквивалентни на тези на техниката на Taniguchi (последователност от 5 импулса с продължителност на импулса от 0,5–1 мсек, с времево разстояние между импулсите от 4 мсек, с интензитети на стимулация между 2 и 15 mA.
- 6) Фазова инверсия на соматосензорните евокирани потенциали – осъществявана посредством диференциални отвеждания от съседни кортикални електроди,

разположени в редица, перпендикулярна на Роландовата бразда [28, 29]. Соматосензорните потенциали са евокирани посредством периферна стимулация по стандартна методика на nn. medianus, ulnaris или tibialis в зависимост от поставените цели.

При всяка от изброените техники са използвани стандартни точки на стимулация и отвеждане, дължини на запис, настройки на филтри и параметри на усредняване.

Въз основа провеждането на гореизброените електрофизиологични тестове в хода на интервенцията са регистрирани находки и резултати, съотносими към локализирането на първичен мозъчен кортекс и кортико-спинален тракт или мониторирането на функционалния интегритет на соматомоторната система. Тестовите с локализационен характер дават информация с качествен (кортикално картиране посредством биполярна или монополярна стимулация и ССЕРП фазова инверсия, за локализация на кортикални зони с моторна ефекторна функция) или количествен характер (интензитет на субкортикална стимулация за провокация на моторен отговор, за локализация на кортико-спинален тракт). Тестовите за мониториране на соматомоторната система дават количествена информация за функционалното състояние на системата (моторни евокирани потенциали от транскраниална или директна кортикална стимулация). Съответно на това при провеждането на един или повече от горните количествени тестове са регистрирани и впоследствие анализирани следните електрофизиологични показатели: 1) минимална стойност на интензитета на субкортикална стимулация, при който е бил регистриран електромиографски моторен отговор, в милиампери (mA); амплитуда в микроволтове (mV), както и динамика и крайна трайно задържаща се стойност на същата в проценти спрямо началната за операцията на моторни евокирани потенциали в резултат на 2) транскраниална и 3) директна кортикална стимулация.

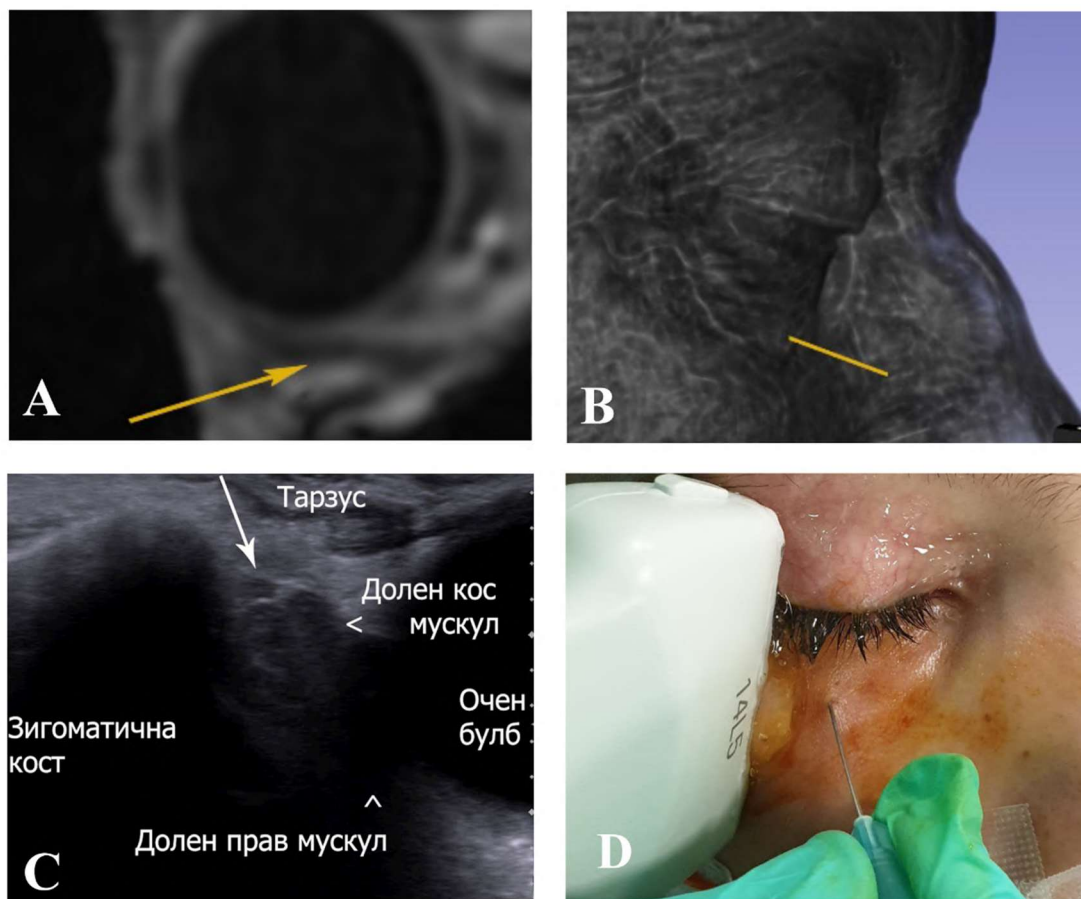
5. Мониториране на очедвигателни нерви

В хода на настоящото проучване за целите на подобряване постоперативните функционални резултати при неврохирургични оперативни интервенции в областта на черепната основа бе разработен протокол за позициониране на интраорбитални електроди за интраоперативно електрофизиологично локализиране и мониториране на трите очедвигателни нерва. Отвеждани са сумарни мускулни акционни потенциали от три очедвигателни мускула: m. rectus inferior (за n. oculomotorius), m. obliquus superior (за n. trochlearis) и m. rectus lateralis (за n. abducens). Записите на активността са отвеждани посредством биполярен монтаж на

двойка нишкови тefлонизирани по протежението, с изключение на върховете им, електроди с диаметър от 76 мкм, позиционирани посредством иглен апликатор с диаметър 25G и дължина 30 мм, базиран на модификации на метода, описан от Lopez [42]. Употребата на този тип електроди позволява, поради флексибилността им след отстраняване на апликатора, безопасно разполагане в орбиталните тъкани и защита на орбиталното съдържимо при позициониране на пациента и в хода на оперативната интервенция. Също така тези електроди дават възможност за селективност при отвеждането на сигнали от целевите мускулни групи поради характеристиките на биполярния монтаж при малко разстояние между електродите и отхвърлянето на шума и паразитните сигнали, генерирани периферно от зоната на обследване [42, 68]. Горното е особено важно при отвеждането на мускулните акционни потенциали от малки по размер обекти като външните очедвигателни мускули и е в основата на наблюдаваните в серията сравнително високи амплитуди на отговорите спрямо отчитаните в предходни изследвания, най-вече при серии със записи от монополярни електродни montaje или неверифицирано позициониране на интраорбиталните електроди [37, 41, 81, 83, 98].

За постигането на подобен тип селективно поставяне на електродите в групата бе развита техника за ултразвуков контрол върху позиционирането на електродите. Характерно за прилаганата от нас техника бе извеждането на точката на достъп към орбитата в клепачите, с въвеждане на водещата игла перкутанно през тарзалните пластинки в орбиталната мастна тъкан и навигирането на върха на иглата под ехографски контрол до достигане на целевия мускул. Приёмът използва характеристичната хиперехогенност на орбиталната мастна тъкан, която дава висок контраст с интраорбитални структури – външни очедвигателни мускули, очен булб и зрителен нерв. Така се постига безопасното позициониране на носещия електродите връх на иглата в целевия мускул, при запазване на безопасна траектория спрямо важните и деликатни интраорбитални органи. Разработиха се специални траектории за достигане на всеки един от трите обследвани мускула, изложени по-долу.

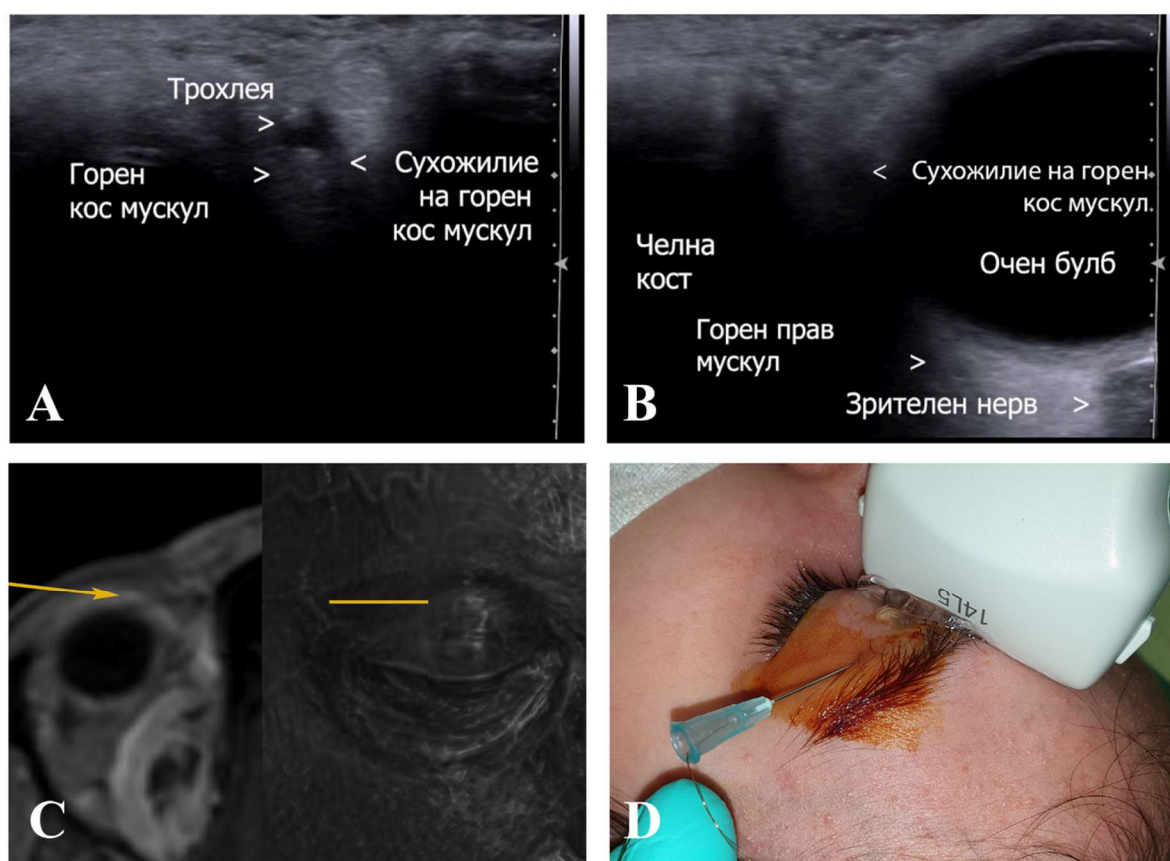
M. rectus inferior (n. oculomotorius, n. III): Върхът на иглата се въвежда през кожата на долния клепач непосредствено над срединната инфраорбитална точка или по вертексно направление от нея до около една четвърт от отсечката, свързваща я с *parlebrale inferior* (Фигура II.0.1). След като иглата пробие долната тарзална пластинка ходът ѝ в орбитата става проследим ехографски. Трансдюсерът на ехографа се поставя на около 0,5-1 см латерално от иглата, при затворени клепачи, с разположение на дългата ос в сагиталната равнина, с центриране в трансверзалната плоскост, определена от точката на навлизане на иглата, и с леко медианно скосяване. При такова позициониране се визуализират ясно костните граници на орбитата, разположението на очния булб и зрителния нерв, както и долен кос и долен прав мускули. Поддържа се неутрална траектория на иглата в трансверзалната равнина спрямо медианната инфраорбитална точка и с краниално направление в сагиталната равнина, общо паралелно на долната стена на очницата, насочена към ретробулбарното пространство и



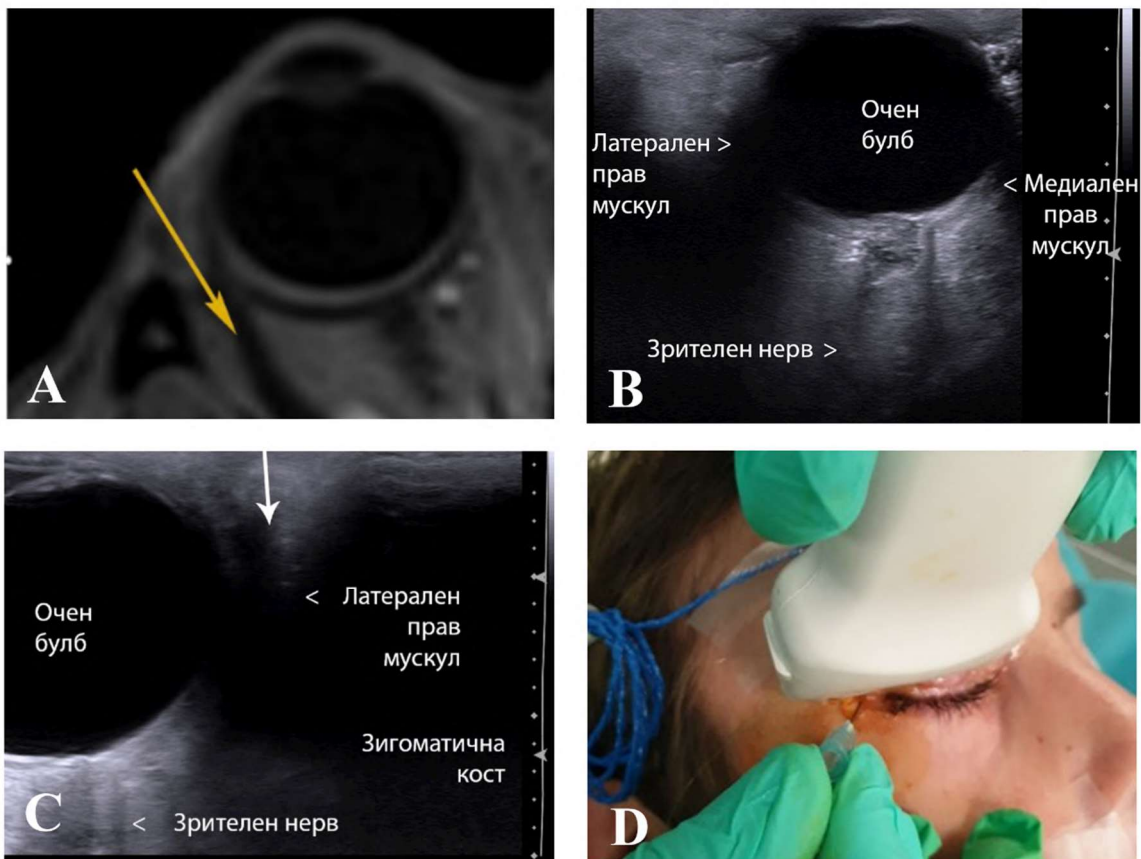
Фигура II.0.1. Техника за ехографски контролирано позициониране на електрод за мониториране на латерален прав мускул/*n. abducens*. A. и B. – МРТ базиран модел на траекторията на позициониране на иглата (означена със стрелка). C. – ехографски образи. D. – Фотография на типично разположение на водещата игла и трансдюсера. (личен архив)

паралелна на тангента на очния булб, допирна на 30-тия паралел на дорзалната хемисфера на булба в сагитална равнина. При тази траектория ходът на иглата е в мастна тъкан, в безопасни граници спрямо булба, до достигането на мускулните влакна на долния прав мускул зад зоната му на захващане пред булбарния екватор. Поддържането на траекторията дава и сравнително безопасно интраконтрално разстояние до зрителния нерв и офталмичната артерия при евентуален интраконтрален ход на иглата.

M. obliquus superior (n. trochlearis, n. IV): Пункционната точка се намира приблизително под центъра на линията, свързваща медианната супраорбитална с фронтозигоматичната точка или в горно-медиалния квадрант на окръжност, вписана в триъгълник, дефиниран от горните две капулометрични точки и exocanthion (**Фигура II.0.2**). След перфориране на тарзалната пластинка иглата приема строго медиална траектория в орбиталното мастно съдържимо без



Фигура II.0.2 Техника за ехографски контролирано позициониране на електрод за мониториране на горен кос мускул/*n. trochlearis*. A. и B. – ехографски образи. C. – МРТ базиран модел на траекторията на позициониране на иглата (означена със стрелка. D. – Фотография на типично разположение на водещата игла и трансдюзера. (личен архив)



Фигура II.0.3. Техника за ехографски контролирано позициониране на електрод за мониториране на латерален прав мускул/*n. sbducens*. A. – МРТ базиран модел на траекторията на позициониране на иглата (означена със стрелка). B. и C. – ехографски образи. D. – Фотография на типично разположение на водещата игла и трансдюсера. (личен архив)

отклонение в дорзална или вентрална посоки. Ехографският трансдюсер се разполага върху затворените клепачи с дългата ос в сагиталната равнина, по линията, съединяваща срединните супра- и инфраорбитална точки и центриран върху проекцията на върха на иглата. При такава позиция се визуализират горната стена на орбитата, очния булб и неговия нерв и горния прав мускул. При медиално транслиране на ехографа може да се проследи хода на сухожилието на горния кос мускул до зоната на трохлеята, където той прави завой по посока на орбиталния апекс и преминава в мускулното тяло. Иглата се въвежда под ехографски контрол в медиална посока, без значими кранио-каудални отклонение и с леко дорзално скосяване, паралелно на гореспоменатото сухожилие, до достигане на зона, намираща в дълбочина зад трохлеята, а върхът ѝ бива навигиран до видимата част на тялото на горен кос мускул.

M. rectus lateralis (n. abducens, n. VI): Пункционната точка е разположена на линията свързваща *exocanthion* с кожната проекция на *ectoconchion*, а иглата преминава през латералния тарзален шев за да достигне орбиталното мастно тяло (**Фигура II.0.3**). Ехографският трансдюсер се разполага с дългата ос в трансверзалната равнина на ниво фронтно-зигоматична точка и центриране в сагитална плоскост,

дефинирана от *exocanthion*, каудално скосяване и променлива кранио-каудална ангулация при проследяване на траекторията на иглата. Тази позиция позволява визуализирането на очния булб и зрителния нерв и на латералния прав мускул. Траекторията на иглата е приблизително паралелна на латералната орбитална стена и на тангента, допирна на 30-ти паралел на дорзалната хемисфера на очния булб в трансверзална равнина. По този начин върхът на иглата достига безопасно влакната на латералния кос мускул на около 1 сантиметър зад булбарния екватор и зад инсерционната зона, а траекторията е такава, че се запазва безопасна дистанция до зрителния нерв и прилежащия му съдово-нервен комплекс при евентуалното ѝ навлизане интракранално.

Последните стадии на позиционирането на водещата игла се определят от импедансометричния контрол, като се приема за задоволително достигането на стойности от около 20-40 кОм за поне единия от двойката електроди (обикновено за *m. obliquus superior* са характерни по-високи стойности). Незадължителен момент при навигирането на финалната позиция на електродите е нискочестотната нискоинтензивна стимулация през двата електрода, която, в отделни случаи може да доведе до мускулни съкращения и съответното видимо отклонение на очния булб в характерната за съответния мускул посока. Липсата на подобен отговор не е белег на неправилна позиция на електрода (такива не биха се наблюдавали например при много близко разположение на двата нишкове електрода или при шънтиране на токовете от върха на иглата), но има потвърдителен характер. При достигане на задоволителна позиция на електродите спрямо гореописаните методи водещата игла се отстранява, а нишковите електроди се фиксират и обезопасяват трайно и се отвеждат към предусилвателния блок.

6. Обработка на данните и използвани софтуерни пакети

Клиничните данни и обобщените електрофизиологични данни бяха записани обработка под табличен вид във файлови формати XLSX и CSV. Установените в хода на всяка една

оперативна интервенция промени в находките от електрофизиологичното невромониторирание са отбелязвани като ключови събития с цел способстване и улеснение на последващия анализ. Данните от отделните клинични са разглеждани постоперативно с цел идентифициране на времева и причинно-следствена корелация между настъпилите електрофизиологични събития и моменти с критична важност, отразени в хирургични оперативни и анестезиологични протоколи. При наличен снимков материал и видеозаписи същите са служили за директен източник на информация за наличието на настъпили критични събития и времето на тяхната поява.

Първичният анализ на данните в графична среда се проведе с помощта на Microsoft Excel 365 (Microsoft Corporation, Richmond, Virginia, United States). Последващият статистически анализ се осъществи през скриптови „тетрадки“ на разширението на интерактивната развойната среда JupyterLab [34] за редактора на програмен код Visual Studio Code (Microsoft Corporation, Richmond, Virginia, United States) [17]. В хода на обработка на данните, дескриптивен и статистически анализ и генериране на илюстративните графики се използваха следните модули на програмния език Python и развойната среда JupyterLab (Таблица 2.):

Таблица 2 Python модули, използвани при обработка и статистически анализ на данните.		
	Име на модул	Линк към уебсайт
Математически анализ и цифрови манипулации	NumPy	https://numpy.org/
	SciPy	https://scipy.org/
Обработка на таблични бази данни	Pandas	https://pandas.pydata.org/
Статистически анализ	scipy.stats	https://scipy.org/
	statsmodels	https://www.statsmodels.org/stable/index.html
	scikit_posthocs	https://scikit-posthocs.readthedocs.io/en/latest/
Генериране и анотация на графики	Matplotlib	https://matplotlib.org/
	Seaborn	https://seaborn.pydata.org/
	Plotly	https://plotly.com
	Statannotations	https://github.com/trevismd/statannotations

Също така бяха използвани специфични програмни модули за процеса на генериране на класифициращите модели от машинно самообучение (Таблица 3):

Таблица 3 Модули, използвани при процесите на машинно самообучение.		
	Име на модул	Линк към уебсайт
Подготовка на бази данни	sklearn.compose	https://scikit-learn.org/stable/
	sklearn.preprocessing	
	Кръстосано валидиране на модели	
Оценка на модели	sklearn.metrics	
Генериране на модели	XGBoost xgboost.XGBClassifier	https://xgboost.readthedocs.io/en/stable/
Оценка степента и посоката на влиянието на предикторите	shap	https://shap.readthedocs.io/en/latest/index.html
Елиминиране на предиктори	SHAP recursive feature elimination (ShapRFECV)	https://ing-bank.github.io/probatus/api/feature_elimination.html
Генериране и анотация на графики	Matplotlib	https://matplotlib.org/
	Seaborn	https://seaborn.pydata.org/
	Plotly	https://plotly.com
	Statannotations	https://github.com/trevismd/statannotations

7. Използвани статистически методи:

Сравнение на дяловото разпределение случаи по номинални категории е провеждано чрез точният тест на Fisher (Fishers's exact test). За сравнението на средните стойности и разпределението на количествени променливи между две групи е провеждан t-тестът на Student. За сравнение на стойностите на рангови променливи или при отхвърляне на нормално

разпределение на количествените променливи чрез тест на D'Agostino и Pearson е прилаган непараметричният U-тест на Mann-Whitney-Wilcoxon. Сравнението на количествени променливи между три или повече групи е осъществявано посредством анализ на дисперсията (ANOVA), който е провеждан в едно- или двуфакторния си подвид. Приложимостта на ANOVA за специфичния случай е потвърждавана след оценка на равеност на дисперсията посредством тест на Levene и на нормално разпределение на остатъците (поради сравнително ниска бройка на случаите в групите) на линейния модел чрез тест на Shapiro-Wilk. За установяване значими разлики между отделните двойки групи при значим ANOVA тест е прилаган post-hoc HSD (honestly significant difference) тест на Tukey. Сравнението на стойности на рангови променливи между три или повече групи, както и на количествени променливи при неприложимост на ANOVA според горните условия е осъществявано посредством H-теста на Kruskal и Wallis, а post-hoc анализът за разлики между групите по двойки – чрез тест на Dunn. За установяване на корелация между две количествени променливи е използван коефициентът на Pearson, а в случаите на рангови променливи – ранговите корелационни коефициенти на Spearman и Kendall. Като статистически значими са приемани стойности на р-коефициента по-малки или равни на 0,05.

8. Класификационни модели от машинно самообучение

Моделите от машинно самообучение са генерирани посредством XGBoost (eXtreme Gradient Boosting) класифициращ алгоритъм, състоящ се в основата си от рандомизирана гора от дървета на решенията (decision trees), подложени на цикли на градиентна оптимизация [11]. Моделът е избран поради сравнително високата му успеваемост, приложимостта му към сравнително малки бази данни ($N = 2^5-2^9$), вътрешната му способност за интеграция на липсващи данни и частичната му поддръжка на категорийни променливи, която комбинация от характеристики му определя специално място сред алгоритмите за машинно самообучение. В повечето случаи преди генерирането на модела номиналните категорийни променливи (напр. „степен на туморна резекция“) са превръщани в подгрупи на дихотомни номинални променливи (напр. „степен на туморна резекция//парциална“ със стойности 1 и 0). Категорийните променливи с кардиналност > 2 са запазвани в първоначалния им вид при специални случаи на необходимост от анализ на влиянието върху модела на едно или повече от състоянията на тази променлива на фона на съвкупността от всичките му регистрирани състояния, при което са генерирани отделна линия категорийни класификационни модели.

Оценката на прогнозните способности на модела е провеждана посредством кръстосано валидиране на резултатите, за да се избегне „приучаване“ на модела към подадените му данни (т. нар. *overfitting*). Процесът на кръстосано валидиране включва многократни цикли на разделяне на базите данни на тренировъчна и тестова група (съотношение на групите между 80/20 и 90/10%), трениране на модела върху тренировъчната група, оценка на прогнозните способности върху тестовата група и усредняване на резултата. Всяко генериране на модел, както в частичните цикли за валидиране, така и на финален, извън тях, е съпътствано от провеждане на оптимизация по отношение на хиперпараметрите на модела чрез Бейсова оптимизация от *scikit-optimize* модула, като самият процес на хиперпараметрична оптимизация е допълнително кръстосано валидиран за избягване на аберантни резултати. Оценката на прогнозите на модела бе базирана на следните показатели:

1. Позитивна предиктивна стойност (*precision, positive predictive value, PPV*):

$$PPV = \frac{TP}{TP + FP'}$$

където *TP* – броят на реално позитивните по класификационен белег случаи, които са определени и от модела като позитивни, *FP* – определените от модела като позитивни случаи, които реално са негативни по класификационен белег, фалшиво позитивни.

2. Чувствителност (*sensitivity, recall, true positive rate, TPR*):

$$TPR = \frac{TP}{TP + FN} = \frac{TP}{P}$$

където *FN* – броят на реално позитивните случаи, определени от модела като негативни, фалшиво негативни, *P* – всички реално позитивни случаи.

3. F-критерий – балансирана оценка на прогнозата на модела, базирана върху горните два показателя:

$$F_1 = \frac{2}{PPV^{-1} + TPR^{-1}} = 2 \frac{PPV \times TPR}{PPV + TPR} = \frac{2TP}{2TP + FP + FN}$$

4. Крива на позитивната предиктивна стойност към чувствителността на модела (*precision-recall curve, PRC*) и площ под кривата (*AUPRC*) – аналогично на площта под *receiver operator* кривата (*AU-ROC*) дава информация за точността на прогнозата на модела, но е със запазена информативност в случаи с висок дисбаланс между пропорциите на позитивните и негативните случаи [19]. Пример – **Error! Reference source not found.**

5. Корелационен коефициент на Матюс (ф-коефициент, Matthews correlation coefficient, MCC):

$$MCC = \frac{Cov(c, l)}{\sigma_c \times \sigma_l} = \frac{TP \times TN - FP \times FN}{\sqrt{(TP + FP) \times (TP + FN) \times (TN + FP) \times (TN + FN)}}$$

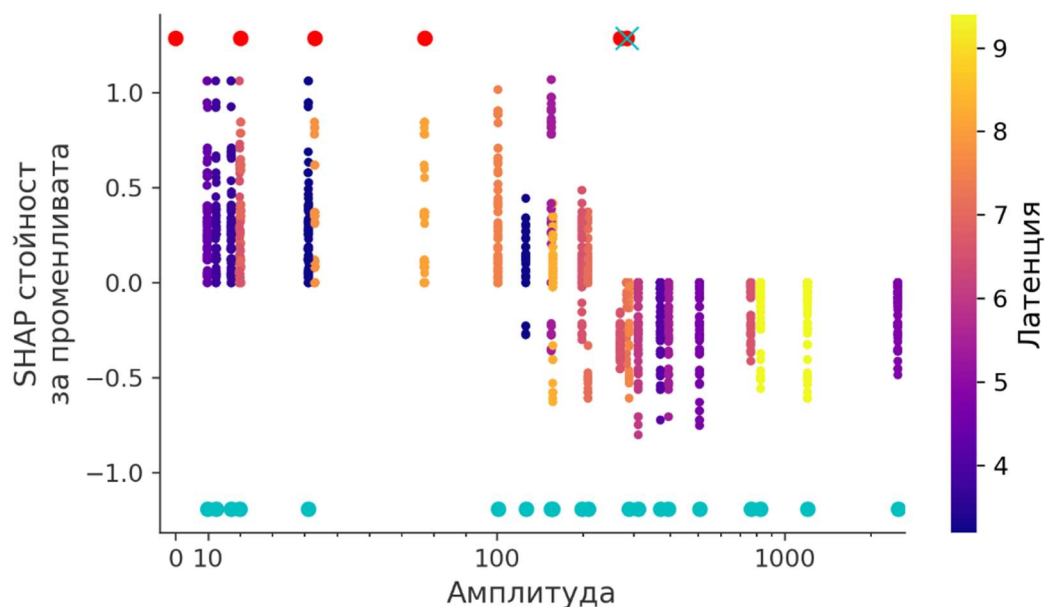
където TN – броят на реално негативните случаи, предсказани и от модела като негативни. Изразява корелацията на истинските класове c с прогнозните класове l , като $Cov(c, l)$ е ковариантността на истинските и предсказаните класове, а σ са съответните им стандартни отклонения. Варира между -1 и $+1$, като стойност от $+1$ означава пълно съвпадение на прогнозата, 0 – модел, даващ напълно произволни прогнози, и -1 – пълно разминаване между прогнозата и реалните резултати. ф-коефициентът е тясно взаимосвързан и с χ^2 -статистиката за таблица 2x2:

$$|MCC| = \sqrt{\frac{\chi^2}{n}}$$

където n е общия брой случаи. Корелационният коефициент на Matthews дава високоинформативна оценка за бинарни класификационни модели дори и при наличен дисбаланс между пропорциите на позитивните и негативните класове [12-15].

6. Таблица на грешките (confusion matrix): спомага съпоставянето на реалните позитивен и негативен класове с прогнозираните от модела класове (Пример - **Фигура II.17**).

Същевременно и паралелно с оценката на прогнозните способности на модела е проведена и оценка на значението на различните предиктивни фактори за крайното решение на модела както като сила на въздействие. За тази цел в тестовия етап на всеки цикъл на кръстосано валидиране на класификационните модели се изчислиха SHapley Additive exPlanations (SHAP) стойности, които са алгоритъм-агностични показатели, приели широко разпространение при интерпретаторския анализ на *black-box* машинни модели [43]. Съответно на това за всеки изследван фактор се изчислиха средните за циклите на кръстосано валидиране абсолютни SHAP стойности, както и разпределението на показателя за всички пермутации. Положителни SHAP стойности за конкретен тестови резултат на определена променлива показват ефект на променливата по посока класификация в позитивната група (в конкретната работа – за наличие на предходно дефинирания при анализа постоперативен



Фигура II.0.4 Илюстративен пример на графика на взаимодействието на предиктивните фактори и ефектите им върху прогнозата на класификационен.

дефицит), а отрицателните – за класифициране в негативната. Като логично следствие след идентифицирането на нискоинформативните предиктори се проведе последваща оптимизация на модела с намаление на броя на предиктивните фактори и съответно на количеството необходима информация (и паралелно елиминиране на наличния информационен шум) с цел запазване или достигане на по-висока прогнозна

способност на класификационния модел, оценена по гореописаните критерии. За тази цел се приложи алгоритъм за поетапно кръстосано валидирано рекурсивно елиминиране на предиктори по техните SHAP стойности от програмния пакет Probatus на ING Bank [24].

За целите на анализа на значението на различните стойности на променливите, както на взаимодействието им с други променливи, върху прогнозите на модела се модифицира графиката на взаимодействие (interaction plot, scatter) от програмния модул *shap* по следния начин (Фигура II.0.4): По абсцисата са нанесени стойностите на първата променлива („амплитуда“, в мкВ), скалата е полулогаритмична, с линейност до 100 мкВ. По ординатата са нанесени SHAP стойностите, като положителните стойности показват тенденция към класифициране на конкретния случай като позитивен (т.е. обвързан с риск от развитие на белега, в случая дефицит), а отрицателните – към класифициране на случая като негативен; крайната прогноза на модела е следствие от сумата на SHAP стойностите за всички променливи. Всяка единична точка в централната част на графиката съответства на един случай от тестовия етап на кръстосаното валидиране на модела, общия им брой е равен на

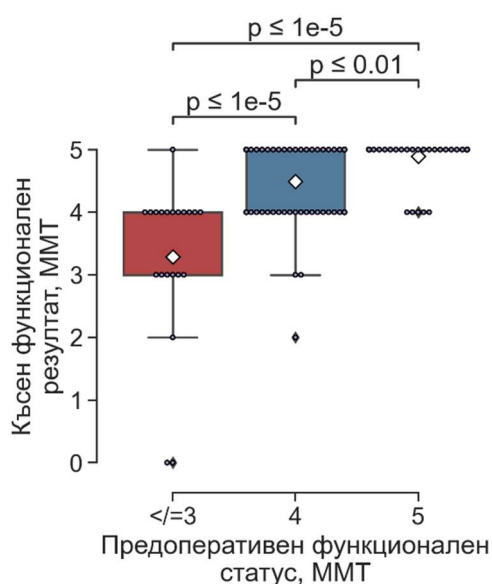
произведението на циклите на кръстосано валидиране и броя тестови случаи в цикъла. Цветът на точките съответства на стойността на втория предиктор за конкретния случай („латенция“, в милисекунди). При малък брой случаи една вертикално линейна едноцветна група съответства на един и същ клиничен случай, като различните точки в нея са генерирани при различни пермутации на модела. Светлосините точки в най-долната част на графиката приемат X -координатите на отделните клинични случаи, които са реално негативни по класификационния белег (в случая дефицит), а яркочервените точки в най-горната част на графиката – X -координатите на отделните клинични случаи, които са реално позитивни по класификационния белег; т.е. съответстват на разположението на вертикалните ивици на съответните клинични случаи по абсцисата. Точка, покрита с кръст от другия цвят съответства на случай, при който моделът е дал фалшиво позитивна (син кръст) или негативна (червен кръст) прогноза. Така интерпретацията на горната графика води до следните разсъждения: стойности на променливата „амплитуда“ под 100 мкВ водят до прогноза на модела в посока определяне на случая като позитивен по белега на класификация; съпоставянето на негативните и позитивните случаи с амплитуда под 100 мкВ показва, че при позитивните случаи показателят „латенция“ е с високи стойности (топли цветове по цветовата скала), а при негативните – с ниски (студени цветове по цветовата скала).

Резултати и обсъждане.

1. Електрофизиологични критерии за оценка риска от увреда на първичен моторен кортекс и кортико-спинален тракт при супратенториални хирургични интервенции.

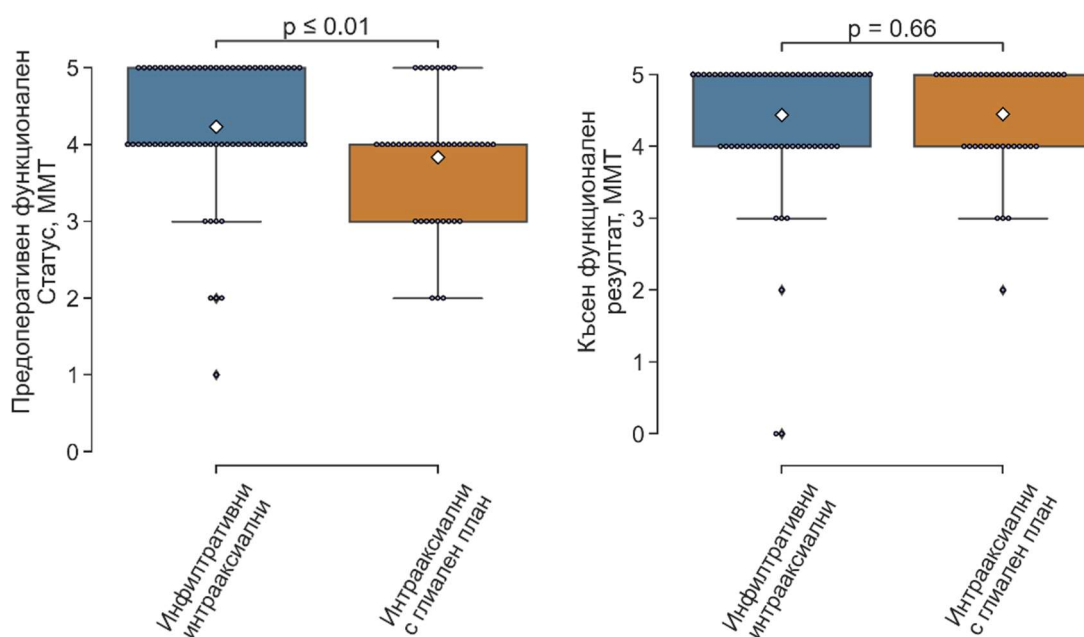
1.1. Функционален резултат по отношение първичен моторен кортекс и кортико-спинален тракт.

Предоперативно в 48 случая не е регистриран предоперативен соматомоторен дефицит (36,9%). При близо половината от случаите (N = 61, 46,9%) патологичният процес, индициращ интервенцията, е довел до предоперативни соматомоторни нарушения в лека степен (4 от 5 точки по скалата за мануално мускулно тестване, ММТ). Значимо по-редки са случаите с умерено тежък или тежък предоперативен двигателен дефицит – съответно 10,8%, 4,6% и 0,8% за 3^{та}, 2^{ра} и 1^{ва} степени по ММТ. Постоперативно повече от половината случаи в серията (N = 78, 60,0%) не се установява наличен соматомоторен дефицит в късния етап на проследяването. В 40 от случаите (30,8%) е регистриран лек по тежест двигателен дефицит (4^{ри} от 5 точки по ММТ скалата), а умерен и тежък дефицити при съответно 6,2% и 3% от случаите.



Фигура II.1. Късен постоперативен функционален резултат (ММТ) на случаите в групи, разпределени по предоперативен статус.

При разглеждането на клиничната серия по групи спрямо предоперативен функционален статус ($\leq 3, 4$ или 5 точки по ММТ скалата) се установи статистически значима разлика в късния постоперативния функционален резултат от проведения тест на Kruskal-Wallis с Н-критерий = 51,4 и ниво на значимост $p < 0,000001$. Проведеният post-hoc тест на Dunn идентифицира статистически значими разлики между постоперативните резултати по ММТ на групата с нормален предоперативен статус ($N = 48$, медианна – 5 и средна – $4,89$ стойности при стандартно отклонение $0,31$) и тези на групите с предоперативен статус 4 точки по ММТ ($N = 61$, медианна – 5 и средна – $4,49$ стойности със стандартно отклонение $0,65$), с ниво на значимост $p = 0,0023$, и с предоперативен статус ≤ 3 точки по ММТ ($N = 21$, медианна – 4 и средна – $3,28$ стойности при стандартно отклонение $1,27$), с ниво на значимост $p < 0,000001$ (Фигура II.1). Статистически значими са разликите в постоперативния резултат и между групите с предоперативен дефицит 4 точки по ММТ и със статус ≤ 3 точки по ММТ с ниво на значимост $p = 0,000004$.

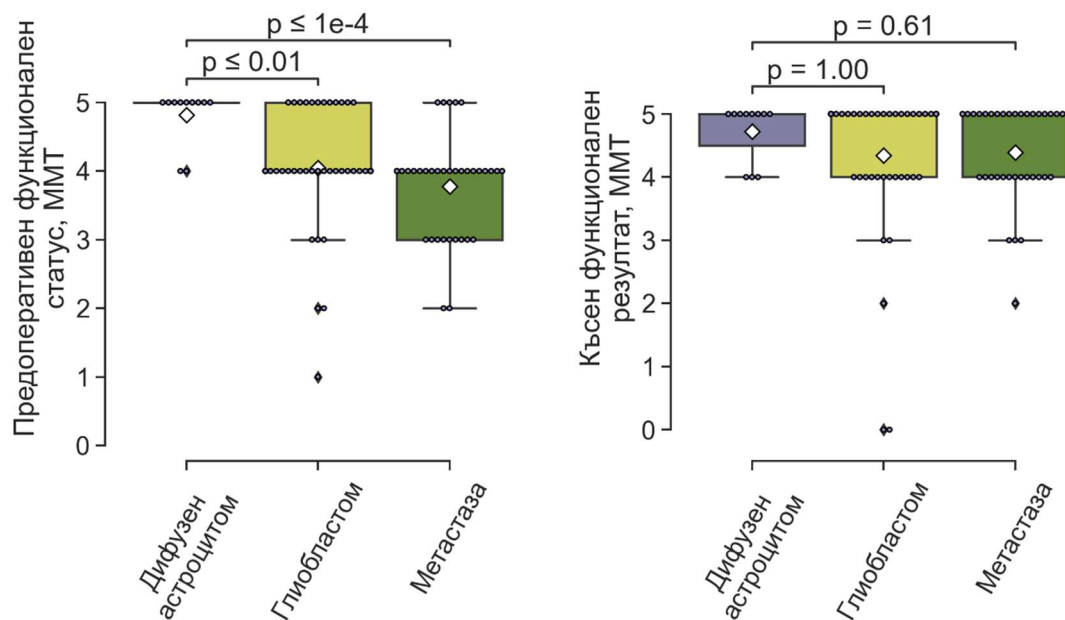


Фигура II.2 (вляво) Предоперативен функционален статус при пациенти с инфилтративни интрааксиални тумори и при такива с интрааксиални тумори с глиален план. **(вдясно)** Късен постоперативен функционален резултат при двете групи.

Чрез сравнителен анализ на групите на пациенти, оперирани по повод интрааксиални инфилтративни тумори и по повод интрааксиални тумори с глиален план, по отношение предоперативния и постоперативния моторни функционални статуси, се установиха

статистически значими разлики в предоперативния соматомоторен статус между двете групи – със средни рангови стойности съответно 4,23 (N = 73, медианна стойност – 4 и стандартно отклонение – 0,84) и 3,83 (N = 42, медианна стойност – 4 и стандартно отклонение 0,82) – със стойности на U-ранговия критерий на Mann-Whitney 1979,5 с ниво на значимост $p = 0,0047$ (Фигура II.2, вляво). Тази разлика не се наблюдава по отношение къмния функционален резултат (Фигура II.2, вдясно).

При подробно разглеждане на предоперативния функционален статус в случаите в групата по най-честите хистологични групи тумори (дифузен астроцитом, глиобластом и метастатични лезии) се установява подобна значима разлика (при тест на Kruskal-Wallis с $H = 17,7$ и ниво на значимост $p = 0,00014$). Post-hoc анализът посредством тест на Dunn идентифицира значими разлики в предоперативните стойности по ММТ скалата между пациенти с дифузни астроцитом (N = 11, средна – 4,82 и медианна – 5 стойности със стандартно отклонение – 0,404) и такива с глиобластоми (N = 44, средна – 4,05 и медианна – 5 стойности със стандартно отклонение – 0,86) с ниво на значимост $p = 0,0064$, както и между първата група и тази на пациентите с метастази (N = 36, средна – 3,78 и медианна – 4 стойности със стандартно отклонение – 0,76) с ниво на значимост $p = 0,00008$ (Фигура II.3,

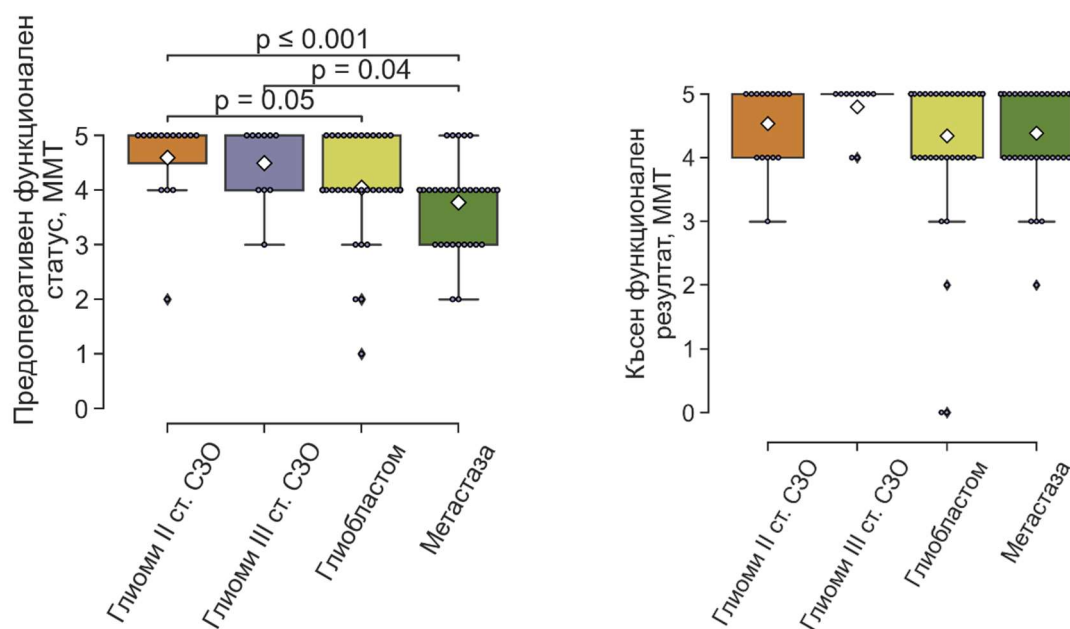


Фигура II.3 (вляво) Предоперативен функционален статус по групи клинични случаи с трите най-чести хистологични типа в серията. **(вдясно)** Късен постоперативен функционален резултат при трите групи.

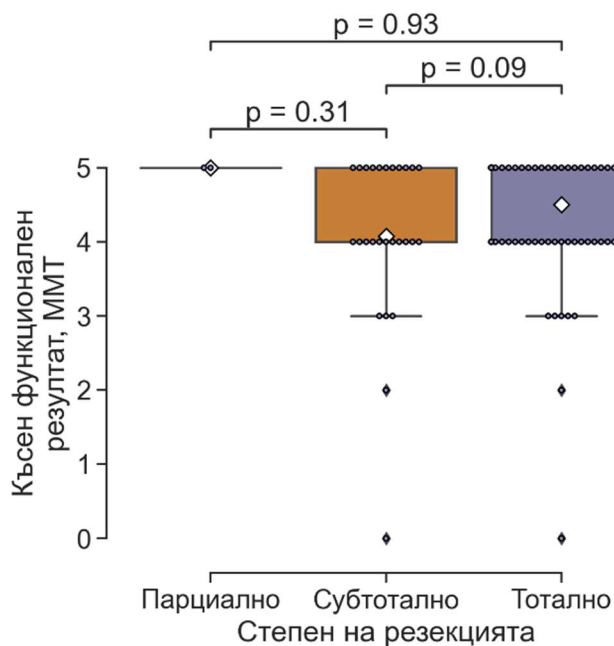
вляво). Тези разлики между групите не се установяват по отношение късния функционален резултат ($p = 0,44$, **Фигура II.3, вдясно**).

Сходни са разликите и при разпределяне на случаите с туморни формации по групи на трите степени на малигненост на първични глиални тумори според класификацията на СЗО (II до IV) и вторични метастатични лезии (Kruskal-Wallis H-критерий = 18,21, $p = 0,0004$) със сигнификантни разлики между групата на пациентите с метастази и тези с глиални тумори II ст. по СЗО ($N = 15$, средна – 4,6 и медианна – 5 стойности със стандартно отклонение 0,71) съответно с нива на значимост $p = 0,00067$ и $p = 0,041$, както и между групите на пациенти с глиоми II степен по СЗО и тези с глиобластоми – $p = 0,47$ (**Фигура II.4, вляво**). Не се намират значими разлики между горните групи по отношение постоперативния функционален статус ($p = 0,46$, **Фигура II.4, вдясно**).

Не се установяват статистически значими разлики в предоперативния функционален статус при разглеждане на обследваната група по подгрупи на постигната степен на резекция при пациентите с туморни формации (Kruskal-Wallis H-критерий и нива на значимост



Фигура II.4 (вляво) Предоперативен функционален статус по групи оперативни случаи с глиоми II-IV ст. по СЗО и метастатични лезии. **(вдясно)** Късен постоперативен функционален резултат при четирите групи.

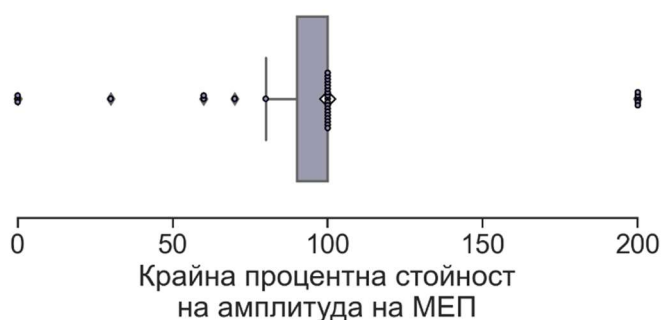


Фигура II.5 Късен постоперативен функционален резултат според степен на постигната резекция на туморните процеси

съответно 3,32 и $p = 0,19$), но има гранично значими такива по отношение късния постоперативен функционален резултат (статистика 6,01 и ниво на значимост $p = 0,049$), като post-hoc тестът на Dunn по двойки групи показва клоняща към значима разлика в резултата за пациенти с постигната субтотална резекция (средна – 4,07 и медианна – 4 стойности и стандартно отклонение 1,14) и за тези с постигната тотална резекция (средна 4,5 и медианна – 5 стойности, стандартно отклонение 0,82) с ниво на значимост $p = 0,09$ (Фигура II.5). Няма значими разлики в пред- и постоперативния параметър при анализ на групата по подгрупи с или без поява на електрофизиологични белези на повишен риск от неврологична увреда в хода на интервенцията.

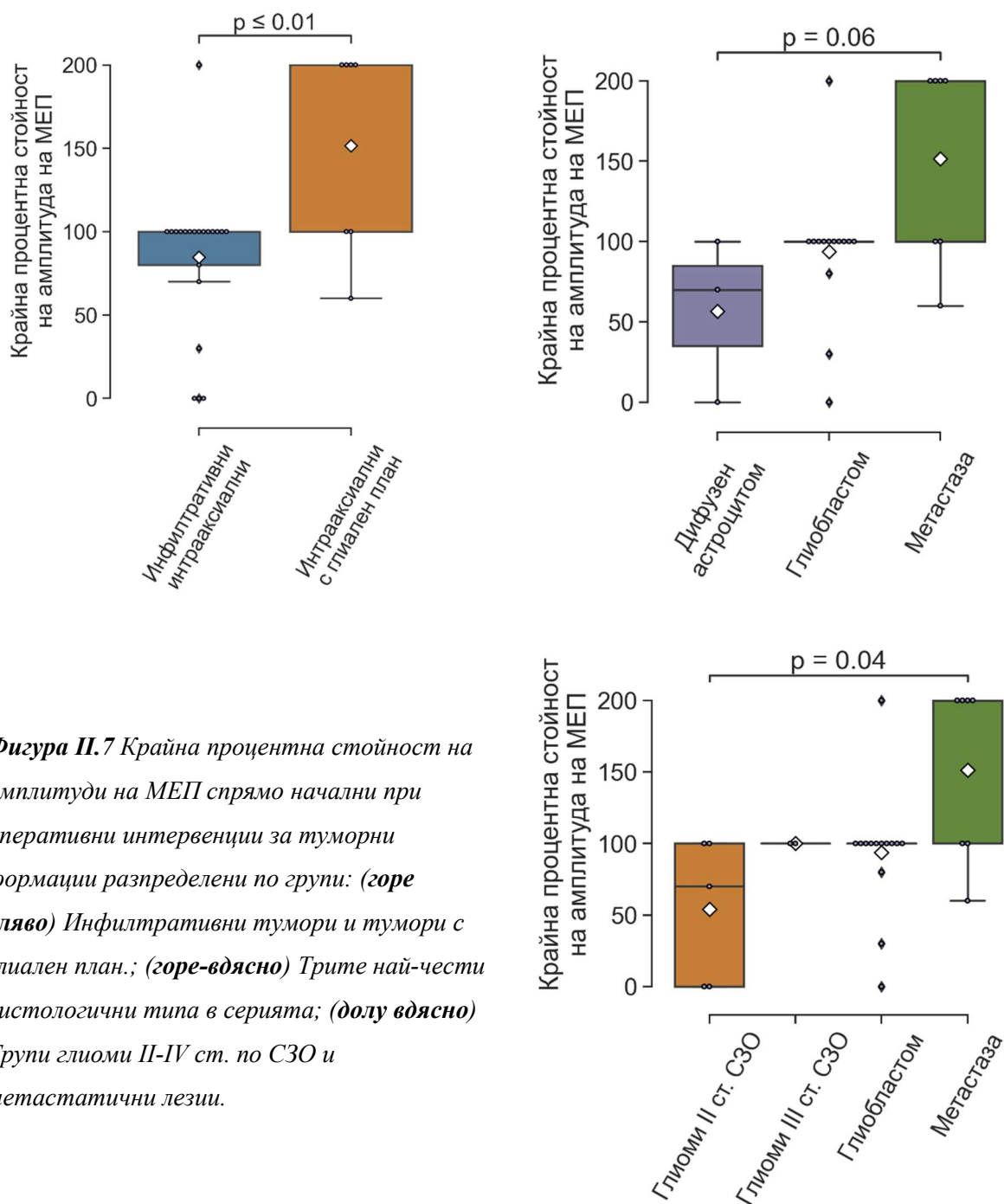
1.2. Електрофизиологични критерии за увреда на първичен моторен кортекс и кортико-спинален тракт

В 31 случая в серията в хода на оперативната интервенция са регистрирани амплитуди



Фигура II.6 Графика на разпределение на крайната процентна стойност на амплитудата на транскраниални моторни евокирани потенциали.

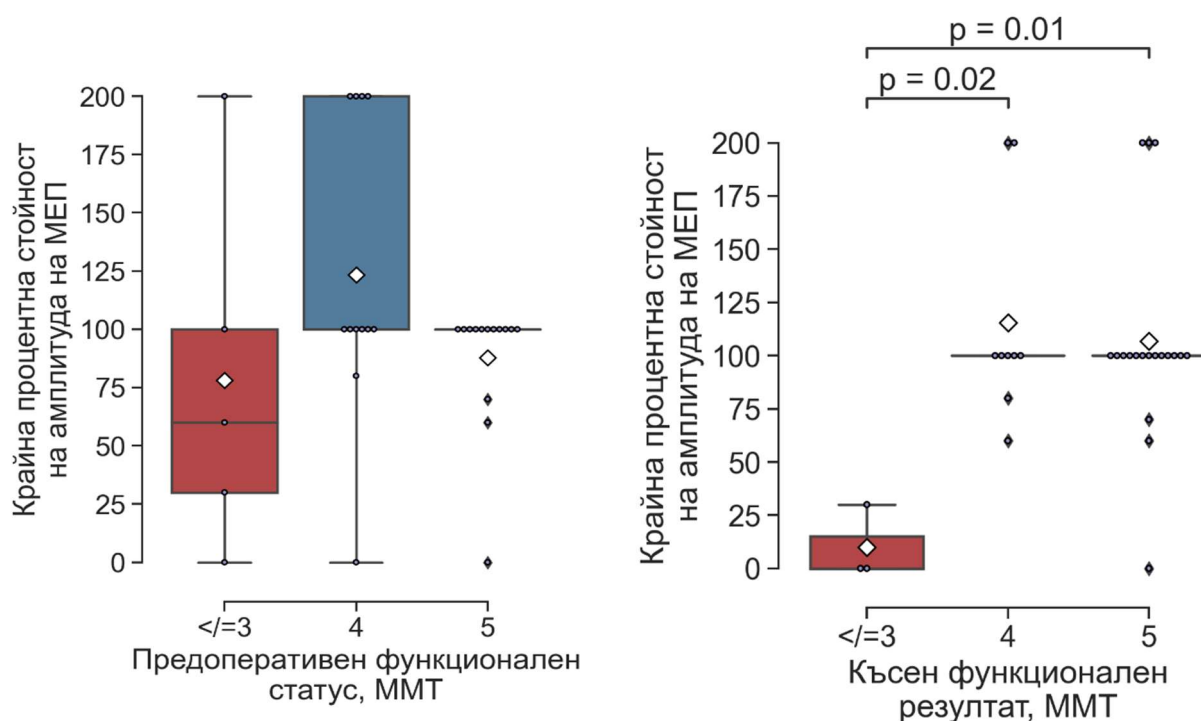
на моторни потенциали, евокирани при транскраниална електрическа стимулация (ткМЕП) по стандартизирани параметри. Средната стойност на отчетени в края на интервенцията процентни, спрямо началните такива, стойности на амплитуди на отговорите е 100%, с медианна стойност 100% и стандартно отклонение 54,59 (в диапазон от 0 до 200%) (Фигура II.6).



Фигура II.7 Крайна процентна стойност на амплитуди на МЕП спрямо начални при оперативни интервенции за туморни формации разпределени по групи: (горе вляво) Инфилтративни тумори и тумори с глиален план.; (горе-вдясно) Трите най-чести хистологични типа в серията; (долу вдясно) Групи глиоми II-IV ст. по СЗО и метастатични лезии.

Сравнени бяха крайните процентни стойности на амплитудите на транскраниални МЕП при случаи с интервенции по повод инфилтративни интрааксиални тумори (N = 21, средна – 84,76% и медианна – 100% стойности при стандартно отклонение – 45,55) и такива за интрааксиални формации с псевдоплан (N = 7, средна – 151,4% и медианна 200% стойности при стандартно отклонение – 62), като се намери значима разлика между стойностите за двете групи при провеждане на Student’s t-test със статистика -3,07 и ниво на значимост $p = 0,005$ (при негативен тест за проверка на нормално разпределение в групите на D’Agostino и Pearson) (Фигура II.7, горе вляво).

Подробното разглеждане на групата по подгрупите на трите най-чести хистологични типа интрааксиални тумори демонстрира наличието на значими разлики в крайните амплитуди на транскраниалните МЕП при теста на Kruskal-Wallis с $H = 6,05$ и ниво на значимост $p = 0,048$ (при аналогично значим сигнификантен резултат на ANOVA – $F(2,21) = 4,73$, $p = 0,02$, но неприложим при сигнификантен тест на Shapiro-Wilk за нормално разпределение на остатъците, $p = 0,042$). Post-hoc Dunn тестът демонстрира наличието на клонящи към значими разлики в между групите на случаи с дифузни астроцитомии (N = 3,



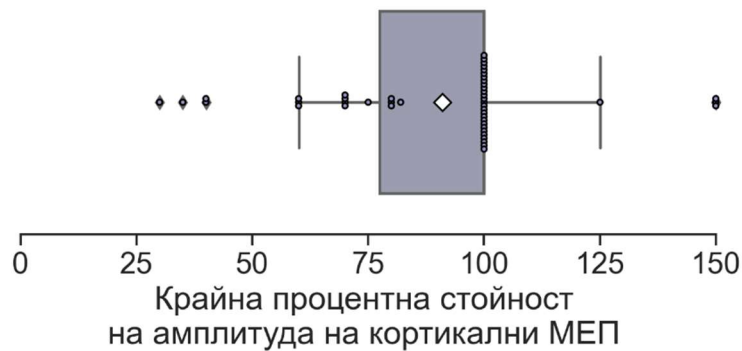
Фигура II.8 Крайна процентна стойност на амплитуди на МЕП спрямо начална по групи спрямо: (вляво) Предоперативен функционален статус; (вдясно) Късен постоперативен функционален резултат.

средна – 56,7% и медианна – 70% стойности със стандартно отклонение 51,3) и тези с метастатични лезии (N = 7, средна – 151,4% и медианна 200% стойности) с ниво на значимост $p = 0,060$ (**Фигура II.7., горе вдясно**).

Тези резултати се затвърждават при разпределение на първичните глиални тумори по групи на малигненост по класификацията на СЗО – Kruskal-Wallis H-критерий = 7,65 и $p = 0,05$ (при неприложим ANOVA с $F(3,24) = 4,08$, $p = 0,018$ и сигнификантен тест на Shapiro-Wilk за нормално разпределение на остатъците, $p = 0,034$). Намира се и значима разлика между стойностите на показателя за групата с метастатични лезии и тази с глиални тумори II степен по СЗО (N = 5, средна – 54% и медианна – 70% стойности при стандартно отклонение – 50,8) при проведения post-hoc тест на Dunn с ниво на значимост $p = 0,038$ (**Фигура II.7, долу вдясно**).

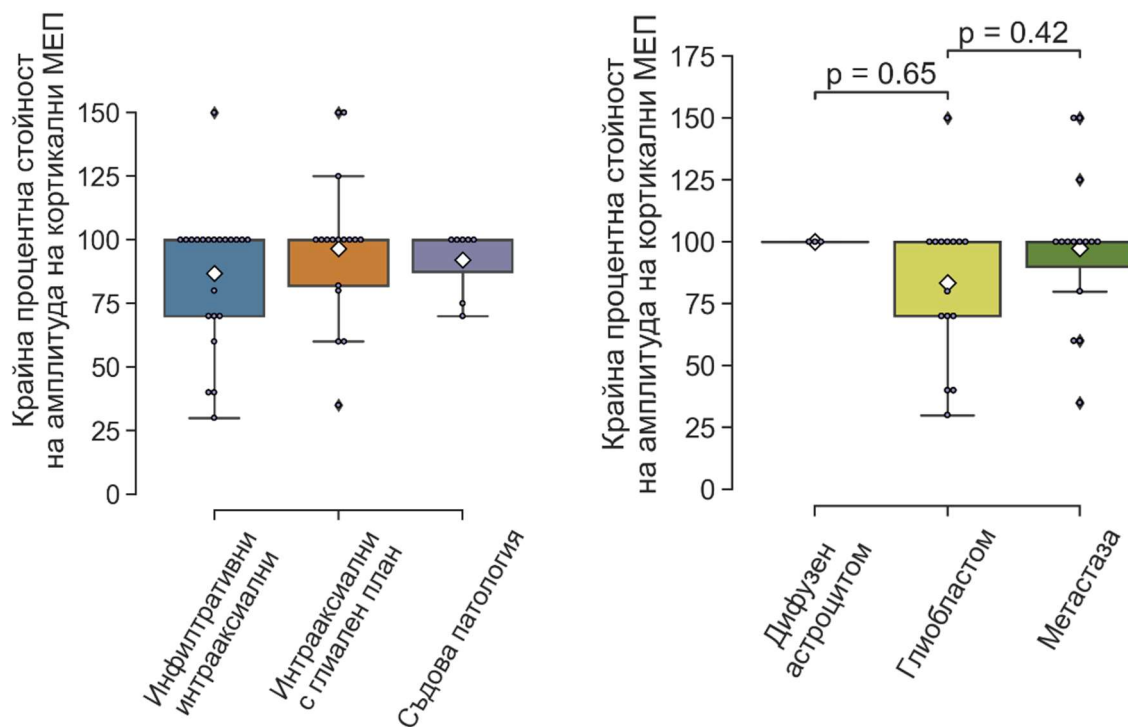
При крайните процентни стойностите на амплитудите на транскраниални МЕР при разпределение на популацията по групи спрямо функционален предоперативен статус – 5, 4 и 3 или по-малко точки по скалата за ММТ не се установяват сигнификантни разлики при провеждане на ANOVA с $F(2,28) = 1,97$, $p = 0,16$ (негативни тестове на Levene за равеност на дисперсията и на Shapiro-Wilk за нормално разпределение на остатъците) (**Фигура II.8, вляво**). От друга страна оценката на късния постоперативен статус при анализ по гореизброените групи показва наличието на значими разлики – Kruskal-Wallis H-критерий = 8,94, $p = 0,011$ (при неприложим ANOVA с $F(2,28) = 6,18$, $p = 0,006$ със сигнификантен тест на Shapiro-Wilk за нормално разпределение на остатъците, $p = 0,00003$). Post-hoc тестът на Dunn установява сигнификантни разлики в крайната процентна амплитуда на ткМЕР между групата на случаи с постоперативен резултат ≤ 3 от 5 точки по скалата на ММТ (N = 3, средна – 10% и медианна – 0% стойности, 0–30% диапазон) и тези с резултат от 4 точки (N = 9, средна – 115,5% и медианна – 100%, диапазон 60–200%) с ниво на значимост $p = 0,017$, както и между първата група и тази с нормален постоперативен резултат (N = 19, средна – 106,8% и медианна – 100% стойности и диапазон 0–200%) с ниво на значимост $p = 0,011$ (**Фигура II.8, вдясно**).

Не се намират статистически значими разлики в крайните процентни стойностите на амплитудите на ткМЕР при разглеждане на популацията по групи по степен на постигнатата резекция при туморните процеси, както и по наличието или не на електрофизиологични критерии за повишен риск за неврологична увреда в хода на оперативната интервенция.



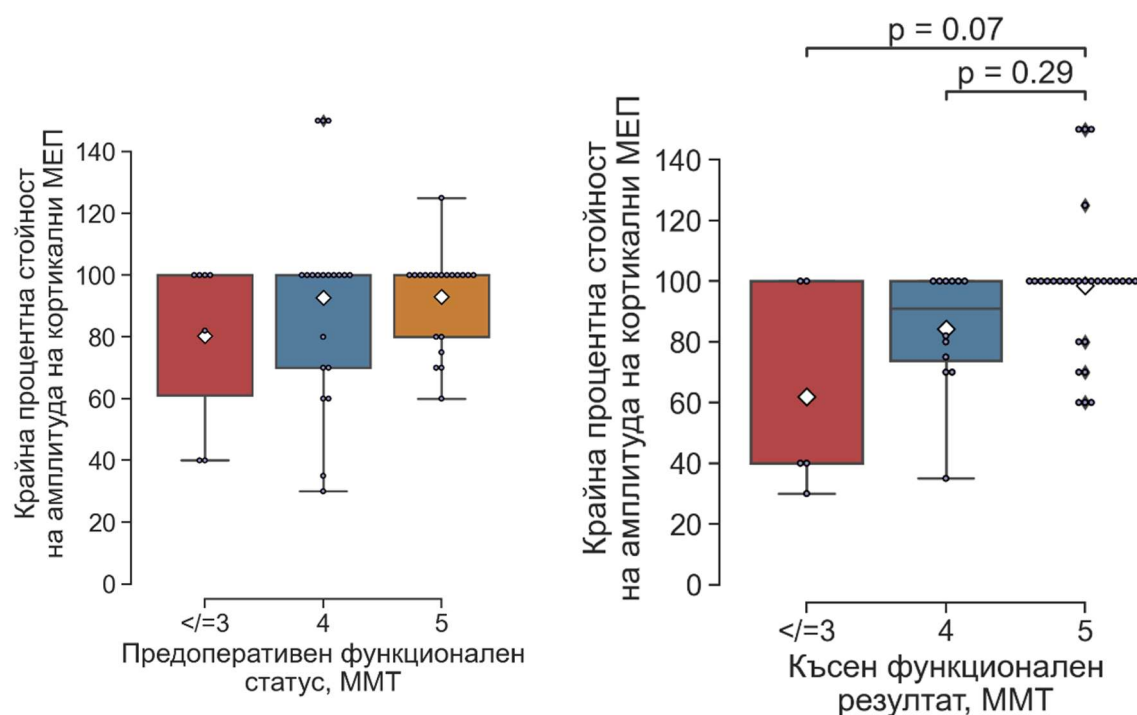
Фигура II.9 Графика на разпределение на крайната процентна стойност на амплитудата на моторни евокирани потенциали от директна кортикална стимулация.

В 47 от случаите на настоящото проучване са провеждани записи на амплитуди на моторни потенциали, евокирани посредством директна кортикална стимулация на първичен моторен кортекс. Средната крайна процентна стойност (спрямо такава в началотона интервенцията) на амплитудата им за проучването е 91%, а медианната – 100%, при стандартно отклонение 26,04 (диапазон от 30–150%) (Фигура II.9).



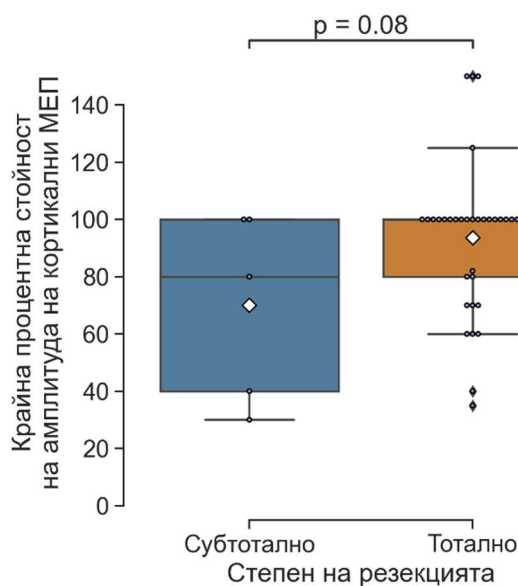
Фигура II.10 Крайна процентна стойност на амплитуди на директни кортикални МЕП спрямо начална по групи спрямо: (Вляво) Патологични типове (инфилтративни тумори, тумори с глиален план и съдова патология; (Вдясно) Трите най-чести хистологични типа в серията.

Не се намират сигнификантни разлики в крайните стойности на амплитудите на кортикални моторни евокирани потенциали между групите пациенти, оперирани по повод съдови или туморни заболявания, както и между групите на пациенти с интрааксиални инфилтративни тумори, тези с наличен глиален план и тези със съдова патология – Kruskal H-коефициент = 1,046, $p = 0,59$ (Фигура II.10, вляво). Не се намира и значима разлика в този показател между групите на трите най-често срещани хистологични туморни типа – ANOVA $F(2,30) = 0,96$, $p = 0,39$ (Фигура II.10, вдясно).



Фигура II.11 Крайна процентна стойност на амплитуди на директни кортикални МЕР спрямо начална по групи спрямо: (вляво) Предоперативен функционален статус; (вдясно) Късен постоперативен функционален резултат.

Проведе се анализ на крайните процентни стойностите на амплитудите на кортикални МЕР при разпределение на популацията по групи спрямо функционален предоперативен статус – 5, 4 и 3 или по-малко точки по скалата на ММТ – при което не се намериха сигнификантни разлики при провеждане на непараметричен дисперсионен анализ с Kruskal-Wallis H-коефициент = 0,72, $p = 0,70$ (неприложим ANOVA с $F(2,44) = 0,69$, $p = 0,51$ поради сигнификантен тест на Shapiro-Wilk за нормално разпределение на остатъците) (Фигура II.11, вляво). От друга страна обаче, при сравняване на показателя при разпределение по аналогични групи по отношение късния постоперативен функционален резултат, се



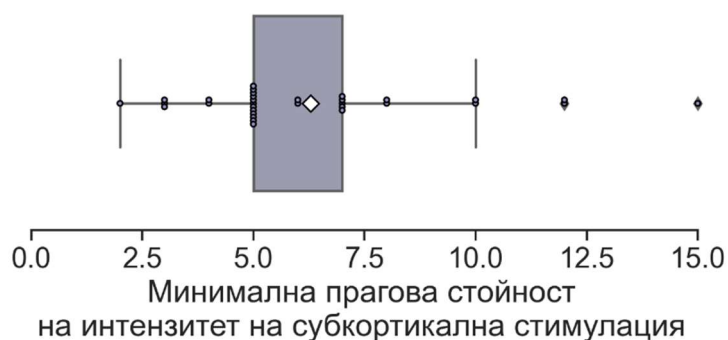
Фигура II.12 Крайна процентна стойност на амплитуди на директни кортикални МЕР спрямо начална по групи спрямо постигната степен на резекция на туморната формация.

установяват статистически значими разлики при дисперсионния анализ – Kruskal-Wallis H-коэффициент = 6,73, $p = 0,035$ (ANOVA с $F(2,44) = 0,93$ и $p = 0,006$ е неприложима поради сигнификантен тест на Shapiro-Wilk за нормално разпределение на остатъците, $p = 0,007$). Идентифицираха се статистически значими разлики в стойността на показателя при post-hoc тест на Dunn между групите с постоперативен резултат ≤ 3 от 5 точки по ММТ скалата ($N = 5$, медианна – 40% и средна – $62 \pm 34,9\%$ стойности) и тези с нормален постоперативен статус ($N = 30$, медианна – 100% и средна $98,5 \pm 23,1\%$ стойности) с ниво на значимост $p = 0,066$. Разликите между първата група и тази с резултат 4 от 5 точки по ММТ скалата ($N = 12$, медианна – 91% и средна – $84,3 \pm 20,1\%$ стойности) не достигат нива на статистическа значимост в настоящата група ($p = 0,29$) (Фигура II.11, вдясно).

Установи се наличие на клоняща към статистически значима разлика в стойностите на показателя крайна процентна стойност на амплитуда на кортикални МЕР при сравняване на групите на туморни формации с постигната субтотална ($N = 5$, средна стойност – $70 \pm 33,2\%$) срещу тези с постигната тотална ($N = 34$, средна стойност $93,6 \pm 26,5\%$) степени на резекция – Student's t-test статистика = -3,03, $p = 0,079$ (Фигура II.12). Не се намират значими разлики между групите, разпределени според наличието или не на електрофизиологични критерии за повишен риск за неврологична увреда в хода на оперативната интервенция.

В 32 случая в настоящото проучване е провеждана динамична субкортикална аксонална монополярна стимулация за локализация на кортико-спинален тракт и са регистрирани минимални прагови стойности на интензитет на стимулацията, довели до

моторен отговор. Средната стойност на този показател е 6,28 mA със стандартно отклонение от 2,89, при диапазон на стойностите между 2 и 15 mA и медианна стойност 5 mA (Фигура II.13).

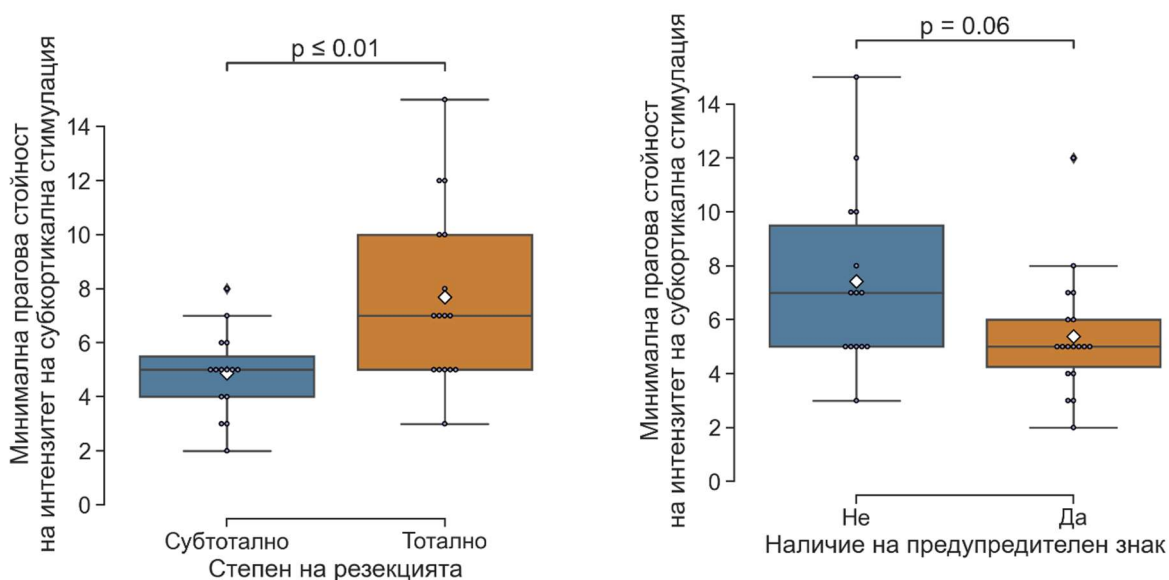


Фигура II.13 Графика на разпределение на минимална прагова стойност на интензитет на субкортикална стимулация за провокиране на двигателен отговор.

Не се намериха статистически значими разлики между стойностите на минималния прагов интензитет на субкортикална аксонална стимулация между групите случаи с инфилтративни интрааксиални тумори и интрааксиални тумори с глиален план (Mann-Whitney U-рангов критерий = 69, $p = 0,67$, тест на D'Agostino и Pearson за нормалност на разпределението с $p < 0,001$). При анализ на популацията по групите на трите най-често срещани хистологични типа (дифузен астроцитом, глиобластом и метастаза), както и по трите степени на малигненост на първични глиални тумори (II^{ра} до IV^{та} степени по СЗО) и вторични лезии не се намериха сигнификантни разлики в медианните стойности на показателя – H-коэффициент на Kruskal-Wallis = съответно 0,39 и 0,58 и нива на значимост $p =$ съответно 0,82 и 0,90 (при неприложимост на ANOVA и при двата анализа поради сигнификантен резултат при теста на Shapiro-Wilk за нормално разпределение на остатъците с $p < 0,05$).

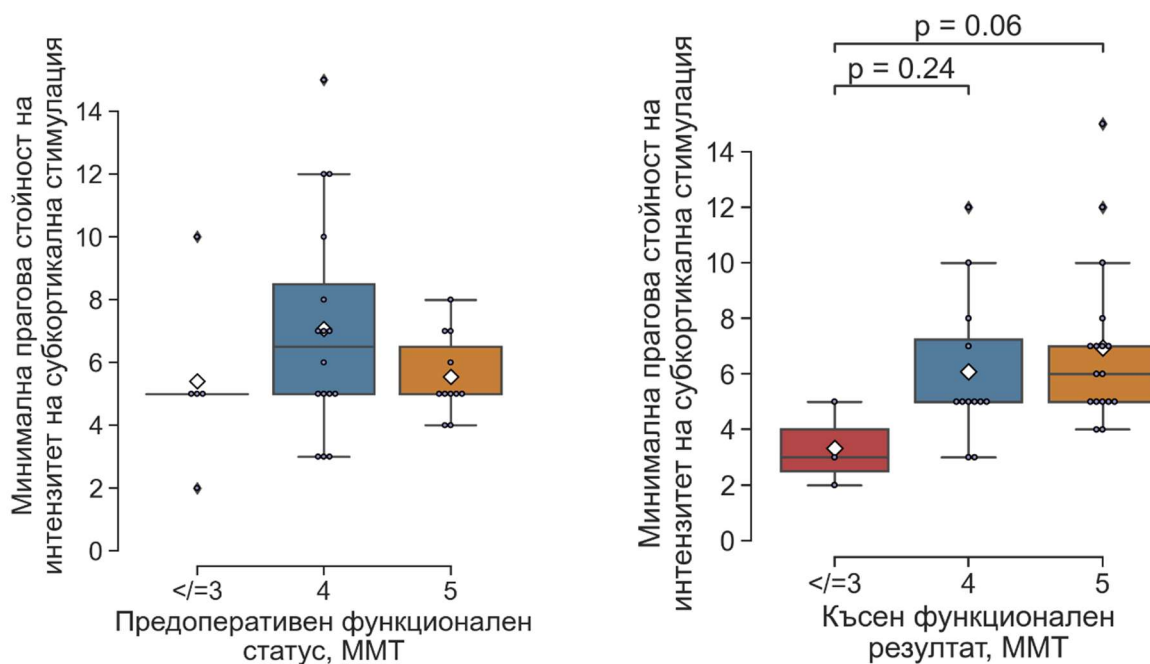
Намира се статистически значима разлика между медианните стойности на показателя минимален прагов интензитет на субкортикална аксонална стимулация в групите на случаи с постигната субтотална резекция на туморната формация (N = 15, медианна – 5 mA и средна – $4,87 \pm 1,55$ mA стойности) и тези с постигната тотална (N = 16, медианна – 7 mA и средна – $7,69 \pm 3,28$ mA стойности) – U-рангов критерий на Mann-Whitney = 54,5 с ниво на значимост $p = 0,0084$ (при сигнификантен тест за нормалност на разпределението на D’Agostino и Pearson) (**Фигура II.14, вляво**). Установи се и гранично статистически значима разлика в стойностите на показателя при анализ на популацията по групи с проява на електрофизиологичен критерий за риск от настъпване на неврологична увреда (N = 18, медианна – 5 mA и средна – $5,39 \pm 2,23$ mA стойности) и без наличие на такъв критерий (N = 14, медианна – 7 mA и средна – $7,43 \pm 3,30$ mA стойности) при провеждане на непараметричния тест на Mann-Whitney (поради сигнификантен тест за нормално разпределение на D’Agostino и Pearson с $p = 0,002$) – U-рангов критерий = 76,5 и $p = 0,055$ (**Фигура II.14, вдясно**).

Не се установи сигнификантна разлика в стойностите на минималния прагов интензитет за моторна субкортикална аксонална монополярна стимулация при разглеждане на случаите в групи според предоперативния соматомоторен функционален статус за изложените на риск



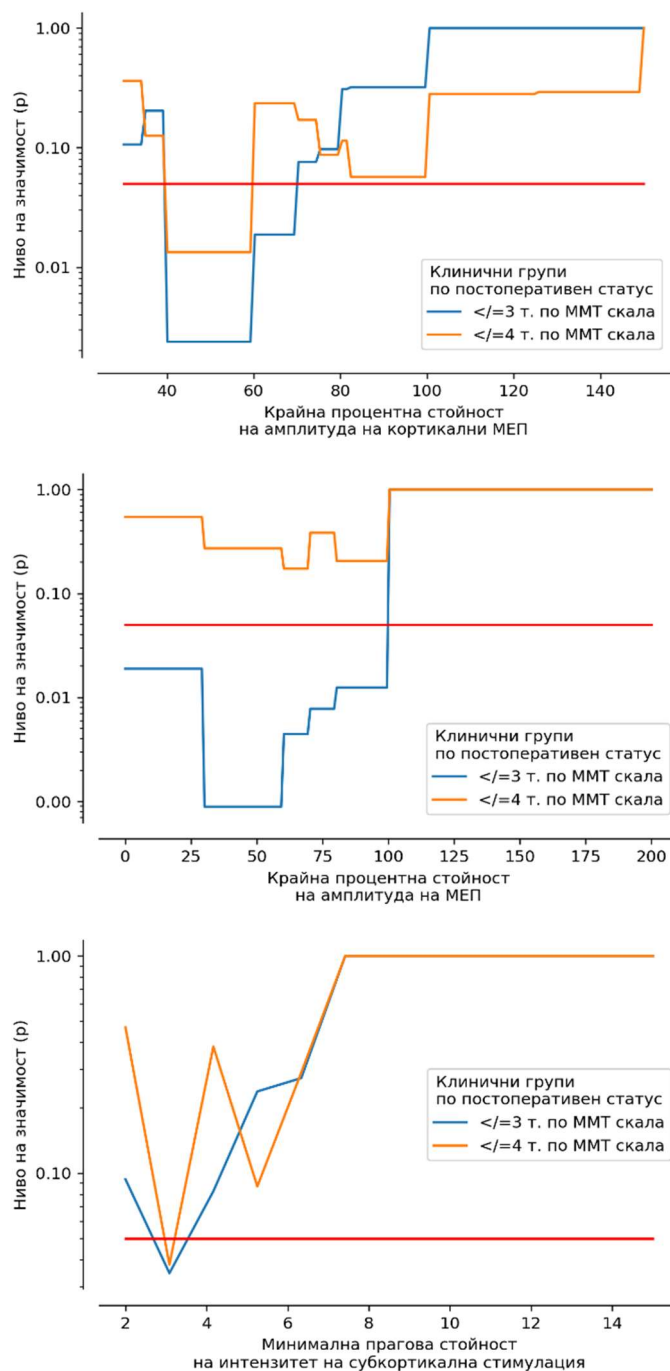
Фигура II.14 Минимална прагова стойност на интензитет на субкортикална стимулация за провокиране на двигателен отговор по групи спрямо: (**вляво**) Степен на постигната резекция на туморната формация; (**вдясно**) Наличие на предупредителен електрофизиологичен знак в хода на интервенцията.

крайници според скалата за ММТ (в групи ≤ 3 , 4 и 5 точки, Kruskal-Wallis H-критерий = 1,61, $p = 0,45$, неприложим ANOVA поради сигнификантен тест на Shapiro-Wilk за нормално разпределение на остатъците) (**Фигура II.15, вляво**). При анализа на показателя след групиране по късен постоперативен резултат обаче се установи клоняща към статистически значима разлика в медианните стойности – H-критерий на Kruskal-Wallis = 5,67, $p = 0,0585$ (неприложим ANOVA поради сигнификантен тест на Shapiro-Wilk за нормално разпределение на остатъците с $p = 0,00065$). Post-hoc проведеният тест на Dunn за различия в групите по двойки намери гранично статистически значими такива между групата с късен постоперативен резултат от ≤ 3 от 5 точки по скалата за ММТ за засегнатия крайник ($N = 3$, медианна – 3 mA и средна $3,33 \pm 1,53$ mA стойности) и тази с нормален постоперативен резултат ($N = 17$, медианна – 6 mA и средна – $6,94 \pm 2,95$ mA стойности) при ниво на значимост $p = 0,055$, но не и между първата група и тази на случаите с късен постоперативен резултат 4 от 5 точки ($N = 12$, медианна – 5 mA и средна – $6,08 \pm 2,71$ mA стойности) при ниво на значимост $p = 0,24$ (**Фигура II.15, вдясно**).



Фигура II.15 Минимална прагова стойност на интензитет на субкортикална стимулация за провокоране на двигателен отговор по групи спрямо: (**вляво**) Предоперативен функционален статус; (**вдясно**) Късен постоперативен функционален резултат.

Фигура II.16 Нива на значимост при различни прагови стойности при анализ на разпределението на случаите по наличие на постоперативен дефицит (≤ 3 или ≤ 4 т. по ММТ) и по регистрирана под или надпрагова стойност на показателя: (*горе*) крайна процентна стойност на амплитуди на кортикални МЕП; (*среда*) крайна процентна стойност на амплитуди на транскраниални МЕП; (*долу*) минимален интензитет на субкортикална стимулация с надпрагов двигателен отговор (в мА). Скалата на ниво на значимост е логаритмична. С хоризонтална червена линия е маркирано ниво на значимост $p = 0,05$.



За трите електрофизиологични показателя, крайна процентна стойност на амплитуда на кортикални МЕП, крайна процентна стойност на амплитуда на транскраниални МЕП и минимален интензитет на субкортикална стимулация за надпрагов двигателен отговор, се проведе екстензивен анализ на потенциални прагови стойности на показателя, способстващи за разграничаването на случаи с настъпил постоперативен двигателен дефицит от такива без. За тази цел за всяка целочислена стойност на трите показателя между регистрираните в серията минимална и максимална стойности се проведе Fisher exact test върху таблица 2x2,

разпределяща клиничните случаи в групи с и без постоперативен дефицит и с регистрирана стойност на показателя под и над праговата стойност. Горните тестове се проведеха при разделяне по групи както по наличие на постоперативен дефицит ≤ 4 от 5 точки по ММТ скалата, така и за дефицит ≤ 3 от 5 точки, а нивата на значимост от проведените тестове се използваха за съставяне на графики на зависимостта на нивото на значимост p от тестваната прагова стойност на показателя (Фигура II.16). Видимо е, че прагови стойности на крайните амплитуди на кортикални МЕР между 40 и 60% от началните дават статистически значимо разграничение между случаи с постоперативен дефицит ≤ 4 т по ММТ, а за случаи с дефицит ≤ 3 точки – в интервала между 40 и 70% (Фигура II.16, горе). При такива широки граници на значимо разграничаващи прагови стойности не може да се даде практически приложима и еднозначна насока за универсална прагова стойност на процентните стойности на амплитудите на кортикални МЕР, както за прогноза за постоперативен дефицит ≤ 4 точки, така и за такъв ≤ 3 точки по ММТ скалата. Нито една прагова стойност на крайна процентна амплитуда на транскраниални МЕР не може да разграничи случаите с нормален постоперативен статус от тези с дефицит ≤ 4 точки по ММТ (Фигура II.16, среда).

В същото време всички прагови стойности на показателя под 100% значимо разграничават случаите с постоперативен функционален статус ≤ 3 точки по ММТ скалата, като аналогично на гореспоменатия случай на анализ на амплитуди на кортикални МЕР не се идентифицира тесен диапазон от стойности за практическо приложение. При прилагането на аналогично тестване на прагови стойности за минимален интензитет на субкортикална стимулация за провокиране на надпрагов моторен отговор се намира значимо отдиференциране на клинични случаи с постоперативен функционален статус ≤ 4 т., а също така и на тези с постоперативен двигателен дефицит ≤ 3 точки по ММТ скалата при прагова стойност от 3 mA (Фигура II.16, долу). Съответно на горните резултати обаче показателят не може да бъде използван за разграничаване между двете групи (постоперативен статус ≤ 4 т срещу ≤ 3 точки по ММТ скалата).

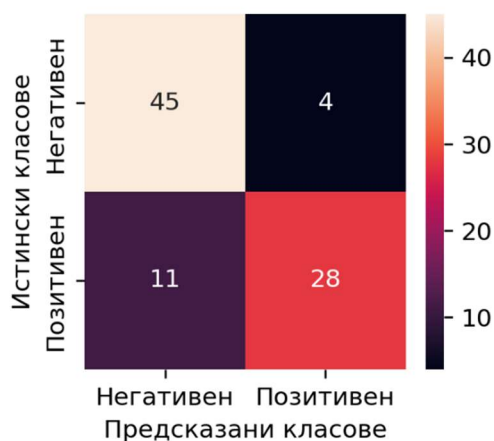
1.3. Класифициращи модели от машинно самообучение при оценка на риска от увреда на първичен моторен кортекс и кортико-спинални пътища.

Предвид горните резултати на статистическия анализ на трите електрофизиологични критерия не се установи еднозначен комплекс от критерии за разграничаване на клиничните случаи с късен постоперативен двигателен функционален резултат ≤ 4 точки или ≤ 3 точки по ММТ скалата при еднофакторния анализ на променливите. Провеждането на

мултифакторен анализ бе усложнено от наличието на хетерогенна разреденост на данните – в основната част от случаите са регистрирани само един или два от показателите, при което общият брой на случаите за провеждане на три- или двуфакторни анализи не позволява достигането на статистическа значимост. Съответно на това бе отграничена доминиращата в клиничната серия подгрупа на интервенции по повод интракраниални туморни формации (N = 118), и впоследствие се лимитира до случаите, при които интраоперативно са успешно регистрирани поне един от трите показателя – крайни процентни амплитуди на транскраниални и на директни кортикални МЕР и минимални интензитети на субкортикална стимулация с надпрагов отговор при локализация на кортико-спинален тракт (N = 88). Върху последната група се генерираха класификационни модели посредством машинно самообучение чрез алгоритъма XGBoost.

Класификационният модел генериран чрез XGBoost алгоритъм с предварително проведена Бейсова оптимизация на хиперпараметрите след 999-кратно кръстосано валидиране с всички регистрирани независими променливи и зависима променлива „Наличие на постоперативен дефицит ≤ 4 от 5 точки по ММТ“ достига позитивна предиктивна стойност (ППС) = 0,809 и чувствителност = 0,654 (при оптимална прагова стойност = 0,492), F-критерий = 0,724 и усреднена площ под кривата ППС/чувствителност 0,824 и корелационен коефициент на Матюс = $0,572 \pm 0,281$ (със съответстваща стойност на $\chi^2 = 28,82$ и $p < 0,000001$). На тренирания, оптимизиран модел бе подадена за класифициране по принадлежност към рисковата група за постоперативен функционален дефицит ≤ 4 от 5 точки по ММТ скалата за засегнатия крайник цялата клинична група и се състави матрица на грешките при прагова стойност, дефинирана за максимална стойност на F-критерия (**Фигура II.17**). Постигнатата точност на модела (пропорцията на правилните отговори) е 0,830, с интервал на достоверност (95%) между 0,750 и 1. Същата е статистически значимо различна от коефициента на неинформативност (пропорцията на случаите в мажоритарната група към общата бройка, в този случай пациентите без дефицит, 50 от 88, или пропорцията от случаи, които моделът би класифицирал правилно, ако класифицира всички случаи като негативни) 0,636, с ниво на значимост $p = 0,00005$. Също така проведенният тест на McNemar за групите на фалшиво позитивните и фалшиво негативните класифицирания не намери статистически значимо отклонение на модела към едната или другата групи ($p = 0,071$).

Анализът на усреднените за всички тестови пермутации SHAP стойности за променливите, използвани при генерирането на модела, демонстрира основното значение на предоперативния функционален статус за крайното решение на класификационния модел като се наблюдава протективния ефект на нормалния предоперативен статус върху късния функционален резултат, както и негативния ефект на предоперативен двигателен статус от ≤ 3 от 5 точки по ММТ скалата върху прогнозата за нормален късен постоперативен функционален резултат. Наблюдава се и изразена тенденция за класифициране като позитивни на клинични случаи, при които резекцията на туморната формация е била прекратена преди постигането на видимо тотален обем за интраоперативно идентифицируемия солиден тумор. Крайната процентна стойност на амплитудите на МЕР, генерирани при директна кортикална стимулация са единственият електрофизиологичен



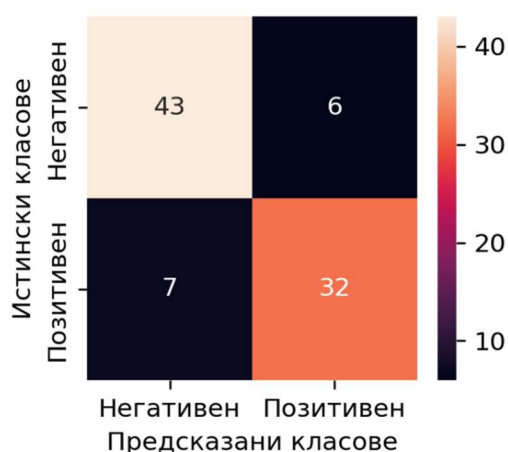
Фигура II.17 Матрица на грешките за хиперпараметрично оптимизиран мултифакторен модел за класификация по наличие на постоперативен дефицит ≤ 4 от 5 точки по ММТ скалата

показател, достигнал в този модел ефект, съизмерим с този на горните два предиктора с посока на ефекта към класифициране в позитивната група при ниски стойности на показателя.

Приложен бе алгоритъм за рекурсивно елиминиране на променливи от горния модел с едновременна настройка на хиперпараметрите, при което се идентифицирани две комбинации от параметри с висок предиктивен резултат за постоперативен дефицит (≤ 4 от 5 точки по ММТ). Най-висок резултат, изразяващ се в коефициент на Матюс от 0,667 постигна моделът с три предиктивни фактора (предоперативен функционален статус по ММТ скала, постигната субтотална степен на резекция и крайна процентна стойност на амплитуда на кортикални МЕР спрямо начална базова). Също така висок резултат се достигна и от моделът с 5

предиктора (горните + възраст на пациента и интензитет на електрическата стимулация за евокиране на кортикални МЕР) с коефициент на Матюс = 0,638.

Проведено бе допълнителна хиперпараметрична оптимизация и трениране на модели на базата гореспоменатите три- и 5-факторни модели и класифициране на пациентите по наличие на постоперативен дефицит, изразяващ се в мускулна сила от ≤ 4 от 5 точки по ММТ скалата. След 999-кратно кръстосано валидиране моделът с 3 предиктора показва стойности на позитивна предиктивна стойност = 0,840, чувствителност = 0,792 (при оптимална прагова стойност = 0,466), F-критерий = 0,815 и средна площ под кривата ППС/чувствителност = 0,857 и корелационен коефициент на Матюс = $0,683 \pm 0,252$ (със съответстващи $\chi^2 = 41,103$, $p < 0,000001$). При анализ на матрицата на грешките на представянето на тренирания, оптимизиран по хиперпараметри модел за класификация на риска за постоперативен дефицит ≤ 4 от 5 т. по ММТ по горните 3 променливи върху цялата клинична група (**Фигура II.18**) се достигна се точност на модела (пропорция на правилните класификации) от 0,852 с 95% интервал на достоверност между 0,775 и 1. Същата е със статистически достоверно по-висока стойност от тази на коефициента на неинформативност – 0,568, с ниво на значимост $p < 0,000001$. Моделът не класифицира предимно фалшиво позитивни или фалшиво негативни резултати (тест на McNemar с $p = 0,78$).

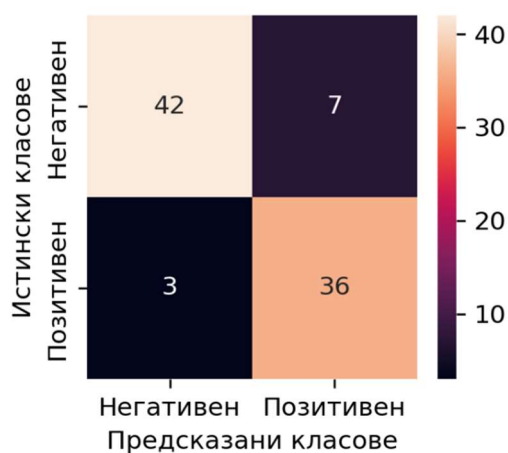


Фигура II.18 Матрица на грешките за хиперпараметрично оптимизиран 3-факторен модел за класификация по наличие на постоперативен дефицит ≤ 4 от 5 точки по ММТ скалата

Както и при мултифакторния модел отново се установява доминиращата роля на наличието на предоперативен дефицит като определящ класификационните решения на модела фактор според изчислените кръстосано валидирани SHAP коефициенти. Установява се също така наличието на приоритетно класифициране в рисковата група на случаите, при

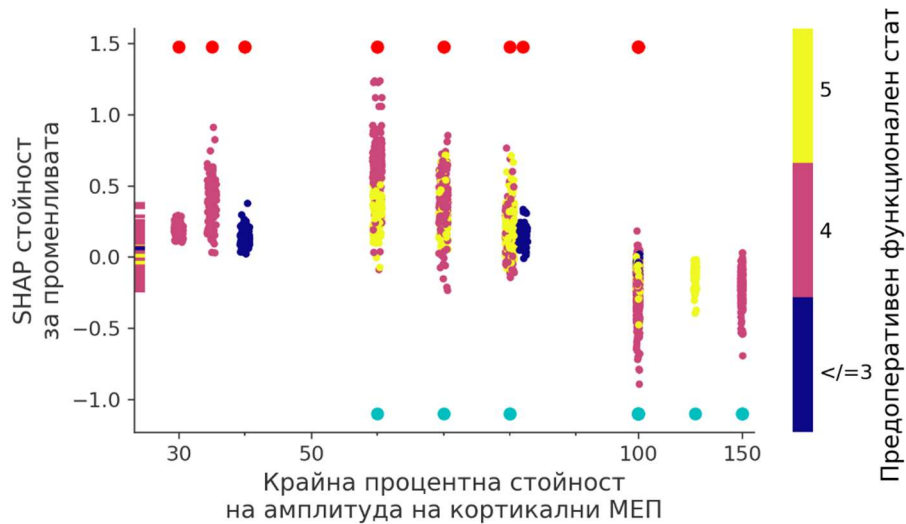
които резекция на солидната туморна формация е лимитирана до субтотална, както и на тези с ниски крайни процентни стойности на амплитудите на кортикалните МЕР.

Аналогично на трифакторния класификационен модел бе разгледан и хиперпараметрично оптимизираният и трениран модел, базиран на 5 предиктора, като след 999-кратно кръстосано валидиране той демонстрира стойности на позитивна предиктивна стойност = 0,716, чувствителност = 0,833 (при оптимална прагова стойност = 0,403), F-критерий = 0,77 и средна площ под кривата ППС/чувствителност = 0,846 и корелационен коефициент на Матюс = $0,573 \pm 0,268$ (със съответстващи $\chi^2 = 28,854$, $p < 0,000001$). Анализът на матрицата на грешките на представянето на тренирания, оптимизиран по хиперпараметри модел за класификация на риска за постоперативен дефицит ≤ 4 от 5 т. по ММТ по горните 5 променливи върху цялата клинична група показва достигането на точност на модела (пропорция на правилните класификации) от 0,886 с 95% интервал на достоверност между 0,815 и 1 (**Фигура II.19**). Същата е със статистически достоверно по-висока стойност от тази на коефициента на неинформативност – 0,511 – с ниво на значимост $p < 0,000001$. Моделът не класифицира предимно фалшиво позитивни или фалшиво негативни резултати (тест на McNemar с $p = 0,21$).



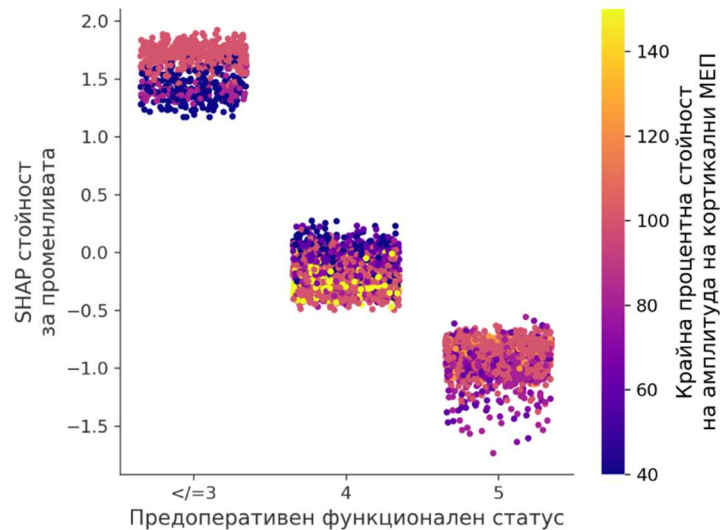
Фигура II.19. Матрица на грешките за хиперпараметрично оптимизиран 5-факторен модел за класификация по наличие на постоперативен дефицит ≤ 4 от 5 точки по ММТ скалата

Аналогично на мулти- и трифакторния модели се установява доминиращата роля на наличието на предоперативен дефицит като определящ класификационните решения на модела фактор според изчислените кръстосано валидирани SHAP



Фигура II.20 Графика на взаимодействието на предоперативния функционален статус (ММТ скала) и крайната процентна стойност на амплитудата на кортикални МЕР на ефекта им върху прогнозата на 5-факторен модел за класификация по наличие на постоперативен двигателен дефицит $\leq 4/5$ точки по ММТ скалата.

коэффициенти, както и негативния ефект на наличието на резидуален туморен остатък и ниските процентни стойности на крайните амплитуди на МЕР. Също така се вижда и модификацията крайната прогноза ефект на стойностите на интензитета на директна кортикална стимулация, при която са регистрирани амплитудите на кортикалните МЕР, като наблюдава тенденцията за класифициране на случаите с високи стойности на параметъра към позитивната група по наличие на постоперативен функционален дефицит ≤ 4 точки по ММТ скалата. За провеждането на подробен анализ на ефектите на различните стойности на предикторните фактори и на техните взаимодействия върху решенията на петфакторния модел се създадоха графики на взаимодействията, базирани на SHAP стойностите от тестовите цикли на кръстосаното валидиране на модела. Установи се изразена тенденция моделът да класифицира към позитивната група (късен постоперативен двигателен резултат ≤ 4 т. по ММТ) случаите с крайна процентна амплитуда < 100 . При анализ на взаимодействието на горния електрофизиологичен показател с предоперативния функционален статус (**Фигура II.20**) се установи съвпадение между посоката на ефект на показателя при крайни амплитуди $< 50\%$ и реалния късен постоперативен статус. При случаите с крайни амплитуди на МЕР в



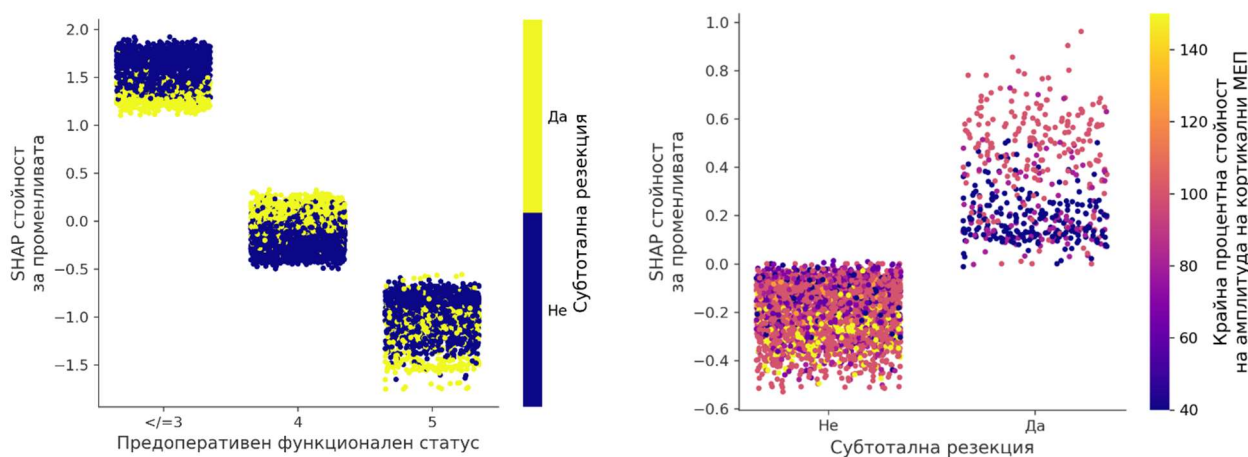
Фигура II.21 Графика на взаимодействието на крайната процентна стойност на амплитудата на кортикални МЕР и предоперативния функционален статус (по ММТ скала) и ефекта им върху прогнозата на 5-факторен модел за класификация по наличие на постоперативен двигателен дефицит $\leq 4/5$ точки по ММТ скалата.

интервала 50–100% посоката на класифициране към позитивната група предимно съвпада с реалните резултати в зависимост от наличието на предоперативен двигателен дефицит (т.е. предоперативен статус ≤ 4 т. по ММТ).

Разглеждането на взаимодействието на горните два предиктора от алтернативната гледна точка (т.е. влиянието на крайната процентна амплитуда на кортикални МЕР върху ефекта на предоперативния функционален статус върху прогнозата на модела) спомага за идентифицирането на определен „протективен“ ефект на високите процентни стойности на кортикални МЕР при групата случаи с предоперативен функционален статус 4 точки по ММТ и тенденцията към класифициране на тази подгрупа към негативния клас (**Фигура II.21**)

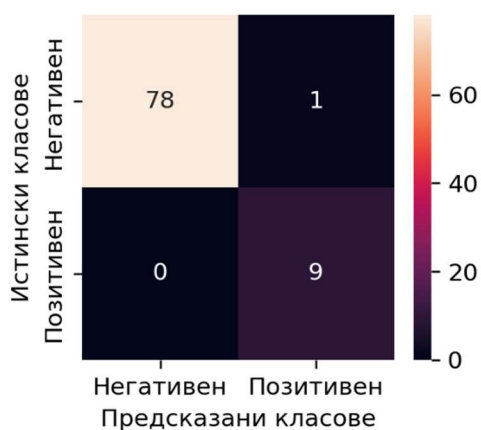
Невъзможността за достигане на тотална резекция на солидната туморна маса бе идентифицирана като самостоятелен предиктор за наличие на късен постоперативен двигателен дефицит ≤ 4 точки по ММТ, който ефект е по-ясно изразен в подгрупата случаи с предоперативен функционален статус 4 точки по ММТ (Фигура II.22, вляво). Взаимодействието на фактора с крайните процентни амплитуди на кортикални МЕР и тенденцията към класифициране на случаите с висока процентна стойност към негативния клас е видима само извън групата със субтотална резекция на солидния тумор, което говори за наличието на хетерогенност и влияние на други, неидентифицирани фактори върху постоперативния функционален резултат при наличен резидуален солиден тумор (Фигура II.22, вдясно).

Проведен бе аналогичен анализ на клиничната група при дихотомизиране на случаите по късен постоперативен функционален резултат с позитивна група при стойности ≤ 3 точки по ММТ. Класификационният модел генериран чрез XGBoost алгоритъм с предварително проведена Бейсова оптимизация на хиперпараметрите след 999-кратно кръстосано валидиране с всички регистрирани независими променливи и зависима променлива „Наличие на постоперативен дефицит ≤ 3 от 5 точки по ММТ“ достига позитивна предиктивна стойност (ППС) = 0,876 и чувствителност = 0,629 (при оптимална прагова стойност = 0,544), F-критерий = 0,732 и усреднена площ под кривата ППС/чувствителност 0,596 и корелационен



Фигура II.22 Графики на взаимодействието на постигането на субтотална резекция и на предоперативния функционален статус (вляво) и на крайната процентна стойност на амплитудата на кортикални МЕР и на постигането на субтотална резекция (вдясно) и на ефекта им върху прогнозата на 5-факторен модел за класификация по наличие на постоперативен двигателен дефицит $\leq 4/5$ точки по ММТ скалата.

коэффициент на Матюс = $0,562 \pm 0,470$ (със съответстваща стойност на $\chi^2 = 27,77$ и $p < 0,000001$). На тренираният оптимизиран модел бе подадена за класифициране по принадлежност към рисковата група за постоперативен функционален дефицит ≤ 3 от 5 точки по ММТ скалата за засегнатия крайник цялата клинична група и се състави матрица на грешките при прагова стойност 0,53 (Фигура II.23). Постигнатата точност на модела (пропорцията на правилните отговори) е 0,989, с интервал на достоверност (95%) между 0,947 и 1. Същата е статистически значимо различна от неинформативния коефициент, 0,886, с ниво на значимост $p = 0,0003$. Също така проведенят тест на McNemar за групите на фалшиво позитивни и фалшиво негативни класифицирания не намери статистически значимо отклонение на модела към едната или другата групи ($p = 0,317$).



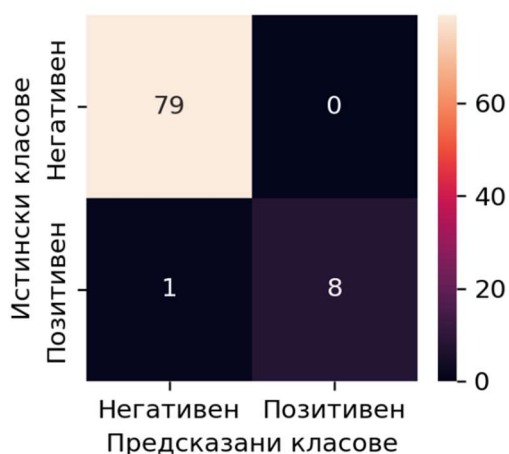
Фигура II.23 Матрица на грешките за хиперпараметрично оптимизиран мултифакторен модел за класификация по наличие на постоперативен дефицит ≤ 3 от 5 точки по ММТ скалата

Анализът на SHAP стойностите за променливите в модела, по подобие на установеното при гореописаните модели, идентифицира като най-важен предиктор на постоперативния функционален резултат предоперативния статус, с изразена тенденция за класифициране в позитивната група на случаи с предоперативен дефицит ≤ 3 точки по ММТ. Прави впечатление тенденцията към класифициране в негативния клас на случаите с интервенции в централна зона. Следващи по сила на ефект са трите електрофизиологични критерия, минимален интензитет на субкортикална стимулация с надпрагов моторен отговор, крайни процентни стойности на амплитуди на транскраниални МЕР и крайни процентни стойности на амплитуди на кортикални МЕР, с изразена тенденция към класифициране на случаите с ниски стойности на показателите към позитивния клас.

Прилагането на алгоритъма за рекурсивно елиминиране на променливи с едновременна хиперпараметрична оптимизация към горния мултифакторен модел не доведе до

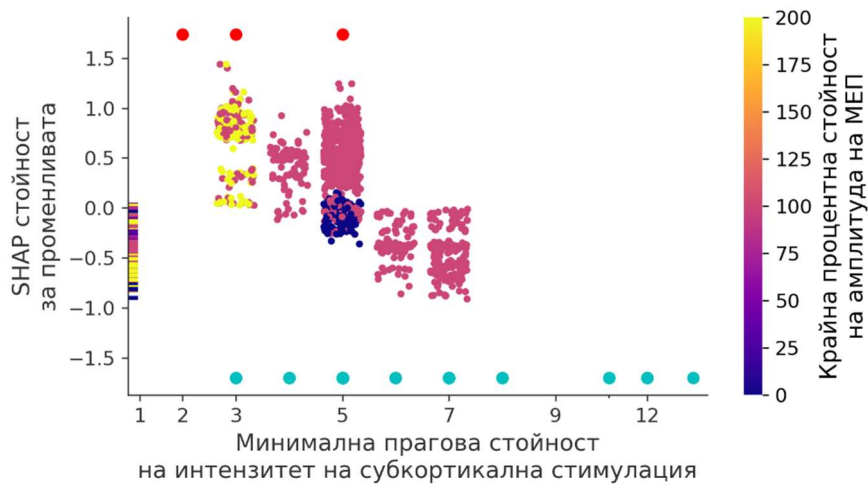
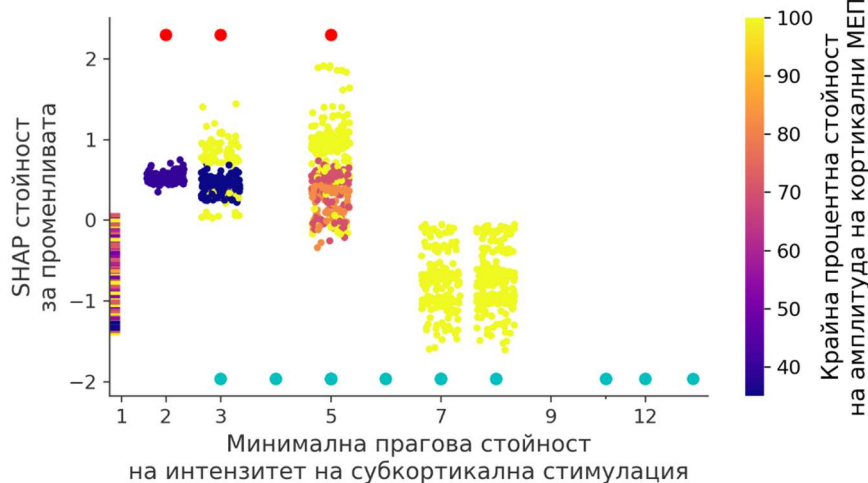
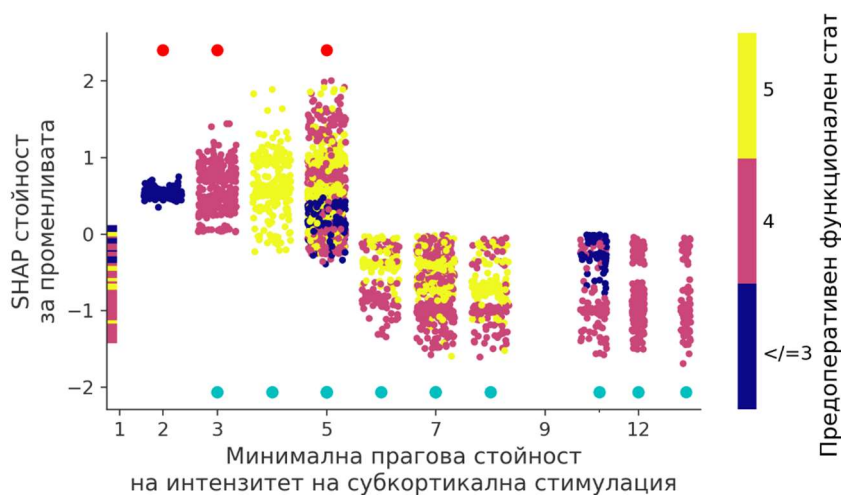
конвергиране на ефективен олигопараметричен предиктивен модел. Поради това бяха селектирани петте фактора с най-високи усреднени стойности на SHAP коефициентите – предоперативен функционален статус, локализация в lobus centralis, минимална прагова стойност на интензитета на субкортикална стимулация, и крайните процентни стойности на амплитудите на кортикални и транскраниални моторни евокирани потенциали.

Моделът за класифициране на случаите по риск за късен постоперативен дефицит от ≤ 3 от 5 точки по ММТ скалата бе подложен на допълнителна хиперпараметрична оптимизация и трениране, като след 999-кратно кръстосано валидиране демонстрира достигането на позитивна предиктивна стойност = 0,815, чувствителност = 0,581 (при оптимална прагова стойност = 0,901), F-критерий = 0,678, и корелационен коефициент на Матюс = $0,543 \pm 0,448$ със съответстващи $\chi^2 = 25,964$, $p < 0,000001$.



Фигура II.24 Матрица на грешките за хиперпараметрично оптимизиран 5-факторен модел за класификация по наличие на постоперативен дефицит ≤ 3 от 5 точки по ММТ скалата

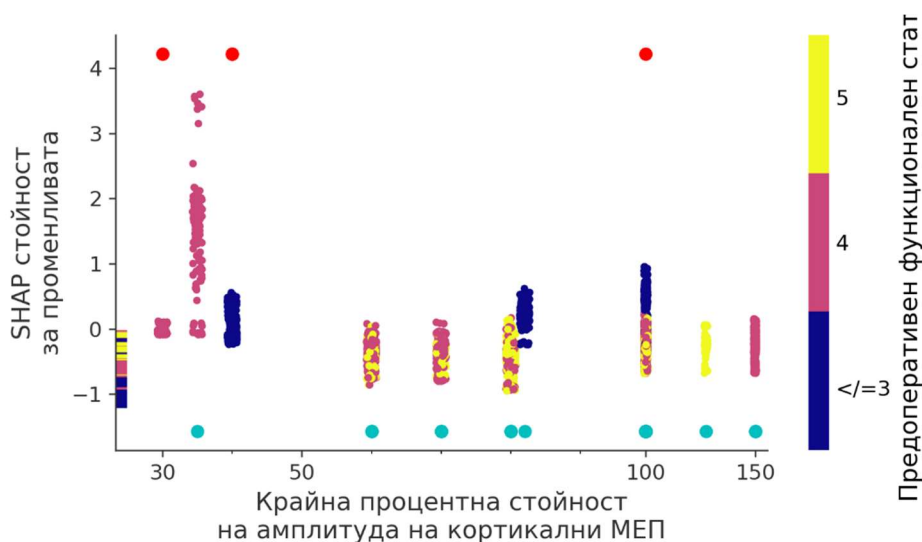
Проведе се анализ на матрицата на грешките на прогнозата на горния трениран, оптимизиран по хиперпараметри модел върху цялата клинична група, който показва достигането на точност на модела (пропорция на правилните класификации) от 0,989 с 95% интервал на достоверност между 0,947 и 1 (Фигура II.24). Същата е със статистически достоверно по-висока стойност от тази на коефициента на неинформативност – 0,909 – с ниво на значимост $p < 0,0022$. Моделът не проявява предпочитания за приоритетно класифициране на фалшиво позитивни или на фалшиво негативни резултати (тест на McNemar с $p = 0,32$).



Фигура П.25.
 Графика на взаимодействието на предоперативния функционален статус (по ММТ скала) (горе), крайната процентна стойност на амплитудата на кортикални МЕР (среда) и крайната процентна стойност на амплитудата на транскраниални МЕР (долу) и минималния интензитет на субкортикална стимулация за провокиране на двигателен отговор (в мА) и на ефекта им върху прогнозата на 5-факторен модел за класификация по наличие на постоперативен двигателен дефицит $\leq 3/5$ точки по ММТ скалата.

Посредством анализа на SHAP коефициенти от тестовите етапи на кръстосаното валидиране на 5-факторния модел отново се демонстрира водещата роля на предоперативния функционален статус като предиктор на наличието на късен постоперативен дефицит (двигателна функция в засегнатия крайник ≤ 3 от 5 точки по ММТ скалата). Запазено е сравнително значимата пропорция на ефекта на трите предходно споменати електрофизиологични критерия и се потвърждава значението на ниските им стойности при класифицирането на случаите в позитивния клас.

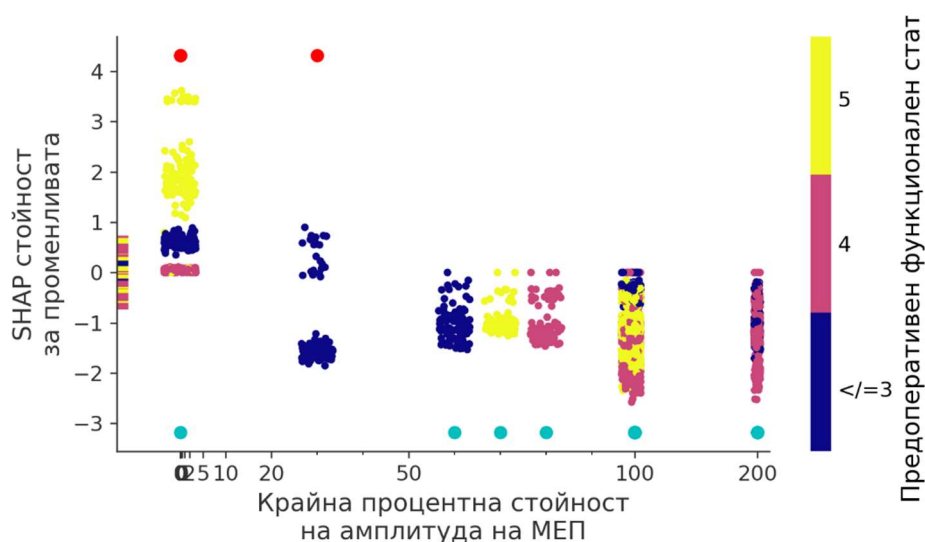
Анализираха се графиките на взаимодействие на предикторите в петфакторния класификационен модел по SHAP стойности при което се установи тенденция към класифициране на случаите в позитивния клас при стойности на минималния интензитет на субкортикална стимулация за надпрагов моторен отговор по-малки или равни на 5 mA (Фигура II.25). Не бяха наблюдавани реално принадлежащи към негативния клас случаи при стойности на показателя под 3 mA. При съпоставяне на влиянието на предоперативния функционален статус върху горния показател се намериха предимно ниски стойности и на двата предиктора при реално позитивните случаи (Фигура II.25, горе). Аналогично се откри съчетание на ниски крайни процентни амплитуди на моторните евокирани потенциали при директна кортикална стимулация и ниски стойности на минималния интензитет на стимулация за надпрагов



Фигура II.26 Графика на взаимодействието на предоперативния функционален статус (по ММТ скала) и крайната процентна стойност на амплитудата на кортикални МЕР и на ефекта им върху прогнозата на 5-факторен модел за класификация по наличие на постоперативен двигателен дефицит $\leq 3/5$ точки по ММТ скалата.

отговор при случаите с реална принадлежност към позитивния клас (Фигура II.25, среда), като подобна зависимост бе по-неясно демонстрирана и при предиктора крайни процентни амплитуди на транскраниални МЕР (Фигура II.25, долу).

Установена бе и тенденцията на модела да класифицира случаи с крайна процентна стойност на амплитудите на кортикални МЕР по малка или равна на 40% от началната (Фигура II.26) и на стойности на този показател за транскраниални МЕР по-ниски или равни на 30% (Фигура II.27) към позитивния клас (случаи с късен постоперативен функционален статус ≤ 3 точки по ММТ. При случаите, реално принадлежащи към позитивния клас, се наблюдава и съчетание на горните условия с ниски стойности на предоперативния функционален статус по скалата за ММТ.



Фигура II.27 Графика на взаимодействието на предоперативния функционален статус (по ММТ скала) и крайната процентна стойност на амплитудата на транскраниални МЕР и на ефекта им върху прогнозата на 5-факторен модел за класификация по наличие на постоперативен двигателен дефицит $\leq 3/5$ точки по ММТ скалата.

1.4. Анализ на находките от обследването на електрофизиологичните критерии за оценка риска от увреда на първичен моторен кортекс и кортико-спинален тракт.

Анализът на данните от настоящата серия установява значима зависимост между наличността и тежестта на предоперативен двигателен дефицит и наличието на постоперативни увреди в соматомоторната система. Не се намериха значими разлики в късния

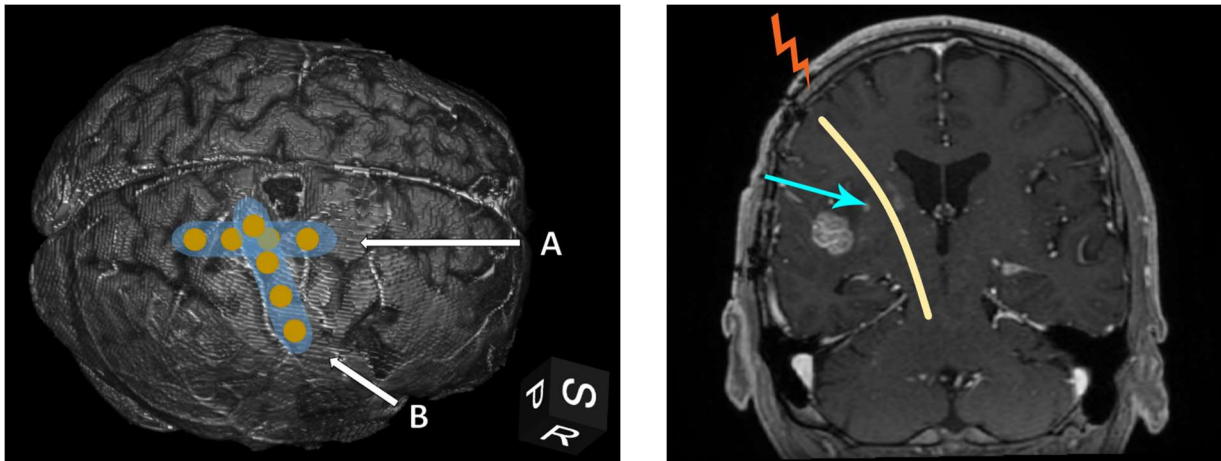
постоперативен резултат при пациентите, оперирани по повод супратенториални туморни формации (над 90% от случаите), при сравнение на подгрупите според инфилтративни характеристики или хистологичен тип. Невъзможността за постигане на тотална резекция на интраоперативно установената солидна туморна формация се асоциира с тенденция към по-лош късен постоперативен статус спрямо този в случаите с цялостно отстраняване на солидния тумор, която обаче не достига статистическа значимост. Този резултат може да бъде обяснен с факта, че преждевременното преустановяване на резекцията е обусловено от интраоперативни находки от анатомичен или електрофизиологичен характер за интимно ангажиране на първичен моторен кортекс или кортико-спинален тракт от туморна формация. Тези обстоятелства се асоциират от една страна с висок риск за настъпване на увреда при евентуално продължаване на резекцията, довеждащ най-често до решението за оставяне на туморен резидуум, както и с известната първично по-лошата прогноза при тези пациенти по отношение на постоперативния двигателен статус [10, 45, 46, 48, 65, 66, 69]. В подкрепа на тази интерпретация са и наблюдаваните статистически значими разлики в средната за групата стойност на минималния интензитет на субкортикална стимулация с надпрагов моторен отговор между случаите с тотална (7,43 mA) и със субтотална (5,39 mA) резекция. Последната стойност е близка до най-често дискутираните в литературата стойности на показателя от ≤ 5 mA, асоциирани с повишен риск от развитие на двигателен дефицит, и отразява съответното участие на показателя при вземането на решението за прекратяване на резекцията при 11 от 27-те случая със субтотална резекция в серията [4, 27, 40, 51, 60, 64, 76, 78, 79].

При анализа на стойностите на трите изследвани електрофизиологични показателя в трите групи случаи според късен постоперативен двигателен статус за засегнатия крайник ($\leq 3, 4$ и 5 от 5 точки по ММТ скалата) се намира статистически значими разлики между крайните процентни стойности на амплитудите на МЕП от транскраниална стимулация, както и клонящи към статистически значими за крайните процентни стойности на амплитудите на МЕП от директна кортикална стимулация, за случаите с нормален постоперативен статус и тези с умерено тежък или тежък дефицит ($\leq 3/5$ т. по ММТ скалата). В случая на амплитуди на транскраниални МЕП се наблюдава драстично по-ниска стойност на показателя при случаите с умерено тежък или тежък късен постоперативен дефицит (средно 10% от началната) спрямо тези с нормален късен постоперативен статус (107%), като липсват случаи с процентна амплитуда над 30%. Този резултат е сходен с находките на други автори, които намират висока степен на информативност по отношение настъпването на постоперативен дефицит на загубата на МЕП отговори при транскраниална стимулация или спад на

амплитудите им под 50% от началните [2, 6, 46]. При обследването на резултатите от анализа на генерираните по-горе модели от машинно самообучение за класифициране на случаите по наличие на постоперативен двигателен дефицит при резекции на супратенториални туморни формации показателят крайна процентна стойност на амплитуди на транскраниални МЕР участва в значима степен в определянето прогнозата на оптимизирания класифициращ модел за късен умерено тежък или тежък постоперативен дефицит (≤ 3 от 5 т. по ММТ скала). Въз основа графиките на взаимодействие между факторите по SHAP стойности се намира приоритетно класифициране на случаите като рискови за гореспоменатия дефицит при стойности на показателя под 30% от началните, което е в съответствие с гореспоменатите находки при конвенционалния статистически анализ и резултатите на други автори. Трябва да се има предвид обаче, че прогнозата на модела се определя в голяма степен от взаимодействието на показателя с другите предиктори – на първо място предоперативния статус, както и от минималния интензитет за надпрагов отговор при субкортикална стимулация и от крайната амплитуда на директни кортикални МЕР при прилагане на мултимодален подход. Недобрите предиктивни характеристики на показателя могат да се обяснят с някои практически моменти при осъществяването на транскраниални МЕР. Стандартния монтаж на стимулиращите електроди в C1/C2 точки за ЕЕГ отвеждания е практически невъзможен при оперативни интервенции в централна или перицентрална зона. При провеждане на интервенции с горна граница под *linea temporalis superior* регистрацията на транскраниални МЕР е възможна и протича гладко при незначително изместване на мозъчния паренхим в хода на интервенцията. От друга страна, при наличие на по-значимо изместване при стандартни оперативни позиции, е възможно навлизане на въздушни колекции в субдуралното пространство, подлежащо ипсилатералната монтажна точка и драстичен спад на интензитета на преминаващия през моторния кортекс ток на стимулация. Това от своя страна води до спад в амплитудите или загуба на отговори при липса на функционално засягане на соматомоторната система. Интервенцията на пре- или постцентрални процеси при C1/C2 монтаж и използването на монтаж C3/C4 като цяло при интервенции над нивото на навлизането на кортико-спиналния тракт в мозъчното краче са свързани с риск от дистална „миграция“ на стимулационната зона под нивото на интервенция и регистрирането на МЕР, генерирани от стимулацията на дистални зони, при налична деструкция на първичен моторен кортекс или проксимален кортико-спинален тракт [7, 70].

Във връзка с гореизказаните методологични недостатъци на техниката за регистрация на транскраниални МЕР, както и поради някои удобства на метода за регистрация на МЕР при

директна кортикална стимулация на първичен мозъчен кортекс чрез лентови (strip) електрод тя придоби водеща роля в протокола за електрофизиологично невромониторирание при супратенториални процеси в хода на проучването. Така например процедурата по локализиране на моторен кортекс може да започне, при необходимост, чрез провеждане на теста за фазова инверсия на соматосензорни евокирани потенциали или да се пристъпи направо към директна интермитираща кортикална стимулация през един от кортикалните електроди с постепенното му придвижване по повърхността на мозъчния кортекс до достигане на положителен отговор (**Фигура II.28**). След успешното верифициране на прецентрален гирус кортикалният електрод може да бъде разположен по дължината му и да се пристъпи към интермитентна стимулация на подходяща кортикална зона с регистрация на моторни евокирани потенциали през кратки интервали. Описаната процедура има няколко предимства пред конвенционалните техники за локализация и мониториране на моторна кора. Освен гореспоменатите проблеми при транскраниални МЕР основната част от заряда пропагира през екстрадуралните тъкани, при което през дъвквелната и мимическата мускулатура преминават токове с достатъчна плътност, така че да се провокират съкращения на тази мускулатура. Това води до силно нежелани в хода на микрохирургична работа осцилации на оперативното поле; същите могат да бъдат избегнати при приложението на кортикални моторни евокирани потенциали, при които биват стимулирани само ограничени тъканни обеми на мозъчния паренхим, непосредствено подлежащи активния електрод. Гореописаните факти позволяват и по честата оценка на моторните евокирани потенциали и получаването на актуална и динамична информация до няколко пъти в минута, с произлизащите от това възможности за навременни ответни действия при установяване на неблагоприятно събитие. Техниката за директна монополярна кортикална стимулация посредством strip електрод има няколко значими предимства пред методите за стимулация посредством класически стимулатори, най-важното от което е вече споменатия потенциал за мониториране и количествена оценка на състоянието на соматомоторната система. Лентовите електроди могат да бъдат прилагани успешно и при лимитирани краниотомии, съседни на моторна кора, посредством придвижването им „на сляпо“ в субдуралното пространство. Често споменаваните опасения за нарушаването на целостта на мостови вени и последващи кръвоизливи се оказват силно преувеличени при системен обзор на литературата и могат да бъдат предотвратени при спазване на основните принципи за имплантиране на субдурални електроди [8, 94]. Както вече бе отбелязано техниката на монополярна високочестотна стимулация е с по-ниска честота на интраоперативни епилептични пристъпи спрямо класическата на W. Penfield стимулация [90]. Също така съществува възможността за



Фигура 11.28 МРТ-базирани модели на електрофизиологично мониториране при клинични случаи на пациенти с инфилтративни туморни лезии. (вляво) Глиом в горен фронтален гирус. Демонстрирани са типични разположения на 4-канален кортикален strip електрод при отвеждане на кортикални соматосензорни евокирани потенциали (А) и при генериране на кортикални моторни евокирани потенциали (В). (вдясно) Модел на типично бимодално невромониториране при инсуларен глиом с мониториране на соматомоторна система посредством стимулация на моторен кортекс и регистриране на МЕР и чрез динамична субкортикална стимулация за локализация влакната на кортико-спинален тракт в дълбочина на резекционната зона (жълта крива).

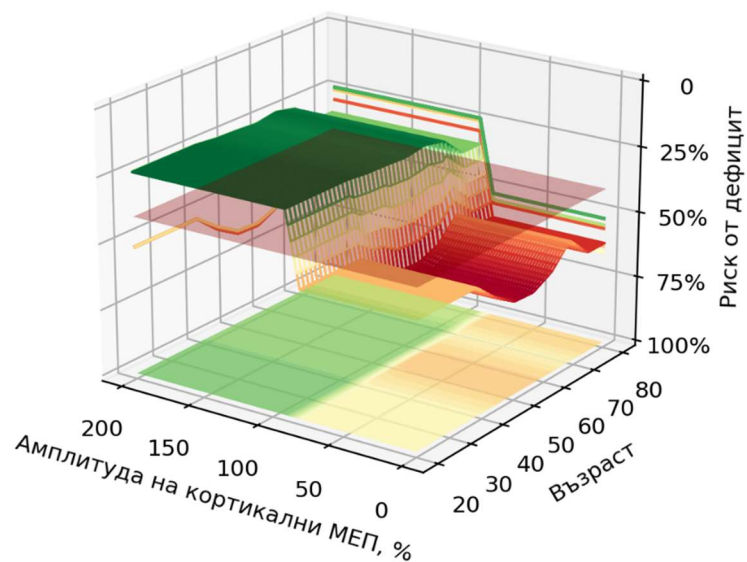
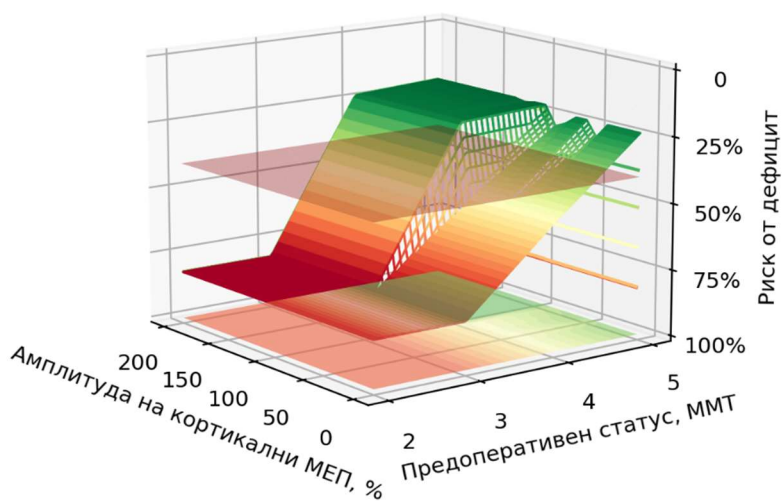
извеждане на кортикални ЕЕГ записи от съседни на стимулираната зона чрез свободните, нестимулиращи електроди и динамично проследяване на коровата активност с възможност за навременна реакция при установяване на послеразреди. Горните, както и факта, че strip електродът може да бъде фиксиран в зони извън хирургичния коридор, позволяват провеждането на кортикални моторни евокирани потенциали без активното участие на хирурга и без прекъсване на оперативния процес, дори и в случаи с лимитирана експозиция на мозъчна повърхност. Като отражение на гореописаните предимства този метод получава все по широко разпространение в практиката и намира своето място и при

оперативни интервенции за патологични процеси, отстоящи от периферална зона. Нашият опит показва успешното интегриране на техниката при редица невровакуларни процедури, както и успешното му комбиниране с динамична субкортикална стимулация при прилежащи към или инфилтриращи кортикоспиналния тракт лезии, като тези индикации са подкрепени от редица позитивни съобщения в научната литература (Фигура 11.28) [40, 47, 49, 78, 91].

Независимо от липсата на статистически значими разлики в крайните процентни стойности на амплитудите на моторните евокирани потенциали от директна кортикална стимулация при сравнение на трите групи по късен постоперативен статус (≤ 3 , 4 и 5 точки

по ММТ скала), показателят присъства като един от най-важните предиктори в мултимодалните машинни модели, както за разграничаване на случаите с наличен късен постоперативен двигателен дефицит при резекции на супратенториални туморни формации (≤ 4 точки по ММТ скала), така и на тези с умерено тежък или тежък късен постоперативен дефицит (≤ 3 точки по ММТ скала). Също така показателят присъства и в оптимизираните олигофакторни (3 и 5 за първата класификационна група и 5-факторен за втората) класификационни модели. Тази му важна позиция при определяне на постоперативната прогноза е и в съответствие с наличните литературни данни за сравнително високи чувствителност и позитивна предиктивна стойност за критерия [9, 25, 50, 53, 60, 78, 85, 89]. При разглеждането на графиките на взаимодействие на показателя се установява класифициране на случаите с крайна процентна амплитуда на кортикални МЕР по-ниска от 50% към групата с прогноза за късен постоперативен дефицит (≤ 4 т. по ММТ скалата, **Фигура II.20**). При стойности на показателя под 100% прогнозата се влияе от другите променливи в съответния модел – предоперативно състояние на пациента, невъзможност за постигане на тотална резекция на формацията и възраст на пациента (**Фигура II.20** и **Фигура II.29**). От представените на **Фигура II.29 горе** зависимости се вижда, че в групата на случаи с лекостепенен функционален дефицит 4 точки по ММТ съществува потенциала за нормална двигателна функция в късния постоперативен период, но той може да се реализира при запазване или повишаване на амплитудите на директни кортикални МЕР в хода на интервенцията. Спад на амплитудите под 100% може да доведе до значим риск от късен постоперативен дефицит, особено при наличие на други неблагоприятни стойности на предикторите в модела. При пациенти с нормален предоперативен статус прогнозата за късния постоперативен резултат се определя от сложни взаимодействия на предикторите в 5-факторния класификационен модел, които не могат да бъдат подложени на графичен анализ поради ограниченията на триизмерното пространство. Възрастта на пациента може да се отрази негативно на прогнозата за наличие на двигателен дефицит след седмото десетилетие при запазване на амплитудата на директните кортикални МЕР и след петото десетилетие при регистриран спад на амплитудите на кортикални МЕР (**Фигура II.29, долу**).

В класификационния модел за идентифициране на случаи с умерено тежък или тежък по степен късен постоперативен дефицит (≤ 3 т. по ММТ скала) се намира класифициране на случаите в позитивната (рисковата за дефицит група) при крайна процентна стойност на кортикални МЕР под 50% (**Фигура II.26**). Отново се намира значимо повлияване на ефекта на показателя от предоперативния функционален

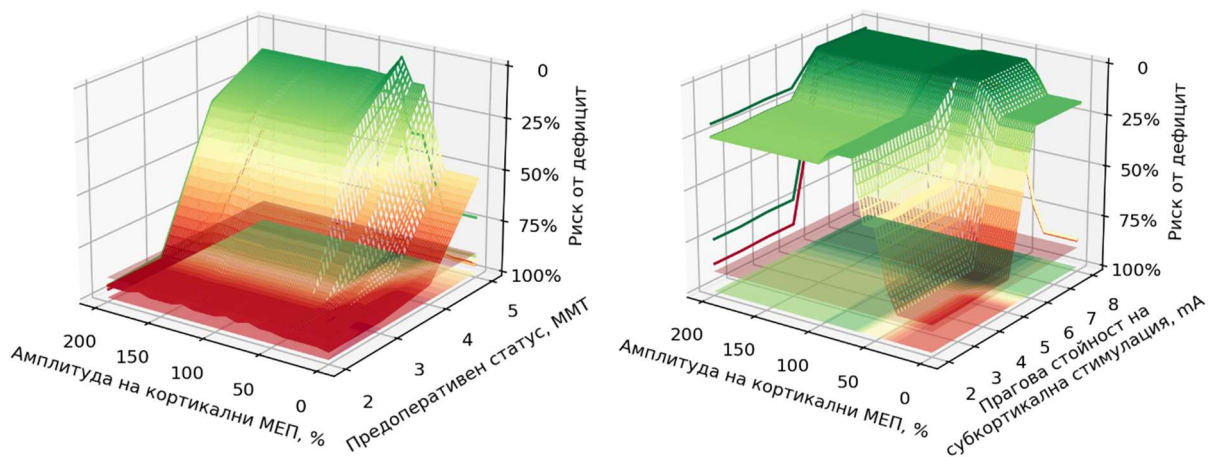


Фигура II.29 Графики на зависимостта между крайна процентна стойност на амплитуда на кортикални МЕР и предоперативен функционален статус на пациента (*горе*) и възраст на пациента (*долу*) и процентния риск за настъпване на късен постоперативен дефицит ≤ 4 т. по ММТ скала според 5-факторен оптимизиран класификационен модел. Червената полупрозрачна трансверзална равнина дефинира границата на разделение между класификационните групи с най-висока стойност на F-критерий.

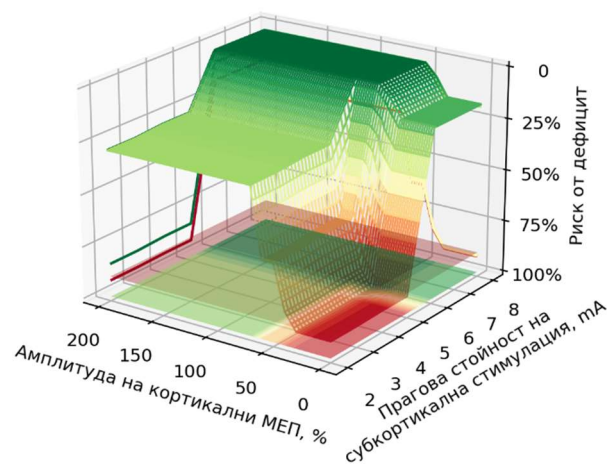
статус на пациента при лекостепенно изразен „протективен“ ефект на нормалния предоперативен статус върху постоперативната прогноза при спад на амплитудата на кортикални МЕР до около 40–50% от началната (**Фигура II.30, вляво горе**). Също така се наблюдава и изразено взаимодействие на показателя амплитуда на кортикални МЕР със стойността на минималния интензитет на субкортикална стимулация с надпрагов двигателен отговор, като се намира, че стойности на първия показател под 50% имат значим ефект върху прогнозата на модела за умерено тежък

или тежък късен постоперативен дефицит при стойности на втория критерий под 5 mA, независимо от това дали интервенцията е в периферална зона или извън нея (**Фигура II.30, вдясно горе и вдясно долу**). Този феномен може да се интерпретира в контекста на описания

в литературата умерено висок процент на фалшиво позитивни резултати за показатели, базирани на МЕР от директна кортикална стимулация, и съответните ниски стойности на позитивната предиктивна стойност на теста [26, 50, 53, 60, 78]. Оттук следва и необходимостта за комбиниране на два или повече електрофизиологични теста, например, както е в този случай, на тестове с локализационен характер (субкортикална стимулация за локализация на кортико-спинален тракт) и такива за мониториране на двигателна функция (МЕР при директна кортикална стимулация) с цел повишаване на чувствителността и прецизността на методите и съответно намаляване относителния дял на фалшиво негативните и фалшиво позитивните резултати. Това становище се подкрепя и от данни в научната литература за повишаване точността на прогнозата за двигателен дефицит при съчетание на тестовете [40, 51, 57, 78].



Фигура П.30 Графики на зависимостта между крайна процентна стойност на амплитуда на кортикални МЕР и предоперативен функционален статус на пациента (вляво горе) и минималния интензитет на субкортикална стимулация с регистриран моторен отговор при лезии в възраст на пациента в централна зона (вдясно горе) и извън централна зона (вдясно долу) и процентния риск за настъпване на късен постоперативен дефицит ≤ 3 т. по ММТ скала според 5-факторен оптимизиран класификационен модел



Червената полупрозрачна трансверзална равнина дефинира границата на разделение между класификационните групи с най-висока стойност на F-критерий.

Следва да се отбележи и установеното от модела понижение на „протективния“ срещу развитието на късен постоперативен дефицит (≤ 3 точки по ММТ скалата) ефект на крайни процентни стойности на кортикални МЕР над 100% при интервенции в перицентрална зона и при надпрагови моторни отговори при интензитет на субкортикална стимулация ≤ 5 mA (**Фигура II.30, вдясно горе**). Този феномен може да се обясни с локализацията на резекционната граница в непосредствена близост ($< 5-7$ mm) до кортико-спиналния тракт, непосредствено подлежащ първичен моторен кортекс, като върху последния е разположен лентовия електрод за кортикална стимулация. Така се предопределя по-високият риск за разместване на стимулиращия електрод спрямо моторен кортекс и възможното позициониране върху нова зона, с по-високи по амплитуда отговори спрямо предходните и фалшивото повишаване на крайната процентна стойност на показателя.

В настоящата серия се намират статистически значими разлики между стойностите на минималния интензитет на субкортикална монополярна стимулация за локализация на кортико-спинален тракт с провокиране на надпрагов моторен отговор за групите случаи с нормален постоперативен статус (средна стойност 6,94 mA) и тези с умерено тежък или тежък късен двигателен дефицит (≤ 3 т. по ММТ скала, средна стойност 3,33 mA). Тези наши резултати съвпадат с находките на други авторски колективи, които установяват значимо повишаване на случаите с постоперативен двигателен дефицит при стойности на показателя под 5 до 3 mA в зависимост от разглежданата клинична серия [27, 39, 52, 57, 60, 64, 77-79, 92]. Аналогично намираме и статистически значими разлики в пропорциите на случаите с наличие или не на постоперативен двигателен дефицит при разделянето им в две групи според регистрираната минимална стойност на интензитета на надпрагова субкортикална стимулация при гранична стойност 3 mA (**Фигура II.16, долу**). Показателят заема важно място и при определянето на прогнозите на оптимизираните мулти- и 5-факторен класификационни модели от машинно самообучение за разграничаване на случаи с умерено тежък или тежък по степен късен постоперативен двигателен дефицит (≤ 3 точки по ММТ скала). Анализът на графиките на взаимодействие на показателя показват приоритетно класифициране и групиране на случаите с умерено тежък или тежък късен постоперативен дефицит при стойности ≤ 5 mA (**Фигура II.25**). От същите графики е видимо и повлияването на ефекта на показателя върху прогнозата на модела от стойностите на други предиктори – предоперативен двигателен статус на пациента, крайни процентни стойности на моторни евокирани потенциали от транскраниална или директна кортикална стимулация. В серията няма случаи със запазена двигателна функция или късен лекостепенен дефицит при моторни отговори на

субкортикална стимулация с интензитет < 3 mA, съответстващо на разстояние между резекционната граница и кортико-спиналния тракт от < 3 mm според приетата зависимост между двете величини [27, 35, 44, 52, 54, 57, 61, 85]., вероятно поради директни механични и кавитационни увреди или нарушаване на кръвоносни съдове от интерневралния компартмент. Симулациите на риска от късен постоперативен дефицит според 5-факторния класификационен модел също показват, че негативното влияние на стойност на показателя < 5 mA се проявява в значима степен при съчетание със краен спад на амплитудите на кортикални МЕР до $< 50\%$ (Фигура II.30, вдясно горе и вдясно долу). Този резултат затвърждава необходимостта от верифициране и модифициране на прогнозата, базирана на локализационния тест на субкортикалната стимулация за определяне разстояние до кортико-спинален тракт чрез тестове за функционална оценка на соматомоторната система (анализ на амплитуди на МЕР от транскраниална или директна кортикална стимулация. Предвид тези находки и в съответствие с гореописаните резултати за прогностичното значение на крайната стойност на амплитудите на МЕР от директна кортикална стимулация за късния постоперативен двигателен дефицит от степен ≤ 3 т. по ММТ скалата, както и при наличните литературни данни за ниската честота на стационарни постоперативни дефицити при комбиниране на две или повече модалности за интраоперативно мониториране [27, 49, 51, 57, 60, 76, 78], намираме достатъчно предпоставки за препоръката за съчетаване на поне един електрофизиологичен тест за локализация на първичен моторен кортекс и кортико-спинален тракт и един – за мониториране функцията на соматомоторна система – при провеждане на оперативни интервенции в супратенториалното пространство при наличен риск от увреда на двигателната функция.

В настоящото проучване се приложиха методологии на изкуствения интелект и по-специално на машинното самообучение за създаването на модели за класификация на клиничните случаи в зависимост от принадлежността им към един от двата класа: случаи с нормален късен постоперативен статус и такива с наличие на двигателен дефицит за първата група модели и случаи с наличие на умерено тежък или тежък късен постоперативен двигателен дефицит и всички останали за втората група модели. По отношение първото направление на класификация, това за разпределяне по класове на случаите с нормален статус и на тези с двигателен дефицит в периода на проследяването, след трениране на модела при кръстосано валидиране върху всички налични данни за случаите последният постигна чувствителност от 0,654 и позитивна предиктивна стойност 0,809. След поэтапни оптимизации на модела посредством елиминиране на нискоинформативни предиктори се

достигна до два оптимални модела, три- и петфакторен, съответно с чувствителност 0,792 и 0,833 и позитивна предиктивна стойност 0,840 и 0,716. Видимо е, че наличието на двата допълнителни показателя (възраст и интензитет на кортикалната стимулация за провокация на МЕР) понижава дискретно дела на фалшиво негативните резултати и повишава този на фалшиво позитивните резултати. С оглед спазване на принципа *primum non nocere* и със знанието, че трифакторният модел дава приблизително един допълнителен спрямо петфакторния модел фалшиво негативен резултат на всеки 30 прогнози, можем да препоръчаме използването на последния като по-„консервативен“ по отношение безопасността на резекция. По направление на класифицирането на случаите с късен умерено тежък или тежък двигателен дефицит (≤ 3 точки по ММТ скала) мултифакторният, създаден върху целия достъпен масив от данни модел достигна чувствителност от 0,629 и позитивна предиктивна стойност от 0,876. Оптимизацията по елиминиране на нискоинформативните фактори, до 5 предиктора, намали лекостепенно и двата показателя, съответно до стойности 0,581 и 0,815, при драстично ограничаване на необходимостта от подаване на големи масиви от данни за постигането на прогноза.

Класификационните модели в настоящото проучване имат умерено високи до високи стойности на показателите за достоверност на прогнозата, дори и при използването на такива, „резистентни“ към ефекта на дебалансиран бройки в реалните позитивен и негативен класове (чувствителност и позитивна предиктивна стойност). Подобни на гореописаните нива на достоверност на прогнозата за настъпване на постоперативен дефицит се намират в ограничен брой литературни съобщения за приложението на различни електрофизиологични методи – транскраниални МЕР [1, 46], МЕР от директна кортикална стимулация [9, 25, 60] или комбинация на директни кортикални МЕР с електрофизиологична локализация на кортико-спинален тракт [57, 78]. Също така трябва да се отбележи, че споменатите проучвания дават прогноза за поява на нов или утежняване на предходно наличен двигателен дефицит. Моделите в настоящото проучване от своя страна дават полуколичествена прогноза за степента на двигателната увреда, която е с пряко отношение към очакваното качество на живот в следоперативния период и съответно позволява вземането на решения за процеса на оперативно лечение при повишено ниво на информираност. Важна особеност на тези модели (специфично за производните от алгоритъма XGBoost) е и толерантността им към липсващи данни. Те са тренирани при непълнота на масива от данни по отношение електрофизиологичните показатели, тъй като не всички електрофизиологични тестове са провеждани при всички клинични случаи. Моделите от XGBoost алгоритъма интерпретират

липсващите данни специфично като такива, а не изискват попълването на произволна ($0, -1, -1 \times 10^{-12}$ и т.н.) или средна за серията стойност на тяхно място, при което липсата на данни има свое собствено значение както при тренирането на модела, така и при даването на прогноза при лимитирани входящи данни.

Важно е да се спомене, че кръстосаното валидиране на моделите позволява те да се оценят неутрално, без риск от фалшиво завишаване на показателите за достоверност на модела. Това е възможно, тъй като в процеса на оценяване чрез кръстосано валидиране моделът в никакъв момент няма достъп до целия масив от данни, т.е. не може да се „приучи“ да дава абсолютно точна, но само за конкретната обследвана група, прогноза (избягва се феноменът *overfitting*). По-ниските стойности на показателите за достоверност на моделите за класификация на случаи с умерено тежък или тежък късен постоперативен двигателен дефицит могат да се обвържат с малкия брой реално принадлежащи към позитивния клас случаи (9 от общо 88), което води както до трудности при тренирането на модела, така и до силни вариации в показателите при отделните цикли на кръстосано валидиране. . Разширяването на обхвата на проучването до по-голям обем от клинични случаи може да спомогне за стабилизирането на модела, да подобри достоверността му и да идентифицира допълнителни, неизяснени фактори с влияние върху постоперативния двигателен статус.

Интерпретациите на значението на факторите въз основа на усреднени SHAP коефициенти или на тяхното разпределение трябва да се провежда внимателно, поради това, че тези показатели дават представа за общи тенденции в обследваната серия, но може да пропуснат значението им в някои маргинални случаи. Установихме, че графиките на взаимодействие на факторите в комбинация с индикаторите за реалните класове на конкретния случай (напр. **Фигура II.20**, **Фигура II.25**), както и на симулационните графики за взаимодействието на стойностите на факторите върху тенденцията за попадане на случая в позитивната група (**Фигура II.30**)

Генерираните при процеса на машинно самообучение класификационни модели позволяват създаването на индивидуализирани към конкретния клиничен случай симулационни номограми за оценка на риска от двигателен дефицит в зависимост от стойностите на конкретен електрофизиологичен показател, както и комплексния анализ на риска при комбиниране на два електрофизиологични метода (**Фигура II.30**, **вдясно горе и вдясно долу**). Тези графики позволяват динамична интраоперативна преоценка на прогнозата

за постоперативен двигателен дефицит и вземането на навременни решения за промяна хода на интервенцията с цел предотвратяването му.

В заключение може да се каже, че комбинирането на различни електрофизиологични методи, например такива за картиране и такива за мониториране на соматомоторната система, позволяват провеждането на интраоперативно невромониториране с повишено качество на информацията по отношение прогнозата за късен постоперативен двигателен статус и понижават вероятността за регистрация на фалшиво позитивни или негативни резултати при интервенции за процеси в супратенториалното пространство. Ефектите на стойностите на различните електрофизиологични показатели върху постоперативния двигателен статус, както поединично, така и в комплексност от няколко показателя, и влиянието на характеристики на пациента, патологията и оперативната интервенция могат да бъдат успешно обследвани посредством анализ на класификационни модели от машинно самообучение. Тези модели могат да предоставят прогноза за постоперативния двигателен статус на пациента с висока степен на достоверност, базирана върху няколко селектирани високоинформативни показателя. Регистрацията на амплитуди на моторни евокирани потенциали при директна кортикална стимулация и субкортикалната локализация на кортико-спинален тракт посредством стимулация с интензитет с дефинирана прагова стойност могат да се провеждат с висока честота на тестване, съответно няколко пъти в минута и няколко пъти в секунда, при добър профил на безопасност. Това динамично постъпване на информация изисква комплексен анализ, който може да се проведе от класификационните модели от машинно самообучение, с резултат също толкова динамична прогноза за риска от късен двигателен дефицит, позволяваща вземането на навременни решения за действия, както с цел предотвратяване на неврологична увреда, така и за безопасно продължаване на хирургичната интервенция.

2. Електрофизиологично локализиране и критерии за оценка на риска от увреда на очедвигателни нерви при оперативни интервенции на черепната основа и мозъчния ствол.

2.1. Функционален резултат по отношение очедвигателни нерви.

В серията има четирима пациенти с предоперативен дефицит (трима с лезия на n. abducens и един – с увреда на n. oculomotorius). При тримата пациенти с увреда на n. abducens водещата патология е съответно петро-кливален менингиом, множествени шваноми в задна

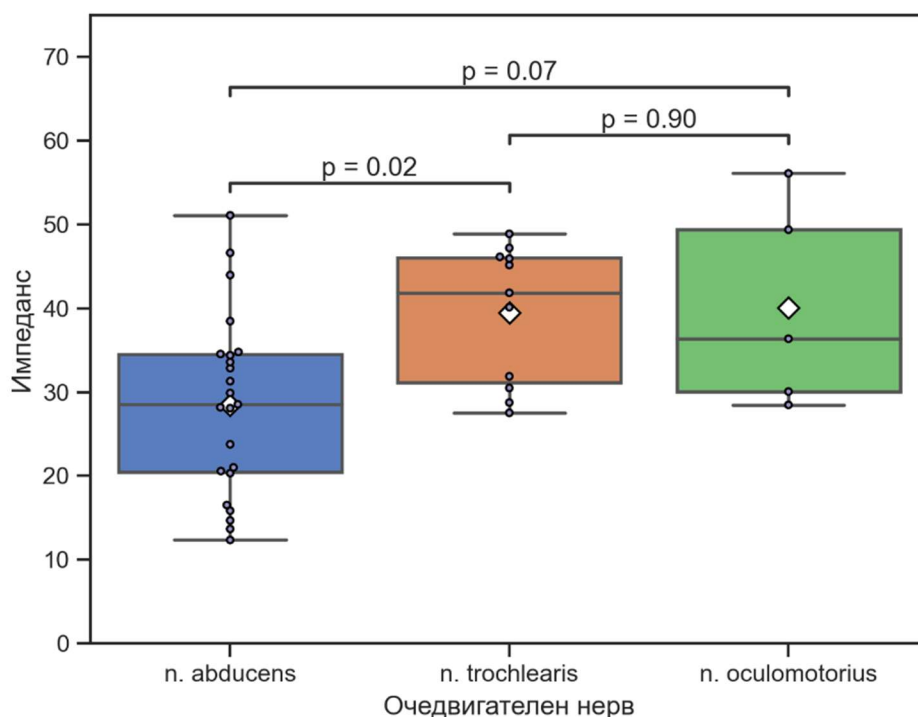
черепна ямка и епидермоид в понто-церебеларния ъгъл, а при пациентът с дефицит на III черепномозъчен нерв – мезенцефало-понтинен малигнен глиом. Регистрирани са 9 постоперативни увреди на очедвигателни нерви, като 5 от тях са новопоявили се (съответно 15,8% и 8,8% от случаите с осъществена постоперативна функционална оценка на мониторирания нерв). Четири от новите случаи засягат n. abducens, като при 3 от тях интервенцията е извършвана по повод петрозни менингиоми, посредством ретросигмоиден достъп или негови вариации, а при четвъртият е осъществена резекция на глиом на пода на четвърти вентрикул. Петият случай на новопоявил се дефицит засяга n. trochlearis, при интервенция за петрозен менингиом, с лекостепенен и преходен характер на увредата.

2.2. Електрофизиологични критерии за увреда на очедвигателни нерви.

2.2.1. Ефект на методите за верификация на електродната позиция върху електрофизиологични показатели

Основната част от електродите е поставена под контрола на ехографска визуализация (N = 47, 77,5%), а останалите 14 (22,5%) електрода – според анатомични или електрофизиологични критерии. При 44 от електродите (72,1%) позиционирането на върха на иглата и съответната крайна позиция на електродите в орбитата и предполагаемото разположение спрямо целевия мускул са били верифицирани посредством динамично измерване на импедансите на двата нишкови електрода. Съответно на това при 36 електрода (59%) е използвана комбинация от двата метода. Ехографско позициониране без електрофизиологична верификация на разположението на електродите е прилагано при 11 случая (18%), а определяне на крайната позиция на електродите само на база електрофизиологични белези е осъществено за 8 електрода (13,1%). При позиционирането на 6 електрода (9,8%) са използвани анатомични маркери и не са записвани стойности на електродни импеданси. При пет електрода (8,2%) са наблюдавани видими съкращения на целевия външен очедвигателен мускул при подаване на стимулиращ ток с интензитет от 5mA през двата нишкови електрода (2 електрода в m. rectus inferior и 3 – в m. rectus lateralis).

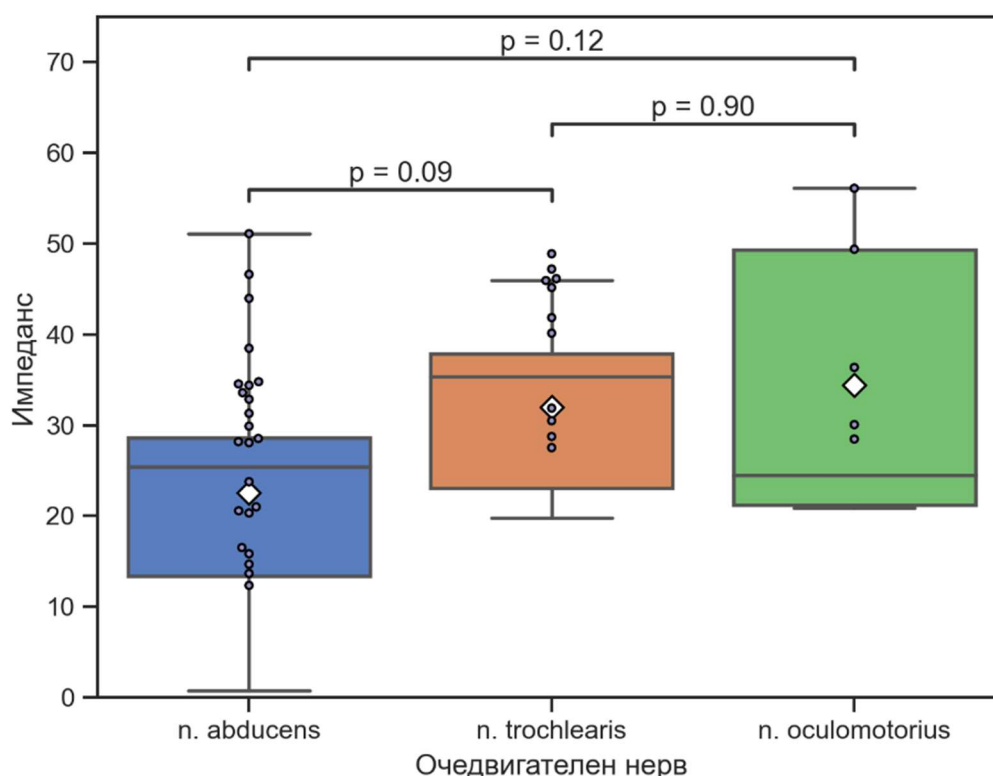
От общия брой на 44-те електрода, поставяни под импедансометричен контрол, при 39 (89%) са регистрирани финални импеданси под горната граница на измеряемото от апарата (ок. 60 кОм) при поне един от двойката електроди, а при 33 (75%) – от двата електрода в двойката. Средната стойност на усреднените за двойките нишкове електроди импеданси е 33,06 кОм ($\pm 11,4$ кОм, с диапазон 12,4–56,1 кОм, медианна стойност 31,9 кОм). Средните стойности на показател според вида на мониторирания нерв (и съответен външен очедвигателен мускул) са както следва: n. abducens – 28,5 кОм ($\pm 10,7$ кОм, N = 23), n. oculomotorius – 40,1 кОм ($\pm 12,2$ кОм, N = 5), и n. trochlearis – 39,4 кОм ($\pm 8,2$ кОм, N = 11). Установи се статистически значима разлика между средните стойности на импедансите в трите групи електроди, разпределени по мониториран нерв – ANOVA F(2, 36) = 5,596, p = 0,0076 (след тест на Levene за равност на дисперсията, p = 0,64, и тест на Shapiro-Wilk за нормално разпределение на остатъците, p = 0,18). При проведения post-hoc анализ по двойки (Tukey HSD) се установи значима разлика между средните импеданси между групите на електродите в латерален прав мускул и на тези в горен кос мускул (p = 0,0163). Наблюдава се близка до, но не статистически значима разлика в показателя при сравнение на електродите за



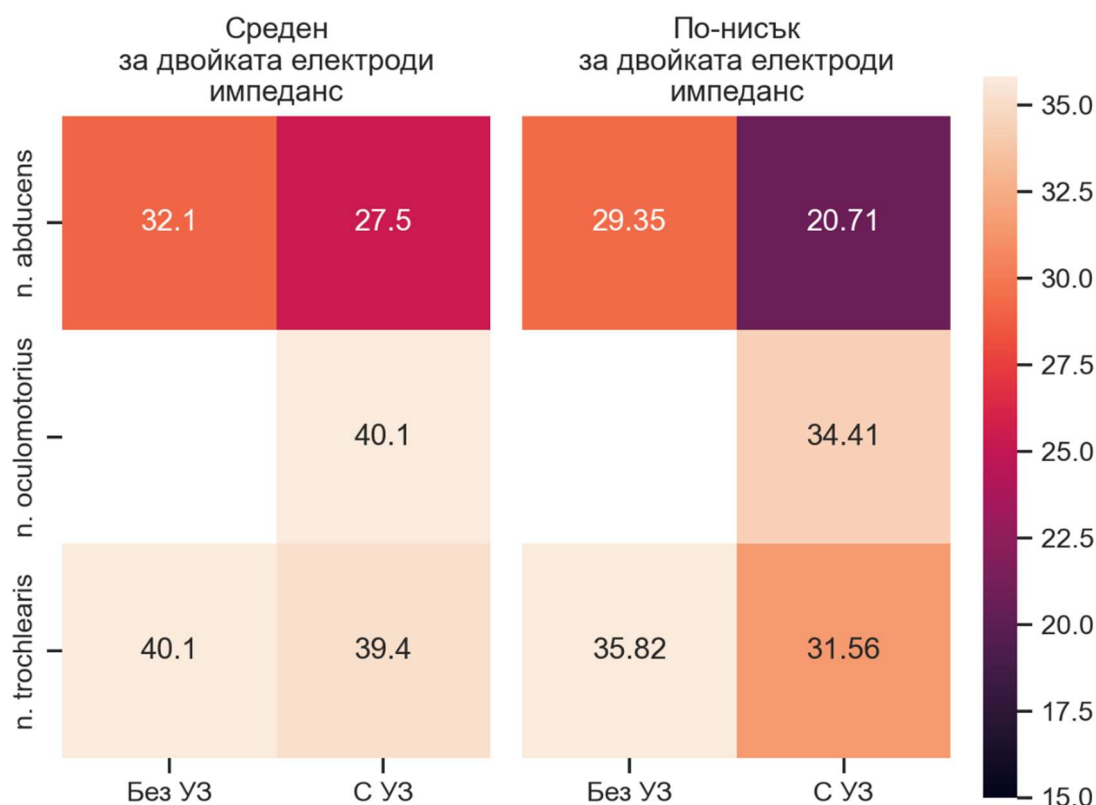
Фигура II.31 Средна стойности на импеданса за двойката електроди – разпределение по мониториран нерв. Кутийките заграждат стойностите от между 25 и 75 перцентил, с медианна стойност на средната линия и средна стойност – обозначена с бял ромб. Единичните случаи са представени със сиво-лилави кръгове. Степента на значимост на разликите в стойностите по групи са обозначени между колоните – post-hoc Tukey HSD тест.

мониториране на n. abducens и на n. oculomotorius ($p = 0,0699$) (Фигура II.31).

Средната стойност на импедансите на нишковите електроди с по-ниския в съответната двойката за биполярен монтаж краен импеданс общо за групата ($N = 39$) е 26,74 килоома ($\pm 12,6$ кОм, с диапазон 0,78-56,1 кОм). Средните стойности на този показател според вида на мониторирания нерв (и съответен външен очедвигателен мускул) са както следва: n. abducens – 22,6 кОм ($\pm 11,8$ кОм, $N = 23$), n. oculomotorius – 34,4 кОм ($\pm 16,9$ кОм, $N = 5$), и n. trochlearis – 31,95 кОм ($\pm 9,2$ кОм, $N = 11$). Намери се статистически значима разлика между групите по мониториран нерв в стойността на по-ниския в двойката нишкови електроди импеданс – ANOVA $F(2,36) = 3,52$, $p = 0,399$ (след тест на Levene за равност на дисперсията, $p = 0,54$, и тест на Shapiro-Wilk за нормално разпределение на остатъците, $p = 0,30$). Post-hoc Tukey HSD анализът не успя да идентифицира статистически значими разлики в стойностите на показателя при сравнение по двойки, като единствено при сравнението на стойностите за електроди за мониториране съответно на n. abducens и n. trochlearis разликата клоняща към значима ($p = 0,09$) (Фигура II.32).



Фигура II.32 Стойности на импеданса за електрода с по-нисък в двойката електроди импеданс – разпределение по мониториран нерв. Степента на значимост на разликите в стойностите по групи са обозначени между колоните – post-hoc Tukey HSD тест.



Фигура II.33 Графики на средните стойности на средния за електродната двойка импеданс (в кОм) (вляво) и на по-ниския в електродната двойка импеданс (вдясно), разпределени по вида на мониторируания нерв (хоризонтални редове) и по използването или не на ехографски контрол при позиционирането на орбиталните електроди (колони).

При провеждането на анализ за взаимозависимостта между прилагането на ехографски контрол при поставянето на интраорбиталните електроди и стойността на средния или по-ниския в двойката електроди импеданси не се откри статистически значима разлика между стойностите в горните показатели както общо за групата, така и при разделение по тип очедвигателен нерв и по период на провеждане на интервенцията (Student t-test, **Фигура II.33**). Също така не се установи статистически значима разлика между дяловете на електродите с надпрагови импеданси (> 60 кОм) между групите електроди, поставяни под или без ехографски контрол, разглеждани като цяло или в групи, разпределени по мониториран нерв или по година и период на провеждане на интервенцията (Fisher exact probability test). От друга страна се намери гранично статистически значима разлика между пропорциите на електродните двойки с подпрагов за поне един от двойката електроди импеданс при сравнение на групите с и без ехографски контрол при анализ на общата група от електроди за

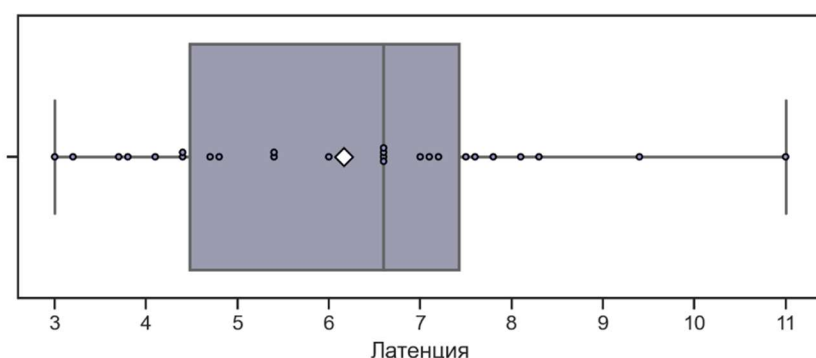
мониторирани на n. oculomotorius и n. trochlearis (N = 19, рисково съотношение = 30,0, p = 0,0506, Fisher exact probability test). Не се достигна статистически значима разлика между групите при разделение на случаите по критерий наличие на поне един електрод в двойката с надпорогов импеданс при анализ на възможните комбинации на групи по нерв и диапазон на година на провеждане (Fisher exact probability test).

При анализ на влиянието на ехографския контрол върху реализирането на отговор от мониторирания нерв, при налични данни за импеданси на електрода, не се намери значима разлика при анализ в цялост на популацията или при разпределение на групи по мониториран нерв или период на изследването. Няма значима разлика и при анализ на цялата група, с и без измервани импеданси.

Установява се статистически значима разлика между пропорциите на електродите, от които е бил отведен моторен отговор след електрическа стимулация на мониторирания нерв, в групите на поставени под електрофизиологичен контрол електроди (импеданси) и такива без регистрирани импеданси (Fisher exact probability test, N = 61, рисково съотношение = 3,56, p = 0,050). Същата зависимост се потвърждава при рестриктиране на анализа до периода 2019-2021 година, p = 0,025 (N = 50), или до периода 2019-2020 година, p = 0,0226 (N = 41). Подобна значима разлика се установява и при анализ на случаите на електродите за мониториране на n. abducens – гранична за периода 2019-2020 година (N = 25, p = 0,051) и статистически значима за периода 2019-2021 година (N = 31, p = 0,0275).

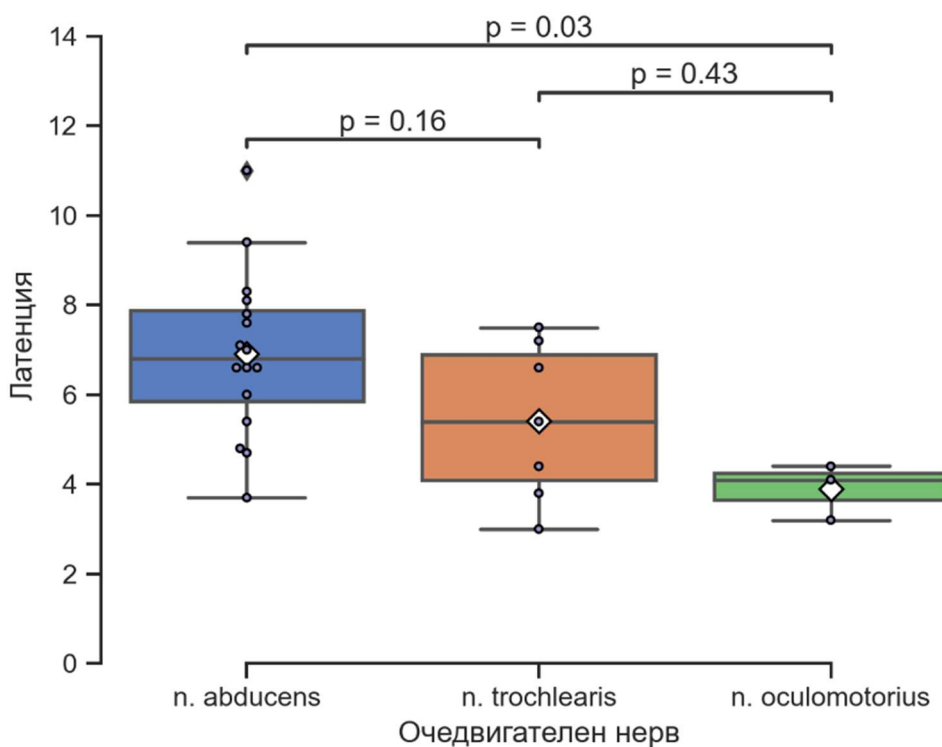
2.2.2. Електрофизиологични критерии за увреда на очедвигателни нерви.

От общия брой случаи (електроди) в серията (N = 61) при 26 (42,6%) са регистрирани моторни отговори в резултат на електрическата стимулация и са отразени съответните амплитуди и латенции на отговорите.

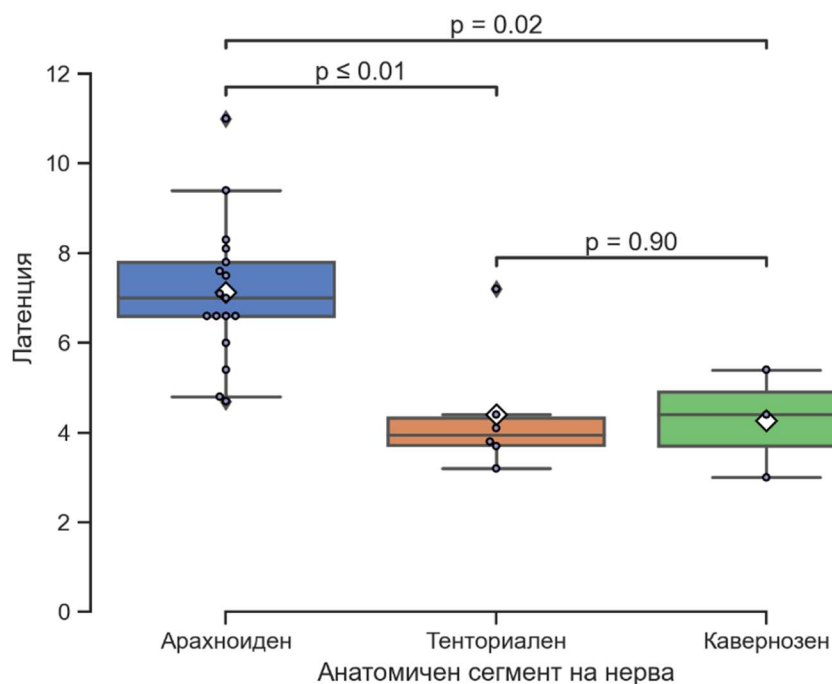


Фигура II.34 Графика на разпределение на латенцията на регистрираните сумарни мускулни потенциали при стимулация на очедвигателни нерви.

Средната за групата електроди латенция на отговора (времето от подаването на стимулиращия импулс до регистрирането на пикова дефлексия с положителна или отрицателна стойност) е 6,17 милисекунди (мсек) (стандартно отклонение 1,98 мсек, диапазон на стойностите между 3 и 11 мсек) (Фигура II.34). При разглеждане на латенциите на отведените отговори по групи спрямо мониторирания нерв се откриват статистически значими разлики между стойностите в групите – ANOVA $F(2,23) = 4,68$, $p = 0,0197$ (при негативни тест на Levene за равност на дисперсията, $p = 0,32$, и тест на Shapiro-Wilk за нормално разпределение на остатъците, $p = 0,99$). Post-hoc Tukey HSD тестът открива значими разлики между стойностите на латенциите в групата на отговорите от стимулация на n. abducens ($N = 16$, средна стойност 6,92 мсек, стандартно отклонение 1,84 мсек и диапазон на стойностите 3,7-11 мсек) и на n. oculomotorius ($N = 3$, средна стойност 3,9 мсек със



Фигура II.35 Латенцията на регистрирания отговори – разпределение по мониториран нерв. Степента на значимост на разликите в стойностите по групи са обозначени между колоните – post-hoc Tukey HSD тест.

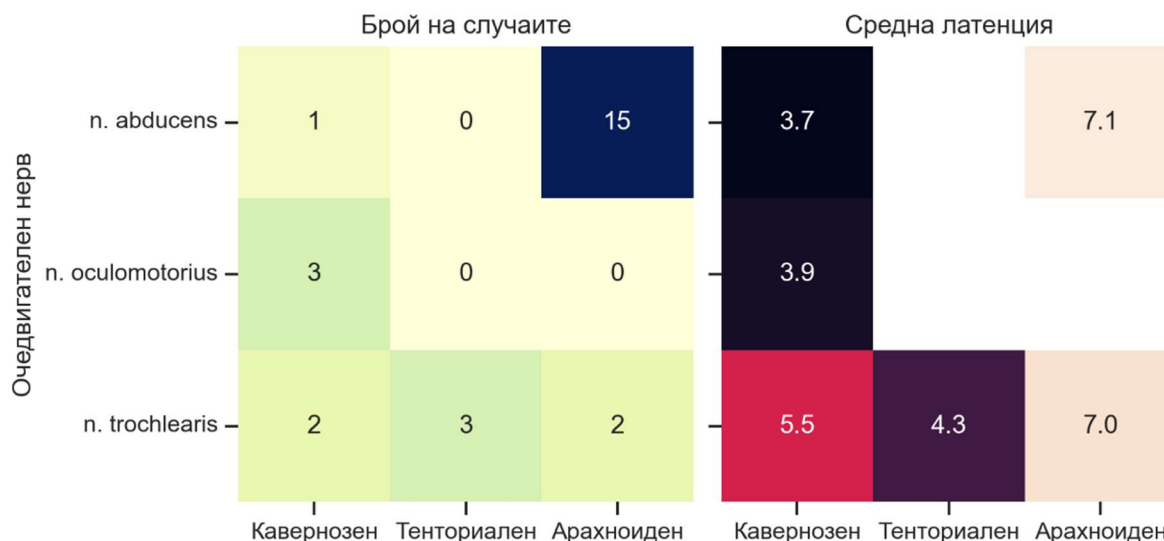


Фигура II.36 Латенцията на регистрирания отговори – разпределение по локализация на точката на стимулация. Степента на значимост на разликите в стойностите по групи са обозначени между колоните – *post-hoc* Tukey HSD тест.

стандартно отклонение 0,62 мсек в диапазон 3,2-4,4 мсек) със стойност на $p = 0,029$ (**Фигура II.35**). Такива значими разлики не се намериха при сравнението на групите на *n. trochlearis* ($N = 7$, средна стойност 5,41 мсек със стандартно отклонение 1,75 мсек и диапазон 3-7,5 мсек) и *n. abducens*, $p = 0,16$, и на тези на *n. trochlearis* и *n. oculomotorius*, $p = 0,43$, (**Фигура II.35**).

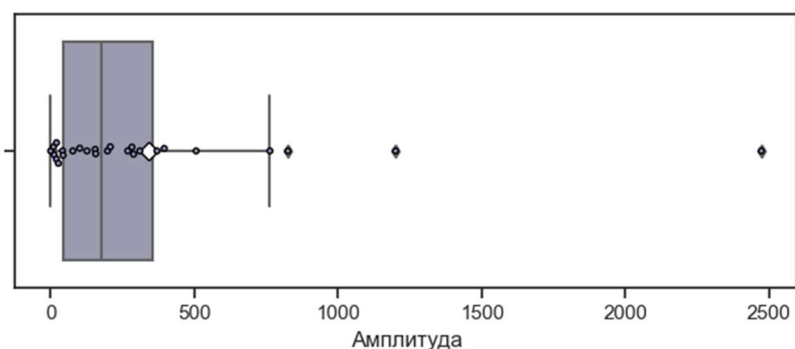
Анализът на регистрираните латенции на отговорите показва значими разлики при разглеждане по групи в зависимост на стойностите им от локализацията на провеждане на стимулация – в арахноидния сегмент на стимулирания нерв, в интракавернозния му ход или в зоната на навлизане на нерва в тенториалната дупликатура (за *n. trochlearis*) – ANOVA $F(2,23) = 9,77$, $p = 0,00085$ (при негативни тест на Levene за равеност на дисперсията, $p = 0,76$, и тест на Shapiro-Wilk за нормално разпределение на остатъците, $p = 0,21$). Провеждането на *post-hoc* Tukey HSD тест намира значими разлики в стойностите на латенциите в групата с отговори вследствие стимулация на арахноидния сегмент на нерва ($N = 17$, средна стойност 7,12 мсек със стандартно отклонение 1,58 мсек и диапазон 4,7-11 мсек) и в тази с отговори при стимулация в кавернозния сегмент ($N = 6$, средна стойност 4,4 мсек със стандартно отклонение 1,43 мсек и диапазон на стойността 3,2-7,2 мсек) с $p = 0,0027$, както и спрямо

стойностите в групата с отговори от стимулация в зоната на навлизане на нерва в тенториалната дубликатура (N = 3, средна стойност 4,27 msec със стандартно отклонение 1,21 и диапазон 3,7-5,4 msec) с $p = 0,0168$ (Фигура II.36).



Фигура II.38 Брой на случаите с регистрирана латенция на отговора (вляво) и средни стойности на латенцията на отговора (вдясно), разпределени по вид на мониторирания нерв (хоризонтални редове) и по локализация на точката на стимулация (колони).

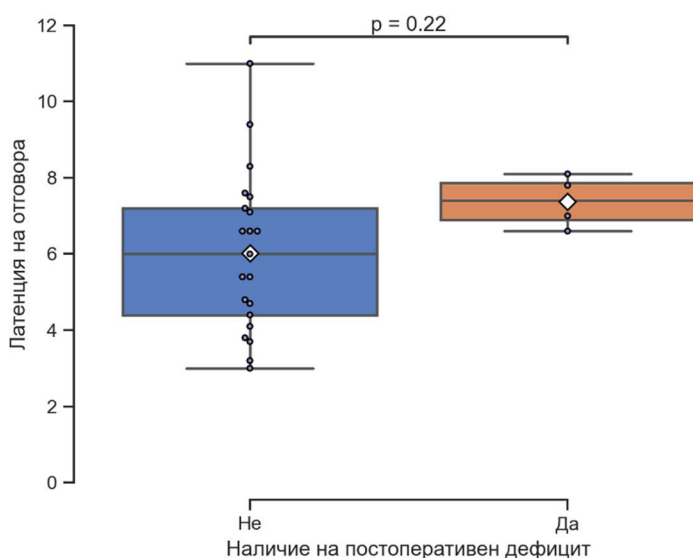
При анализ на особености на разпределението на броя случаи от една страна по мониториран нерв и от друга – по локация на стимулацията, се намира абнормно преобладаване на случаите с регистриране на отговори от n. abducens в неговия арахноиден сегмент (N = 15) (Фигура II.38). Провеждането на двуфакторен ANOVA анализ, включващ като определящи фактори както локацията на стимулацията, така и вида на мониторирания нерв,



Фигура II.37 Графика на разпределение на амплитудата на регистрираните сумарни мускулни потенциали след стимулация на очевидителни нерви.

върху латенцията на отговора демонстрират наличието на значим ефект на първия фактор върху стойността на латенцията, $p = 0,038$, но не и на втория, $p = 0,67$.

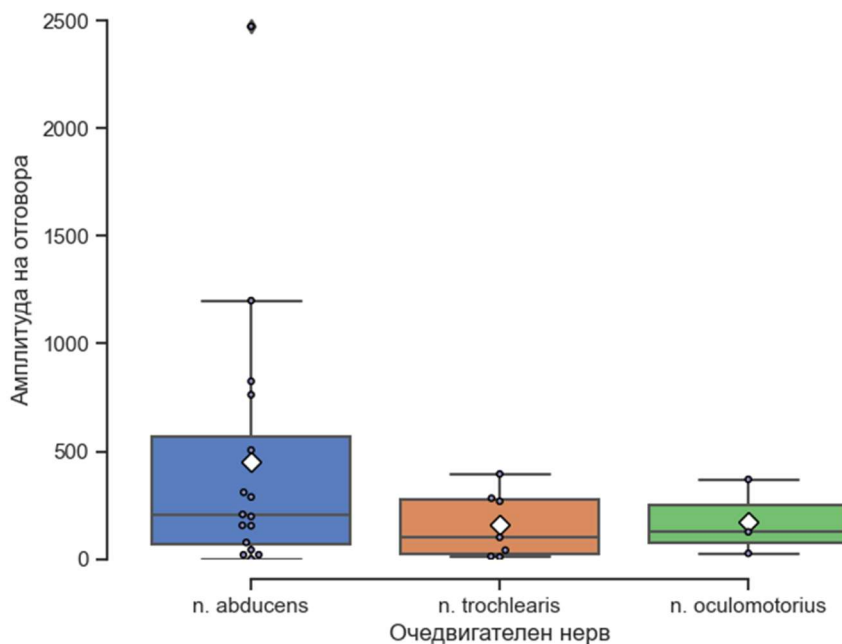
Наблюдава се тенденция за по високи средните стойности на латенциите на отговорите при пациенти с постоперативен дефицит – 7,38 мсек ($N = 4$, стандартно отклонение 0,69), от тези при пациенти без такъв (6,02 мсек, стандартно отклонение 2,09, $N = 21$), но не се установи статистическа значимост за тази разлика (Fisher exact probability test, $p = 0,22$) (Фигура II.39).



Фигура II.39 Латенция на регистрираните отговори – сравнение по групи в зависимост от наличие или не на постоперативен очедвигателен дефицит.

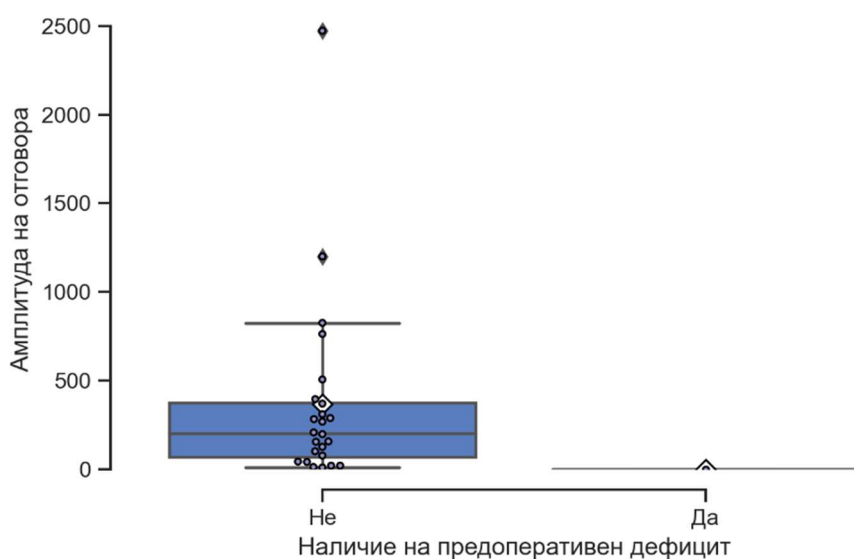
Стойности на амплитудите на отведените отговори след стимулация на очедвигателен нерв са регистрирани при 25 случая (40,9%). Средната стойност на регистрираните амплитуди (междупикова) за групата е 354,98 мкВ, медианната стойност – 197,6 мкВ, стандартното отклонение – 529 мкВ, а диапазонът на стойностите е между 9,8 и 2473 мкВ (Фигура II.37).

Регистрирани са амплитудите на отговори след стимулация на n. abducens в 15 случая. Средната им стойност е 482,8 мкВ, медианата – 207,4 мкВ, стандартно отклонение – 649 мкВ, а диапазонът на стойностите е 19,8 до 2473 мкВ. В три от случаите с мониториране на n. oculomotorius са отведени моторни отговори на стимулация на нерва със средна стойност е 174,2 мкВ (медианна стойност – 126,1 мкВ, стандартно отклонение – 176,7 и диапазон 26,48 до 370 мкВ). За 7-те случая на осъществено мониториране на n. trochlearis се намира средна стойност на отведените отговори от 150,6 мкВ, при медианна стойност от 101 мкВ и стандартно отклонение и диапазон на стойностите съответно 154,9 мкВ и 9,8-395 мкВ (Фигура II.40). Не се открива статистически значима разлика по отношение средните амплитуди на



Фигура II.40
 Амплитуда на регистрираните отговори – разпределение по мониториран нерв.

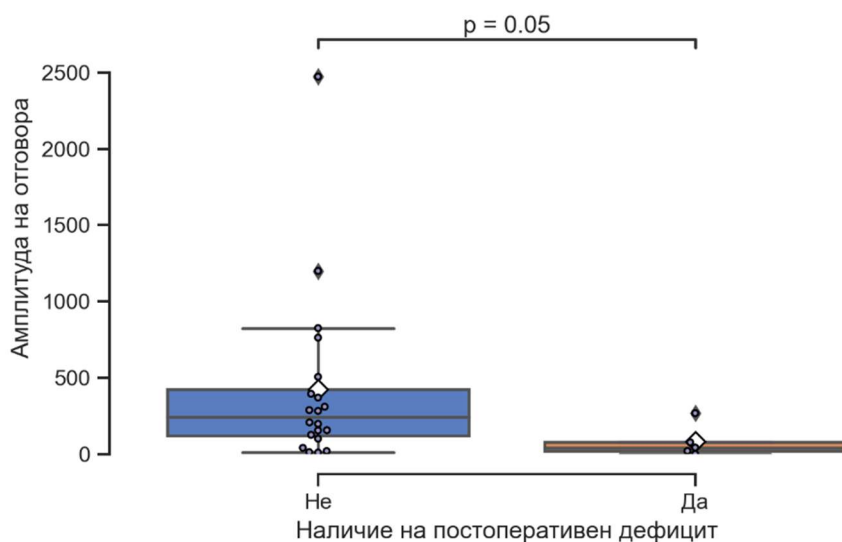
отговорите между групите по мониториран нерв при ANOVA теста $F(2,22) = 1,10$, $p = 0,43$ (при негативен тест на Levene за равеност на дисперсията, $p = 0,73$). При прилагането на теста на Shapiro-Wilk за нормално разпределение на остатъците се установява статистически значимо отклонение от нормалното разпределение на стойностите на измерените в групата амплитуди ($p < 0,0001$). Същото се намира и при анализа на стойностите на амплитудата посредством тестът за отклонение от нормално разпределение на D'Agostino и Pearson ($p < 0,0001$). Показаният при неспазване на условията за провеждане на ANOVA непараметричен Kruskal-Wallis тест аналогично не установява наличието на значима разлика между групите (p



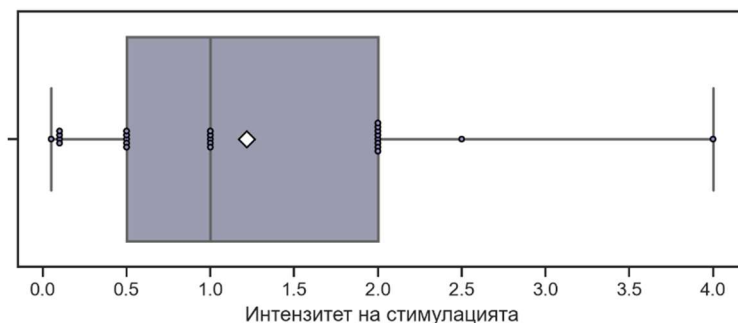
Фигура II.41 Амплитуда на регистрираните отговори – разпределение по групи с или без наличен предоперативен дефицит.

= 0,49).

Средната стойност на амплитудата на отговорите при пациенти без предоперативен дефицит е 355 мкВ (N = 25, стандартно отклонение – 529, с медианна стойност 197,6 мкВ и диапазон на стойностите 9,8-2473 мкВ). В групата има един пациент с предоперативен дефицит, при който е осъществена директна стимулация на n. abducens, без да е възможно да бъде регистриран отговор (**Фигура II.41**). Постоперативно 20 пациенти са без очедвигателен дефицит, а при 5-ма се наблюдава такъв (20%). Средната амплитуда в групата без постоперативен дефицит е 421 мкВ (стандартно отклонение – 572, медианна стойност 245 мкВ и диапазон 9,8-2473 мкВ). При групата с наличен постоперативен очедвигателен дефицит амплитудата на отговорите е по-ниска – 81,7 мкВ (при стандартно отклонение – 108, медианна стойност 43 мкВ и диапазон 0-268 мкВ). U ранговият критерий на Mann-Whitney показва гранично статистически значима разлика между стойностите на амплитудите в горните две групи – статистика = 79,0 и $p = 0.0506$ (**Фигура II.42**).



Фигура II.42 Амплитуда на регистрирани отговори – разпределение по групи с или без наличен постоперативен дефицит.



Фигура II.43 Графика на разпределение на интензитет на стимулацията на очедвигателни нерви.

Проведеният анализ върху корелацията между амплитудата на отговора и импедансите на позиционираните в мониторирания мускул електроди не открива статистически значими стойности както на коефициента за рангова корелация на Spearman, така и на коефициента на

конкордацията на Kendall, както при анализ на средната за двойката електроди за биполярен монтаж стойности на импеданса, така при такъв със стойности за по-ниския от двойката електроди импеданс, при анализи както за цялата група, така и по подгрупи спрямо мониториран нерв (Фигура .).

Средният интензитет на електрическата стимулация, при който е регистриран отговор, за групата е 1,19 mA (N = 26, със стандартно отклонение 0,98, медианна стойност 1 mA и диапазон на интензитета от 0,05 до 4 mA (Фигура II.43).

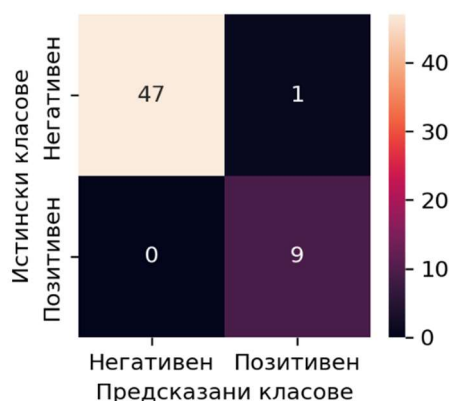
Не се установява статистически значима корелация между стойностите на интензитета на стимулация и тези на амплитудата на регистрирания отговор (коефициентите за рангова корелация на Spearman и за конкордация на Kendall не достигат нива на статистическа значимост) при анализ на групата като цяло или по групи спрямо мониториран нерв.

По-горе бе отразено наличието на гранична по статистическа значимост разлика между регистрираните амплитуди на отговорите между пациенти с наличен постоперативно дефицит на очедвигателен нерв и такива без. Друга тенденция, наблюдавана в гореописаните случаи е асоциацията на увредите на очедвигателните нерви с топографо-патологичния клас на петрозните менингиоми, атакувани с варианти на ретросигмоидния достъп – т.е. в зона на експонирани арахноидни сегменти на nn. trochlearis и abducens. Поради ограничения брой на случаите в серията не се установи статистическа значимост на тази тенденция при сравнение на пропорциите на пациенти със и без постоперативен дефицит по групи на тези, оперирани за менингиоми, и на такива с други заболявания (Fisher exact probability test, N = 57, рисково съотношение = 1,75, p = 0,49). Тенденцията започва да клони към значима при подлагане на горния анализ само на пациентите без предоперативен очедвигателен дефицит (N = 53, рисково съотношение = 5,6, p = 0,164) и особено при ограничаването му до интервенциите, при които в оперативната зона е бил достъпен цистерналния сегмент на мониторирания нерв (p = 0,105). От друга страна наличието или не в близост до оперативната зона на открити цистернални сегменти на очедвигателните нерви не бе обвързано със статистически значимо различен риск за натъпване на постоперативен дефицит както в общата популация на пациентите (N = 57, рисково съотношение = 2,1, p = 0,47), така и на тези без предоперативен дефицит (N = 53, рисково съотношение = 2,4, p = 0,64), включително и при разглеждане само на пациентите с менингиоми в последната група (N = 24, p = 0,54). Сравнително малкият обем на настоящата серия ограничи възможността за разглеждането на влиянието на два или повече

фактора върху появата на постоперативен очедвигателен дефицит посредством конвенционални статистически методи.

2.3. Класифициращи модели от машинно самообучение при оценка на риска от увреда на очедвигателни нерви.

С оглед предполагаемото наличие на множествени определящи постоперативния функционален резултат фактори масивът от данни в клиничната серия бе подложен на анализ посредством трениране на класификационни модели за машинно самообучение, базирани на



Фигура II.44 Матрица на грешките за хиперпараметрично оптимизиран мултифакторен модел за класификация по наличие на постоперативен очедвигателен дефицит.

гори от дървета на решенията с циклично оптимизиране на градиентния спад при изграждане на всяко следващо дърво (gradient boosted decision trees, XGBoost – eXtreme Gradient Boosting).

Класификационният модел генериран чрез XGBoost алгоритъм с предварително проведена Бейсова оптимизация на хиперпараметрите след 999-кратно кръстосано валидиране с всички регистрирани независими променливи и зависима променлива „Наличие на постоперативен дефицит“ достига позитивна предиктивна стойност (ППС) = 0,704 и чувствителност = 0,606 (при оптимална прагова стойност = 0,58), F-критерий = 0,651 и усреднена площ под кривата ППС/чувствителност 0,548 и корелационен коефициент на Матюс = 0,520+/-0,475 (със съответстваща стойност на $\chi^2 = 15,42$ и $p < 0,0001$).

На тренираният оптимизиран модел бе подадена за класифициране по принадлежност към рисковата група за постоперативен функционален дефицит цялата клинична група и се състави матрица на грешките (Фигура II.44). Постигнатата точност на модела (пропорцията на правилните отговори) е 0,982, интервал на достоверност (95%) между 0,919 и 1. Същата е статистически значимо различна от неинформативния коефициент – 0,825 (делът на случаите в мажоритарната група, в този случай пациентите без дефицит, 47 от 57, или пропорцията от случаи, които моделът би класифицирал правилно, ако класифицира всички случаи като

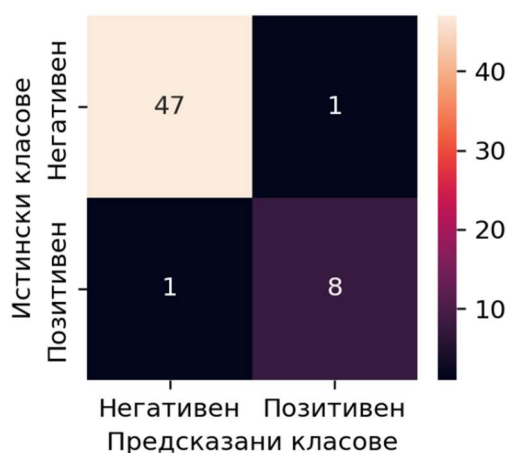
негативни), с ниво на значимост $p = 0,0002$. Също така проведенят тест на McNemar за групите на фалшиво позитивните и фалшиво негативните класифицирания не намери статистически значимо отклонение на модела към едната или другата групи ($p = 0,317$).

Анализът на кръстосано валидираните SHAP коефициенти демонстрира най-висока пропорция на участие в определянето на решенията на модела съответно за характеристиките наличие на предоперативен дефицит, латенция на отговора, хистологичен тип менингиом, стойност на импеданс за електрода с по-нисък в двойката електроди импеданс и амплитуда на отговора.

Прилагането на алгоритъм за рекурсивно елиминиране на променливи с едновременна настройка на хиперпараметрите идентифицира най-висок предиктивен резултат за модела, изразяващ се в корелационен коефициент на Матюс със стойност 0,775 при запазване на 4 променливи: наличие на предоперативен дефицит, латенция на отговора, хистологичен тип менингиом и амплитуда на отговора (Error! Reference source not found.).

Също така висока предиктивност показаха и моделите със 7 променливи с коефициент на Матюс 0,638 (гореспоменатите + локализация на процеса в пода на четвърти вентрикул, импеданс на електрода с по-ниската в двойката електроди стойност и импеданс на електрода с по-висока в двойката стойност, както и възраст на пациента) и с 3 променливи с коефициент на Матюс = 0,655 (след елиминиране на амплитуда на отговора като определящ фактор).

Проведено бе допълнителна хиперпараметрична оптимизация и трениране на модел на базата гореспоменатите 4 предиктора и класифициране на пациентите по наличие на постоперативен дефицит, като след 999-кратно кръстосано валидиране моделът достигна стойности на позитивна предиктивна стойност = 0,787, чувствителност = 0,799 (при

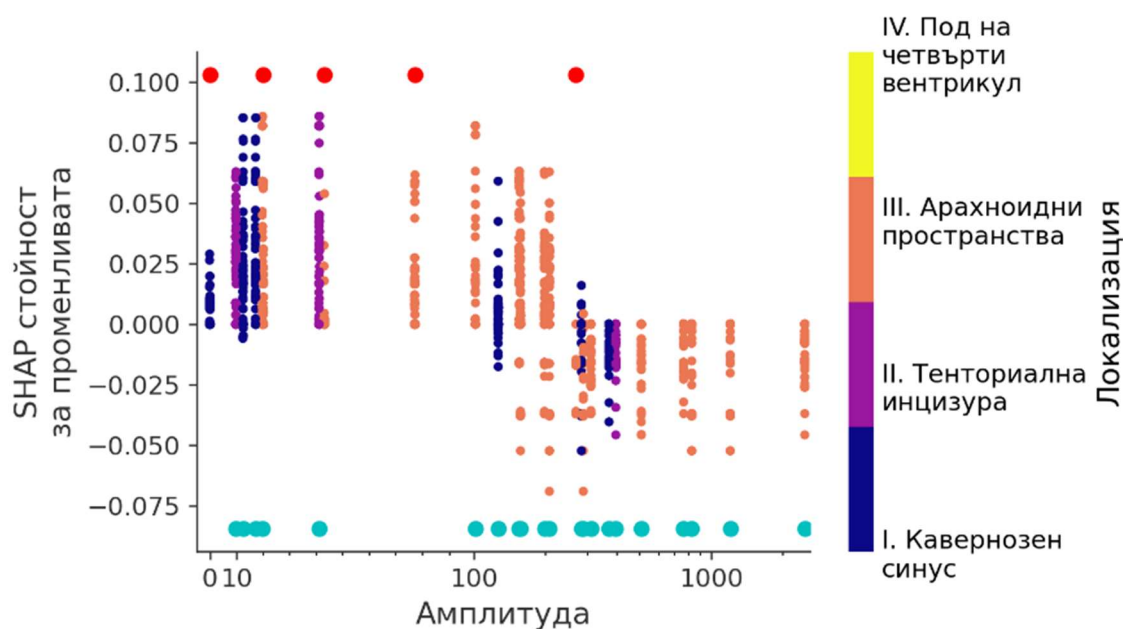


Фигура II.45 Матрица на грешките за хиперпараметрично оптимизиран 4-факторен модел за класификация по наличие на постоперативен очедвигателен дефицит.

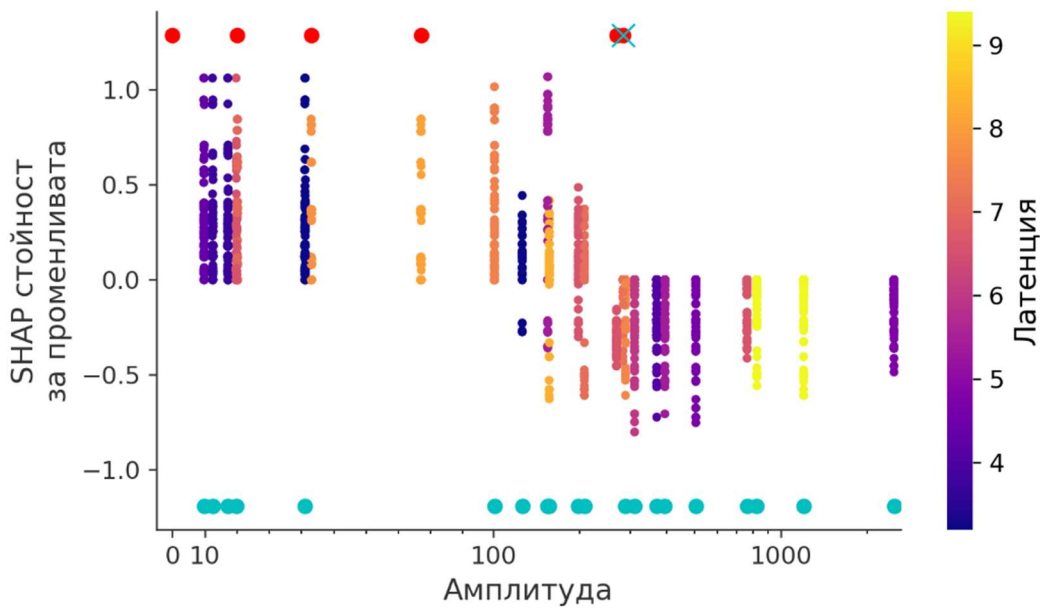
оптимална прагова стойност = 0,627), F-критерий = 0,793 и средна площ под кривата ППС/чувствителност = 0,634 и корелационен коефициент на Матюс = 0,724+/-0,411 (със съответстващи $\chi^2 = 29,861$, $p < 0,0001$).

Проведе се анализ на матрицата на грешките на представянето на тренирания, оптимизиран по хиперпараметри модел за класификация на риска за постоперативен очедвигателен дефицит по горните 4 променливи върху цялата клинична група (**Фигура II.45**). Достигна се точност на модела (пропорция на правилните класификации) от 0,965 с 95% интервал на достоверност между 0,894 и 1. Същата е със статистически достоверно по-висока стойност от тази на коефициента на неинформативност – 0,842 – с ниво на значимост $p = 0,0037$. Моделът не проявява предпочитания за класифициране на фалшиво позитивни или на фалшиво негативни резултати (тест на McNemar с $p = 1,0$).

Отново се установява доминиращата роля на наличието на предоперативен дефицит като определящ класификационните решения на модела фактор според изчислените кръстосано валидирани SHAP коефициенти. Установява се също така наличието на приоритетно класифициране на случаите с високи латенции, както и

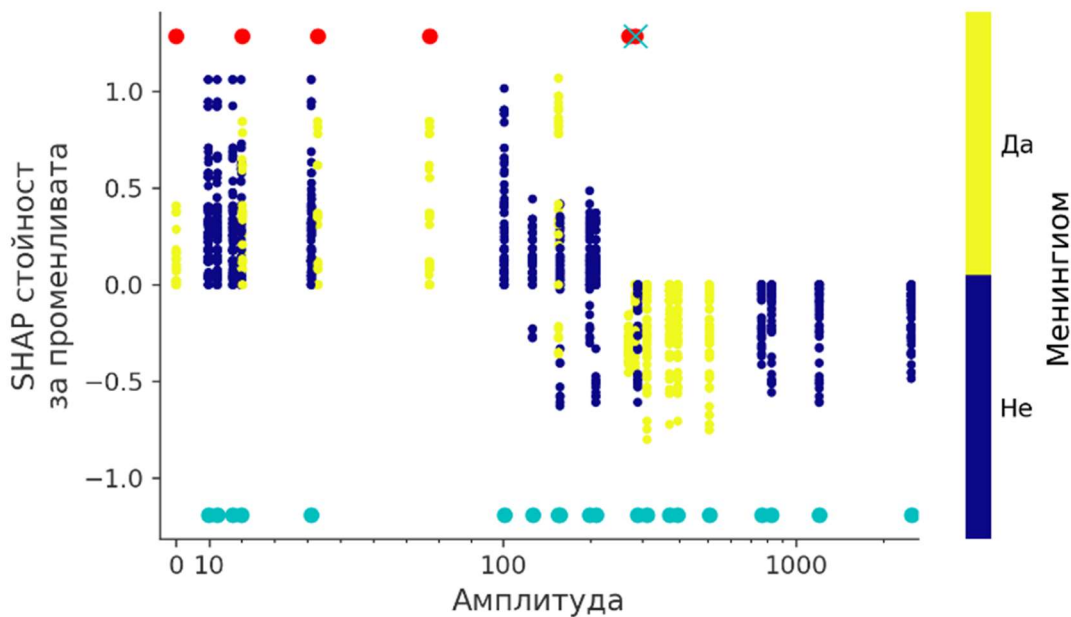


Фигура II.46 Графика на взаимодействието на предиктивните фактори локализация на стимулацията и амплитуда на регистрирания отговор и ефектите им върху прогнозата на мултифакторен категориен модел за класификация по наличие на постоперативен очедвигателен дефицит.



Фигура II.47 Графика на взаимодействието на предиктивните фактори латенция и амплитуда и на регистрирания отговор и ефектите им върху прогнозата на 4-факторен модел за класификация по наличие на постоперативен очедвигателен дефицит.

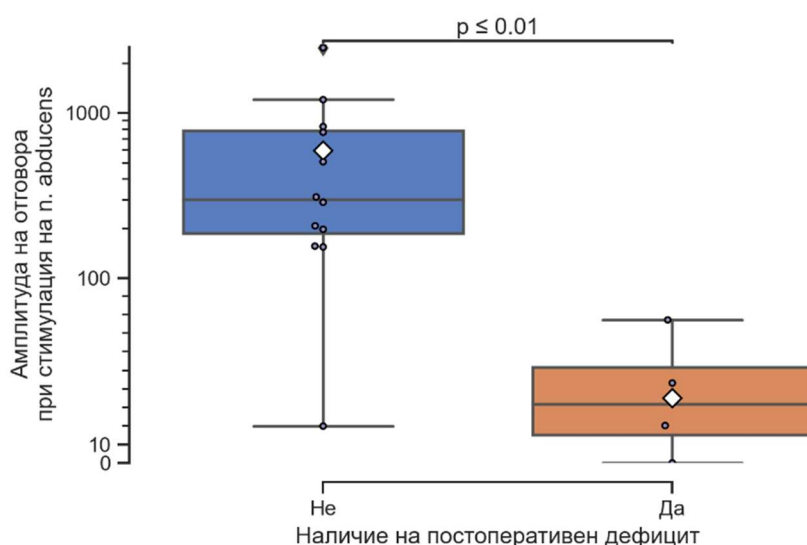
на тези с ниски амплитуди, като рискови за постоперативен дефицит. Подобно по-често класифициране в позитивния клас се наблюдава и при случаите с менингиоми.



Фигура II.48 Графика на взаимодействието на предиктивните фактори амплитуда на регистрирания отговор и хистологичен тип „менингиом“ и ефектите им върху прогнозата на 4-факторен модел за класификация по наличие на постоперативен очедвигателен дефицит.

За да се охарактеризират по-акуратно стойностите на променливата, при които моделът променя класификацията на случая в позитивния или в негативния клас, както и евентуалните взаимодействия на променливите, се анализираха графиките на зависимост на пермутираните SHAP стойности за независимите променливи от стойността на последните. В графиката на ефекта на взаимодействията между амплитудата на регистрирания отговор и латенцията на отговора върху квалификацията на случая като позитивен или негативен се наблюдава, че моделът класифицира случаите с амплитуда под около 100-90 мкВ като рискови за наличие на постоперативен очедвигателен дефицит (Фигура II.47).

Може да се отбележи, че при всички реално негативни случаи (обозначени със сини точки на фигурата) се установява ниска латенция на отговора, докато тя е висока при случаите с наличен постоперативен дефицит. Също така следва да се спомене, че и четирите случая с дефицит и с регистрирана амплитуда на отговора под 100 мкВ засягат n. abducens, обектите на интервенция са менингиоми, като при мнозинството областта на интервенция и съответно зоната на стимулация и евентуална увреда на нерва е в неговата цистернална част (Фигура II.46, Фигура II.48). Последният факт може да обясни наблюдаваното групиране на случаи с висока латенция в групата на случаи с постоперативен дефицит. Регистрираните пикови амплитуди на отговорите от по-малко от 100 мкВ при тази група пациенти е сравнително по-нисък както от средната, така и от медианната стойност за n. abducens (съответно 483 и 207 мкВ). Във връзка с това се открива и статистически значима разлика между средните



Фигура II.49 Амплитуда на регистрираните отговори при случаи със стимулация на n. abducens – сравнение по групи в зависимост от наличие или не на постоперативен очедвигателен дефицит. Амплитудата на отговора е представена на полулогаритмична скала (линейност до 100 мкВ).

стойности на амплитудите на отговорите при стимулация на n. abducens при случаи с постоперативен дефицит (592 мкВ, N=12, стандартно отклонение ± 572 мкВ) и при такива без (35 мкВ, N=4 и стандартно отклонение ± 33 мкВ) с ниво на значимост $p = 0,0077$ (U-рангов критерий на Mann-Whitney = 45) (Фигура II.49).

2.4. Анализ на находките от обследването на електрофизиологичните критерии за оценка риска от увреда на очедвигателни нерви.

В настоящата серия не се намери директна зависимост между приложението на ехографски контрол и наличието или не на постоперативен очедвигателен дефицит както при статистическо сравнение на пропорциите на постоперативен дефицит в групите по позициониране на електродите с и без ехографски контрол, така и при моделите на машинно самообучение, при които се намери незначително нисък SHAP коефициент за участие на ехографския контрол в предопределянето на класифицирането на случая по очакван функционален резултат. От друга страна, в групата на електродите за мониториране на n. trochlearis и n. oculomotorius се установи гранично статистически значима разлика между пропорциите на електроди с поне един от двойката електроди с подпрагов (т.е. измерим от машината) импеданс в групите с електродно позициониране с и без ултразвуков контрол. Горното показва значението на ехографското навигиране на апликационната игла в намаляването на риска от неправилно позициониране и на двата електрода в мастната тъкан и далеч от мускулна тъкан при сравнително по-рядко поставяните в серията електроди за мониториране на трети и четвърти черепномозъчни нерви. При демонстрираното по-горе значение на стойностите на по-ниския за електродната двойка импеданс върху резултатите на класификационния машинен модел за оценка на риска от постоперативен дефицит може да се очаква и индиректен ефект на ехографски контролираното позициониране на електроди върху функционалния резултат поради очакваното повишаване на селективността на записите, стойностите на амплитудите на отвежданите записи и съотношението на сигнал към шум, който обаче не можа да се демонстрира в настоящото проучване при неговия лимитиран брой случаи.

Следва да се отбележи и другият аспект на ехографския контрол върху електродното позициониране и това е предотвратяването на перипроцедурни усложнения под вида на увреда на орбиталното съдържимо. Най-често наблюдаваното усложнение на интраорбиталните електроди е субконюнктивалната хеморагия, обикновено наблюдавана през първите следоперативни дни, след приложението на профилактичния нискомолекулярен

фракциониран хепарин. Този тип хеморагии са бързопреходни и най-често с изолиран козметичен ефект. Единственото друго усложнение, регистрирано в серията, е провокирането на артериална интраорбитална хеморагия един от случаите в ранния етап на серията, при поставяне на електрод в латерален прав мускул по анатомични репери. Последното е предизвикано от опита за поддържане на безопасна траектория на иглата в непосредствена близост до латерална орбитална стена, при което е настъпила най-вероятна руптура на фиксирания в костен канал анастомотичен клон между предна дълбока темпорална и лакримална артерии. Хеморагията не бе последвана от траен дефицит, но, освен невъзможността за провеждане на мониториране на *n. abducens*, доведе до продължителни (до втора постоперативна седмица) оплаквания от локален дискомфорт и механично затруднено зрение на фона на гладко протекла интервенция на петрозен менингиом. След последвалото въвеждане на ехографския контрол не са настъпвали усложнения от подобно или по голямо измерение.

Стандартно предлаганите в литературата траектории на поставяните под анатомични репери електроди с насочването им в дълбочина на орбитата по посока на костната стена и встрани от очния булб подsigуряват безопасността на интраконалното съдържимо и булба. От друга страна подобна стратегия е в основата на гореописаното усложнение от ретробулбарна артериална хеморагия, както и вероятно на описаните в литературата аналогични случаи [42]. По стените на орбитата се намират няколко костни канала, през които преминават и в които са фиксирани артериални съдове с различен размер, вариабилност и персистентност, а няколко от тях са лесно достижими от електроди или апликаторни игли със стандартни размери – предна етмоидална артерия в горно-латералния ъгъл на орбитата, гореописаната анастомоза между предни дълбоки темпорални клонове и лакримална артерия върху латералната стена и анастомозата между долните клонове на медиалния клон на офталмичната артерия и дисталния долен орбитален клон на вътрешна максиларна артерия в инфраорбиталния форамен на долната стена на орбитата. Поради горното смятаме основополагащо за контрола на риска от значими интраорбитални хематоми прилагането на принципа за сонографски контрол върху позицията на апликаторната игла, както и, в частност при случаите е мониториране активността на *m. obliquus superior*, насочването на електродите от латерално към медиално към сравнително повърхностния му ретроотрохлеарен сегмент, а не в дълбочина на орбитата, където визуализацията му е затруднена от наслагането на сенките на околните структури.

В научната литература откриваме описанието на още една алтернативна ехографска техника за контрол на позицията на интраорбиталните електроди [74, 75]. Тя обаче е базирана на употребата на специализиран очен трансдюсер и е описана само за целите мониториране на *n. abducens* и *n. oculomotorius*. Предложената от нас по-горе методика за ехографски контрол използва общо достъпен във всеки неврохирургичен блок ехографски апарат и трансдюсер и е бързо усвоима след първоначално запознаване на изпълнителя с анатоמו-топографските и сонографските специфики на метода. Доколкото ни е известно това е единственото описание на ехографски асистирано позициониране на електроди в коремчето на *m. obliquus superior*.

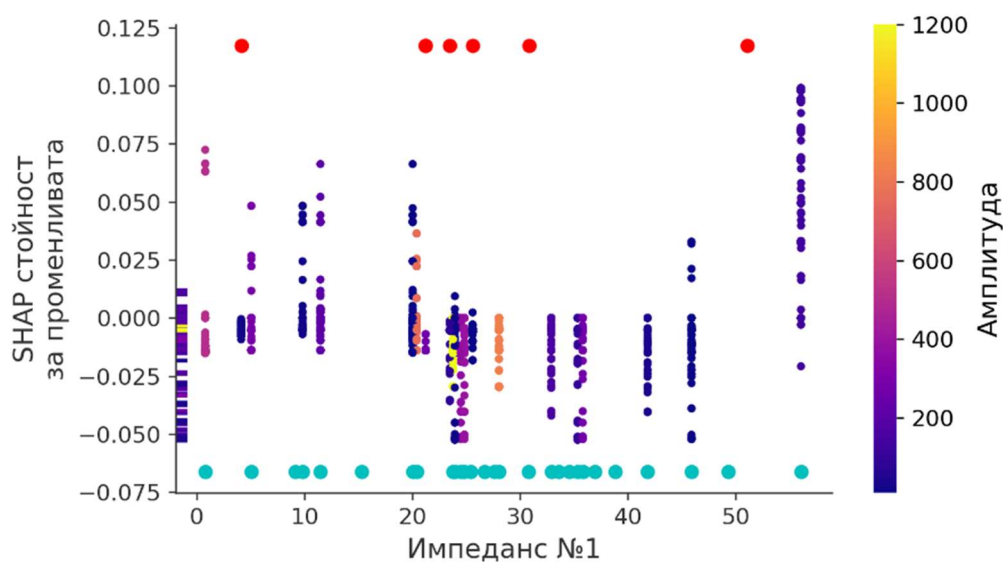
Alberti и съавт. предлагат невронавигирано перкутанно транспалпебрално позициониране на електроди в *mm. rectus lateralis, rectus inferior* и *obliquus superior* [3]. Докато подобна стратегия за опростяване на процеса по поставяне на интраорбитални електроди чрез включването му в етапа на рутинно предоперативно невронавигационно планиране изглежда примамливо, трябва да се има предвид печално известната особеност на невронавигацията в нейния съвременен вид, че представя статични образи от миналото, а не реалния настоящ образ на интраорбиталното съдържимо, което търпи значими измествания при манипулациите, свързани с гореописаната процедура.

Импедансът на записващия електрод или сумарното резистивно, капацитивно и индуктивно съпротивление на електрода са предложени от няколко автори като критерий за правилно позициониране на електрода в очедвигателните мускули при техниките без директен визуален контрол [3, 41, 74, 75]. Същите съобщават стандартни стойности на импедансите от 0,5-2 кОм, най-често под 10 кОм и приемливи стойности до 50 кОм [3, 74, 75], с междуелектроден импедансен дисбаланс в границите на 5 кОм [41]. Измерваните в настоящото проучване стойности са значимо по-високи, в диапазона 10-50 мОм, но тези стойности са характерни за нишковите електроди с малка контактна площ, както са типични и високите стойности на електродния импедансен дисбаланс от 10-15 кОм и тенденцията за снижение на импедансните стойности в хода на провеждане на мониторирането [5, 67]. Ниските импеданси на нишковите електроди корелират с потенциала за отвеждането на селективни сигнали от лицевата мускулатура и с по-доброто съотношение сигнал/шум [62], поради което достигането на типични стойности на имеданса на поне един от електродите е използвано като критерий за оптимално позициониране на единия или двата от тях в тялото на целевия външен очен мускул. Същата цел е постигната при 89% от случаите за поне един от електродите и в 75% от случаите – и за двата електрода. В нашето проучване се установиха

статистически значими разлики в пропорцията на случаите със записан интраоперативно електромиографски отговор между групите на пациенти с поставени под импедансометричен контрол електроди и тези с електроди поставени само по анатомични репери или по ехографски контрол. Тази разлика се дължи до голяма степен на наличието на четири случая

на мониториране на н. абдуцус с много високо ниво на шума в електромиографските записи в групата без контрол по импеданси, като при един от тях нервът е бил директно визуално идентифициран и стимулиран, но не е отразен запис на отговора, поради заличаването му в шума. В същото време за годините на първата половина на проучването намерихме статистически значима разлика между пропорцията на двойките електроди за мониториране на трети и четвърти черепномозъчни нерви с импеданс поне на единия от двойката електрод под 50 кОм в полза на групата с провеждан ехографски контрол върху позицията на апликаторната игла.

Тези данни говорят за значението на импедансометричния и на сонографския контроли при постигането на правилно позициониране на електродите във външните очни мускули и на високо съотношение на сигнал към шум в отвежданите записи. Също така се установи и особеното значение на ехографската асистенция за началните фази на приучаване към методиката за мониториране на очевдигателни нерви и специално при поставянето на

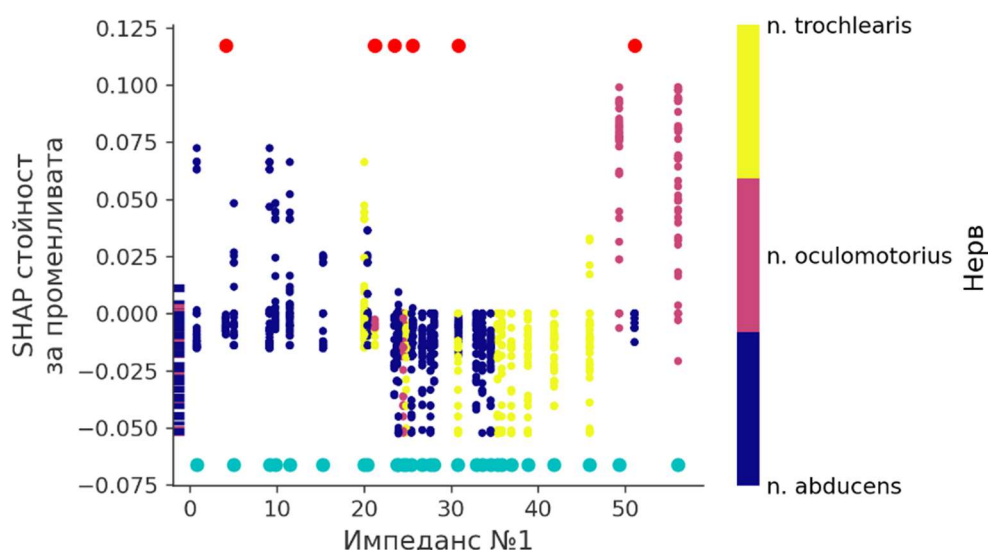


Фигура II.50 Графика на взаимодействието между стойностите на амплитудата на регистрирания отговор и по-ниския в двойката регистриращи електроди импеданс и влиянието им върху прогнозата на мултифакторния модел за класификация по наличие на постоперативен очевдигателен дефицит.

технически по-комплексните и по-редки в нашата практика електроди за мониториране на пп. oculomotorius и trochlearis.

В настоящата серия не се откри значимо отношение на стойността на импедансите към наличието на постоперативен очедвигателен дефицит, независимо от сравнително високите SHAP коефициенти за стойността на по-ниския в двойката електроди импеданс при общия машинен модел и тенденцията последния да категоризира случаите с импеданс под 20 и над 50 кОм за рискови за развитие на постоперативен дефицит, независимо от факта, че при повечето от пациентите с постоперативен дефицит този импеданс е бил със средни за групата стойности (Фигура II.50).

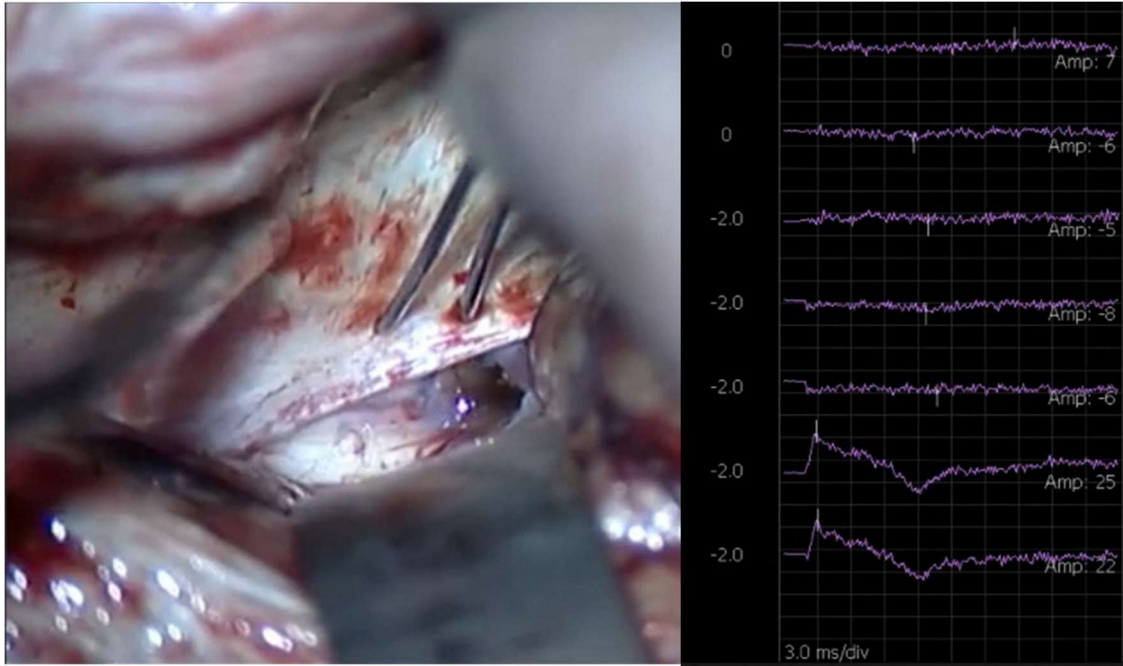
При анализ на взаимодействието на стойността на импеданса и вида на мониторируания нерв може да се наблюдава вече известните по-ниски стойности на импеданса на електрода при позициониране в m. rectus lateralis (за мониториране на n. abducens), но не може да се отличи определено асиметрично групиране на случаите с постоперативен дефицит в характеристичен по горните два показателя клъстер (Фигура II.51). Стойностите на импедансите на електродите не фигурират като предиктор във финалния четирифакторен модел за оценка риска от постоперативен дефицит. Необходими са допълнителни проучвания за значението им като фактор, оказващ директен или косвен ефект върху постоперативния



Фигура II.51 Графика на взаимодействието между стойностите на по-ниския в двойката регистриращи електроди импеданс и вида на мониторируания нерв и влиянието им върху прогнозата на мултифакторен категоричен модел за класификация по наличие на постоперативен очедвигателен дефицит.

функционален резултат.

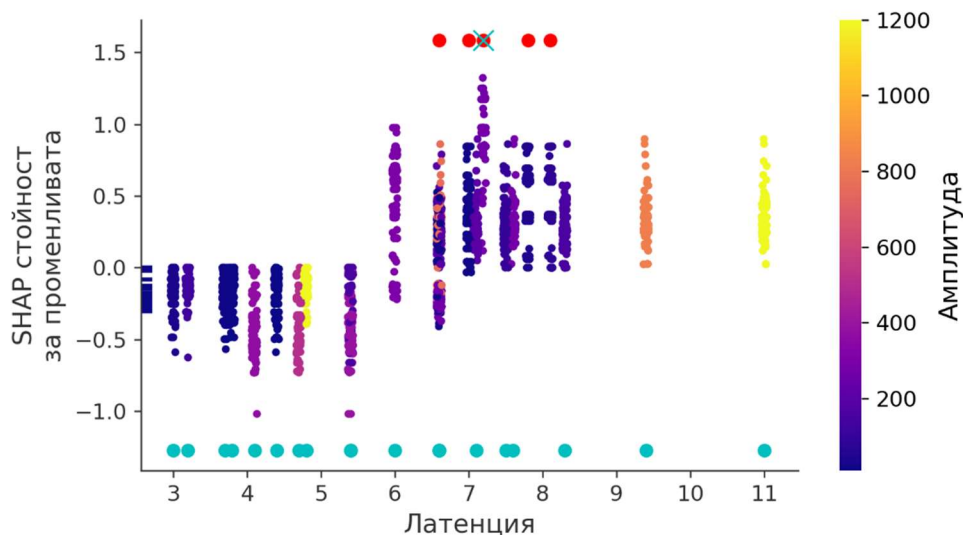
Вече бе бяха коментирани спецификите по мониторирането на *n. trochlearis* посредством отвеждане на сигнали от *m. obliquus superior* поради дълбокото разположение на мускулното тяло в орбитата, малките му размери и особеностите на ефекта му върху очната ябълка. Сравнително затруднено е отвеждането на електроокулографски записи на активността му поради неспецифичните им характеристики във вертикалния канал [20, 22, 23, 84]. Затрудненото локализиране на мускулното тяло е причината редица автори да съобщават невъзможността за мониториране на *n. trochlearis* посредством поставяните на база анатомични репери перкутанни транспалпебрални електроди [36, 37, 41, 84]. Прави впечатление и невъзможността за позициониране на трансконюнктивални електроди в тялото на *m. obliquus superior* под ехографски контрол чрез очен трансдюсер [74, 75]. Поставянето на пръстенови конюнктивални електроди под визуален контрол резултира в отвеждането на сравнително ниски амплитуди при стимулация на *n. trochlearis*, вероятно поради разположението на електрически активните части на горния кос мускул зад трохлеята. Kawaguchi и съавт. успяват да поставят електроди в гореспоменатия мускул и да запишат отговори при случаи с орбитофронтален достъп и директна орбитална експозиция [37]. Alberti и съавт. позиционират под КТ невронавигационен контрол върха на монополярен електрод в мускулното тяло 5 мм зад трохлеята, но илюстративния запис на отговори подлежи на особен коментар, поради субоптималното съотношение сигнал/шум, поради избора на униполярен монтаж [3]. От друга страна други автори съобщават поставяне на електроди за мониториране на *n. trochlearis* под анатомични репери, както при униполярен [32, 73], така биполярен монтаж [21, 42, 56, 95], но значима част от тях не коментират дали са регистрирани успешно тригериращи сумарни мускулни потенциали с конкретни амплитуда и латенция или описват само спонтанна електрическа активност [21, 42, 56, 95]. При предложението от нас метод за позициониране на електроди в биполярен монтаж в мускулното тяло на *m. obliquus superior* се прилага двоен контрол върху разположението на електродите – сонографски. за локализиране върха на електрода в ретротрохлеарната, електрически активна зона на мускула, и импедансометричен, с постигнат среден импеданс на активния електрод от 32 кОм, което е в границите на очакваното за използвания тип електроди, макар и клонящо към сигнификантно по-висок от този за по-лесно достъпния *m. rectus lateralis* (22,6 кОм). При следването на описания по-горе протокол са постигнати средна стойност на отведените отговори при стимулация на *n. trochlearis* от 150,6 мкВ, при медианна стойност от 101 мкВ, които не са статистически значимо различни от тези на другите два нерва, което говори за приложимостта



Фигура II.52 Интраоперативни фото- (вляво) и електрофизиологичен (вдясно) записи от локализация на хода на *n. trochlearis* в тенториалната дубликатура посредством електрическа стимулация – записани са отговори от електроди в *m. obliquus superior*.

на горния протокол. Така се дава възможността за селективно електрофизиологично локализиране на този черепномозъчен нерв при затрудненото анатомично такова, например за проследяване хода му в тенториалната дурална дубликатура при субтемпорален достъп към задна черепна ямка (Фигура II.52).

В настоящото проучване, след анализ на значението на характеристики на пациента, характеристики на патологичния процес, характеристики на интервенцията и на електрофизиологични интраоперативни находки, се изгради оптимизиран предиктивен модел за наличие на постоперативен дефицит, който идентифицира четири предиктора, при взаимния анализ на които бяха постигнати позитивна предиктивна стойност на метода от 0,797 и чувствителност на метода от 0,799, които са с балансирано по-високи стойности от известните ни и споменати по-горе резултати на други групи. Четирите фактора са предоперативен дефицит, латенция на отговора, хистологичен тип менингиом и амплитуда на отговора. Докато значението на първия фактор за постоперативния резултат е очевидно, то значението на латенцията подлежи на особен анализ. При анализ на SHAP стойностите се установи тенденция на модела да дефинира като рискови за постоперативен дефицит случаи с латенция на отговора над 6-7 мсек (Фигура II.53).



Фигура II.53 Графика на взаимодействието между стойностите латенцията на отговора и амплитудата на отговора и влиянието им върху прогнозата на 4-факторен модел за класификация по наличие на постоперативен очедвигателен дефицит.

Забелязва се и характерната ниска стойност на амплитудата на отговора в клъстърта на случаите с постоперативен дефицит, като вече бе установена при анализа на значението на амплитудата за класифицирането на рисковите за постоперативен дефицит случаи – т.е. случаи с дълга латенция на отговора и ниска амплитуда. Редица автори регистрират латенцията на отвежданите сумарни мускулни потенциали при стимулация на очедвигателни нерви, като регистрираните стойности варират в широк диапазон от 1 до 10 msec [37, 41, 55, 72, 75, 82, 83, 98]. Значително по-малка част от тях коментират клиничното значение на показателя и евентуалното удължаване на латенцията на отговора при пациенти с очедвигателен дефицит, но анализът на стойностите в нито едно проучване не показва статистически значима разлика [37, 41, 82, 98]. В настоящата серия бе демонстрирана статистически значимо по-висока стойност на латенцията на отговора при стимулацията на нервите в цистерналната им проксимална част, в близост до мозъчния ствол и съответната зависимост на латенцията от зоната на стимулация. Поради това не е възможно да интерпретираме значението на латенцията на отговора като предиктор на постоперативна функция без да се вземе предвид зоната на стимулация на конкретния нерв. От друга страна в контекста на горните модели можем да интерпретираме, че зад фактора „латенция на отговора“ стои количествен показател, даващ качествена локализационна информация. Поради този факт от една страна латенцията на отговора и определени нейни прагови стойности могат да се използват за цифрово кодиране на показателя локализация на зоната на

стимулация, а от друга страна типичните ѝ стойности за дадена локализация могат да бъдат критерий за отдиференцирането на истински запис от очедвигателните мускули от фалшиви такива (електрически, механични или термо-химични артефакти или „far-field“ записи от други мускули, най-често *m. orbicularis oculi*).

На база анализите на SHAP стойностите за променливата латенция и на променливата амплитуда, както и на техните взаимодействия с другите предиктори, можем да отдиференцираме като рискови за нов постоперативен дефицит на *n. abducens* пациенти, при които интервенцията се осъществява по повод екстрааксиална туморна формация от типа на петрозен менингиом, достъпът към туморната формация включва експонирането на цистерналната част на *n. abducens* и амплитудата на регистрирания при стимулация на нервния ствол сумарен мускулен акционен потенциал (пик-до-пик) е под 100 мкВ, като бе доказана статистически значимо по-ниска стойност на тази амплитуда при пациенти с реално наблюдаван постоперативен дефицит.

Поради сравнително лимитирания брой на пациенти с лезии на *nn. oculomotorius* и *trochlearis*, както и поради ограничения брой на клинични случаи с интервенции в обема на кавернозния синус, следва при пооследващи проучвания в областта да се обърне специално внимание на потенциалните предиктори на постоперативен очедвигателен дефицит при тези подгрупи.

ИЗВОДИ

А. Изводи по направление „Моторна кора и кортико-спинален тракт“:

1. Монофакторният анализ на електрофизиологичните критерии не дава достатъчно достоверна оценка на риска от неврологична увреда, за разлика от мултифакторните модели от машинно самообучение, които могат да класифицират успешно случаите, при които ще настъпи увреда на соматомоторната система.
2. Мултифакторни класификационни модели могат да бъдат оптимизирани чрез селектиране на реално значимите за класификационния процес променливи, при което се опростява приложението им при запазване или повишаване на точността на прогнозата.
3. Анализът на модела за посоката на класификация на случаите в позитивната или негативната група при различни стойности на електрофизиологични критерии, в контекста на съпътстващи модификатори и рискови фактори, може да идентифицира прагови стойности на електрофизиологичните показатели по отношение риска от увреда на соматомоторната система.
4. Амплитудата на кортикални МЕР под 50% се свързва с настъпването на неврологичен дефицит ($\leq 4/5$ т. по ММТ), амплитуди между 50 и 100% са с повишен риск за дефицит, като крайният резултат се определя от допълнителни модулиращи фактори: предоперативен статус, интензитет на стимулация, възраст и невъзможност за провеждане на тотална резекция на солидният тумор.
5. Комбинацията от регистрирането на надпрагов моторен отговор при субкортикална монополярна стимулация с интензитет от ≤ 5 mA със спад на процентната амплитуда на трансраниални МЕР $< 30\%$ или на кортикални МЕР $< 50\%$ от началната е свързана с риск от настъпване на късен умерено тежък или тежък постоперативен двигателен дефицит ($\leq 3/5$ т. по ММТ).

В. Изводи по направление „Очедвигателни нерви“:

1. Ехографският контрол върху позицията на интраорбиталните електроди подпомага акуратното им позициониране и води до по-ниски импеданси при анатомично трудни локализации.

2. Импедансометричният контрол върху позиционирането на електродите се асоциира с по-често отвеждане на отговор при директна нервна стимулация.
3. Комбинацията от ехографски и импедансометричен контрол позволява отвеждането на висококачествени отговори от *n. trochlearis/m. obliquus superior*.
4. Класификационните модели от машинно самообучение успешно идентифицират рисковите за наличие на постоперативна увреда на очедвигателни нерви случаи, както и стойностите на електрофизиологични критерии, свързани с повишен риск от настъпване на дефицит.
5. Латенцията на отговора при директна нервна стимулация е стабилен показател, корелиращ със зоната на стимулация и може да служи за отдиференциране на неспецифични отговори и артефакти.
6. Установява се висок риск за увреда на очедвигателни нерви при операции на базални менингиоми с експониран цистернален сегмент на нерва.
7. Настъпване на постоперативен дефицит е свързано със спад на амплитудата на сумарните мускулни потенциали при директна стимулация на *n. abducens* под 100 мкВ.

Приноси

A. Научно-теоретични:

1. В литературен обзор са посочени настоящите концепции и практически резултати от електрофизиологичното интраоперативно мониториране на първичен моторен кортекс и кортико-спинални пътища и очедвигателни нерви.
2. Подробно анализираните методи за локализиране на първичен моторен кортекс и кортико-спинален тракт и електрофизиологичните критерии за преценка на риска позволяват да се предложат подходящи комплекси от електрофизиологични тестове за предотвратяване настъпването на тяхната увреда в хода на оперативната интервенция.

Б. Методични:

1. Установените взаимоотношения между постоперативния статус, особеностите на клиничния случай и електрофизиологичните находки от интраоперативно невромониториране за случаи с интервенции в супратенториалното пространство, заплашващи соматичната двигателна функция, и в близост до очедвигателни нерви и техни ядра, дават основата за провеждане на селективен анализ на комплексните взаимовръзки.
2. За пръв път е приложен модел от машинно самообучение чрез алгоритъм за gradient boosted decision trees (XGBoost) в областите на невроонкологията, оперативната неврохирургия и интраоперативната неврофизиология.
3. За пръв път е направена оценка на точността на прогнозата на класификационните модели на база показатели, резистентни към пропускане значението на фалшиво позитивни и фалшиво негативни резултати, което позволява неутрализирането на ефекта на дисбаланса на групите по класификационен белег.
4. Определените прагови стойности на обследваните електрофизиологични критерии, както и изменението на тези прагови стойности при промяна на съпътстващи модификатори, рискови фактори и други електрофизиологични показатели, позволяват оценка на риска за настъпване на увреда на първичен моторен кортекс и кортико-спинален тракт и на *n. abducens*.

B. Научно-приложни:

1. Създадените олигомодални класификационни модели за оценка на риска от настъпване на увреда на първична мозъчна кора и кортико-спинален тракт при операции на супратенториални тумори на база характеристики на пациента, тумора, операцията и по електрофизиологични критерии са рутинно приложими в неврохирургична оперативна практика
2. Разработен е алгоритъм за генериране на индивидуализирано калибрирани криви на стойностите на електрофизиологични критерии спрямо риска от настъпване на увреда на първична моторна кора и кортико-спинален тракт за целите на динамична оценка на находките от интраоперативното невромониторирание.
3. Създадена и описана е техника за акуратно, ехографски- и импедансометрично контролирано позициониране на флексибилни интраорбитални електроди за целите на мониториране на очедвигателни нерви с общодостъпно оборудване,
4. За пръв път в литературата е даден протокол за ехографски асистирано позициониране на интраорбитални електроди за мониториране на *m. obliquus superior*.

Списък с публикациите и научните трудове по темата на дисертационния труд

Публикации:

1. Милев М., Спириев Т., Лалева Л., Гергелчев Н., Цеков А., Стефанов В., Цеков Хр., Наков Вл. Точки на оптимизация на интраоперативното електрофизиологично невромониторирание при краниални неврохирургични интервенции. *Българска Неврохирургия*, 2018, 23(1-2), 56-61.
2. Милев М., Спириев Т., Лалева Л., Стефанов В., Радославова Р., Младенов Н., Наков Вл. Хирургично лечение на големи и гигантски вестибуларни шваноми интраоперативен електрофизиологичен контрол. *Българска Неврохирургия*, 2019, 24(1-2), 18-27.
3. Милев М., Спириев Т., Лалева Л., Стоянов Ст., Гергелчев Н., Младенов Н., Цеков Хр., Наков Вл. Техники за интраоперативна електрофизиологична идентификация и директна стимулация на първична моторна кора при интервенции под обща анестезия. *Българска Неврохирургия*, 2020, 25(1-2), 1-7.
4. Милев М., Спириев Т., Лалева Л., Наков Вл. Резекция на екстрааксиални тумори в понто-церебеларния ъгъл, базирана на електрофизиологична верификация на близостта до влакна на лицевия нерв. *Българска Неврохирургия*, 2020, 25(3-4), 54-59.
5. Милев М., Стоянов Ст., Спириев Т., Лалева Л., Наков Вл. Електрофизиологично контролирана максимална безопасна резекция на педиатрични диенцефални глиоми – клинична серия. *Българска Неврохирургия*, 2021, 26(1-2), 46-56.
6. Spiriev TY, Milev M, Laleva L, Stoyanov S, Plachkov I, Staneva M, Nakov V. A rare case of carotid body tumor associated with near complete cerebral sinus thrombosis and idiopathic intracranial hypertension. Management strategy and review of the literature. *Surg Neurol Int.* 2021 Jun 7;12:262. doi: 10.25259/SNI_170_2021. PMID: 34221593; PMCID: PMC8247744.

Участия в конгреси:

1. Милев М., Спириев Т., Лалева Л., Стефанов В., Младенов Н., Наков Вл. Хирургично лечение на големи и гигантски вестибуларни шваноми под интраоперативен електрофизиологичен контрол. XXVII Национална конференция по неврохирургия, 2018.

2. Милев М., Спириев Т., Лалева Л., Гергелчев Н., Цеков А., Стефанов В., Цеков Хр., Наков Вл. Точки на оптимизация на интраоперативното електрофизиологично невромониторирание при краниални неврохирургични интервенции. XXVII Национална конференция по неврохирургия, 2018.
3. Милев М., Спириев Т., Лалева Л., Стоянов С., Гергелчев Н., Младенов Н., Цеков Х., Наков В. Техники за интраоперативна електрофизиологична идентификация на първична моторна кора при интервенции под обща анестезия – анализ на 3-годишна клинична серия. Презентация, XXVIII Национална Конференция по Неврохирургия 04-06.Октомври 2019, РИУ Правец, България.
4. Милев М., Спириев Т., Стоянов Ст., Лалева Л., Наков Вл. Функционални резултати при оперативна серия на тумори, ангажиращи форамен югуларе. XXIX Национална Конференция по Неврохирургия 30 Септември – 2 Ноември 2022 г.
5. Милев М., Спириев Т., Лалева Л., Стоянов Ст., Наков Вл. Машинно самообучение при дефинирането и анализа на интраоперативни електрофизиологични критерии за негативен постоперативен двигателен резултат при хирургия на супратенториални тумори. XXIX Национална Конференция по Неврохирургия 30 Септември – 2 Ноември 2022 г.