

**Медицински университет
„Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна
Факултет „Медицина“
Катедра „Неврохирургия и УНГ болести“
УС „Неврохирургия“**

Д-р Елена Янкова Мойнова

**НЕВРОПСИХОЛОГИЧНИ АСПЕКТИ ПРИ
НЕВРОХИРУРГИЧНИ ПАЦИЕНТИ
С ГЛИАЛНИ ТУМОРИ**

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд за присъждане на образователна
и научна степен „ДОКТОР“

в област на висше образование 7. „Здравеопазване и спорт”,
професионално направление 7.1. „Медицина” по научна
специалност „Неврохирургия”

Научен ръководител:
Доц. Д-р Тони Данков Аврамов, д.м.

гр. Варна, 2023г.

**Медицински университет
„Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна
Факултет „Медицина“
Катедра „Неврохирургия и УНГ болести“
УС „Неврохирургия“**

Д-р Елена Янкова Мойнова

**НЕВРОПСИХОЛОГИЧНИ АСПЕКТИ ПРИ
НЕВРОХИРУРГИЧНИ ПАЦИЕНТИ
С ГЛИАЛНИ ТУМОРИ**

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд за присъждане на образователна
и научна степен „ДОКТОР“

в област на висше образование 7. „Здравеопазване и спорт”,
професионално направление 7.1. „Медицина” по научна
специалност „Неврохирургия”

Научен ръководител:
Доц. Д-р Тони Данков Аврамов, д.м.

Официални рецензенти
Проф. Д-р Явор Петков Енчев, д.м.н.
Доц. Д-р Младен Евтимов Овчаров, д.м.

гр. Варна, 2023г.

Дисертационният труд е написан върху 129 страници и е онагледен със 27 фигури и 32 таблици. Библиографията обхваща 246 литературни източника. Публикациите, свързани с дисертационния труд, са 4.

Докторантът работи като специалист в Клиника по неврохирургия на УМБАЛ „Св. Марина“, гр. Варна и като асистент в Катедра „Неврохирургия и УНГ болести“ при Факултет „Медицина“, Медицински университет-Варна.

Рецензенти

Проф. Д-р Явор Петков Енчев, д.м.н.
Доц. Д-р Младен Евтимов Овчаров, д.м.

Научно жури

Председател
Проф. Д-р Явор Петков Енчев, д.м.н.

Членове

Доц. Д-р Тони Данков Аврамов, д.м.
Доц. Д-р Владимир Стефанов Након, д.м.
Доц. Д-р Дилян Валентинов Фердинандов, д.м.
Доц. д-р Младен Евтимов Овчаров, д.м.
Проф. Д-р Николай Руменов Сапунджиев, д.м.н.
Доц. Д-р Тодор Пенчев Шапов, д.м.

Защитата на дисертационния труд ще се състои на 11.05.2023г. от 13 часа във виртуалната зала на електронната платформа на Webex към Медицински университет – Варна, на открито заседание на Научното жури.

Материалите по защитата на дисертационния труд са публикувани на страницата на Медицински Университет – Варна: <http://www.mu-varna.bg>

СЪДЪРЖАНИЕ

| | |
|---|----|
| ЧЕСТО ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ | 5 |
| ВЪВЕДЕНИЕ | 7 |
| ЦЕЛ, ЗАДАЧИ, МАТЕРИАЛИ, МЕТОДИ И ДИЗАЙН | 10 |
| 1. Цел и задачи | 10 |
| 2. Материали и методи | 11 |
| 3. Дизайн на проучването..... | 20 |
| РЕЗУЛТАТИ | 22 |
| ОБСЪЖДАНЕ | 50 |
| ИЗВОДИ И ПРЕПОРЪКИ..... | 60 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ..... | 61 |
| ПРИНОСИ | 62 |
| ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ СВЪРЗАНИ С ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД | 63 |

ЧЕСТО ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

| | | |
|--------|---|--|
| MoCA | - | Montreal Cognitive Assessment |
| MMSE | - | Mini-Mental State Examination |
| TMT A | - | Trail Making Test A |
| TMT B | - | Trail Making Test B |
| ГБМ | - | Глиобластома |
| КЕНИ | - | Комисия по етика на научните изследвания |
| CBTRUS | - | Централният регистър на мозъчните тумори на Съединените щати |
| СЗО | - | Световна Здравна Организация |

ВЪВЕДЕНИЕ

Глиалните тумори са най-обширната група мозъчни тумори, представляваща 2% от всички онкологични заболявания (Walker et al. 2011) с честота 7 на 100 000 пациенти. (Jiang and Uhrbom 2012) В тази група влиза най-разпространеният малигнен първичен мозъчен тумор при възрастни - глиобластома (ГБМ). Годишна честота на глиобластома в Европа, Източна Америка и Австралия е 3 – 4 случая на 100 000 човека. (Ostrom et al. 2014) Въпреки редицата открития и промени в класификацията на глиалните тумори, напредъка в изучаването на молекулярния им състав и произтичащите от това новооткрития в лечебния подход, за съжаление прогнозата и продължителността на живот при тези пациенти остават непроменени. По тази причина на преден план излиза необходимостта от точно определяне на най-засегнатите от тумора функции и процеси с цел щадящ лечебен подход, включващ съхраняваща функционална оперативна намеса, при максимално възможна резекция и ранна рехабилитация, особено при глиомите с по-лоша прогноза и с кратка продължителност на живот. Освен с неврологичен дефицит, повишено вътречерепно налягане и симптоматична епилепсия, симптоматиката на пациентите с първични мозъчни тумори може да дебютира и с по-трудно доловимото когнитивно увреждане. (Klein 2016; Morshed et al. 2021) Когнитивните нарушения са трудно откриваеми при рутинното физикално изследване и остават скрити при снемането на неврологичен статус, особено в леките му форми.

Dhaka и Bobrin дават подробно описание на същността на когнитивните умения. Те ги описват като умствено действие или процес на придобиване на знания и разбиране чрез мисъл, опит и сетива, който обхваща различни аспекти на висшите интелектуални функции и процеси като внимание, памет, знание, вземане на решения, планиране, разсъждение, преценка, разбиране на възприятието, език и визуално-пространствена функция. Когнитивните процеси използват съществуващите знания, за да генерират нови знания. (Dhaka and Bobrin 2022) За когнитивна дисфункция се говори при увреда на една или повече когнитивни области от следните: екзекутивни функции, памет, внимание, езикови функции, визуалнопространствени функции. (Morshed et al. 2021) Те могат да са налични преди започването на инициалното лечение в предоперативния период на пациентите, дори при нормален неврологичен статус. (Hendrix et al. 2017) Особено при леките форми на когнитивен спад диагностиката може да бъде замаскирана от наличието на фокален моторен или сензорен дефицит. (Tucha et al. 2000; Weitzner, Meyers, and Byrne 1996) Понякога

когнитивният дефицит трудно се разграничава от депресия или друго органично разстройство. (Ali et al. 2018) По отношение на глиалните тумори при насочено изследване различните автори докладват между 19% и 95% засягане на когнитивните функции на изследваната група новодиагностицирани пациенти.(Boone et al. 2016; Tucha et al. 2000; Noll et al. 2018; Zucchella et al. 2013) (L H Schwamm et al. 1987) (Noll et al. 2016) Boone и съавтори твърдят, че голямото несъответствие в резултатите в цитираните литературни източници се дължи на разликите в чувствителността на използваните методи на изследване и различията в статистическите методи на обработка на данните. (Boone et al. 2016) Но без значение от процента на когнитивно увреждане в момента на поставяне на диагноза „глиален мозъчен тумор“, когнитивните нарушения се проявяват при всички пациенти в някои от следващите стадии на развитие на заболяването.(Taphoorn and Klein 2004) Този дефицит може да се дължи на самия тумор, на последващото го лечение или на комбинация от двете. (Klein 2016) Поради това, отчитайки когнитивните нарушения, би могло да се подобрят значително лечебните и рехабилитационни подходи. Още повече, че в тясна корелация с качеството на живот и с функционалната независимост на пациентите с глиални мозъчни тумори, е техния когнитивен статус. Предоперативното отчитане на когнитивен дефицит служи за прогностичен фактор, предвижда възможността от влошаване в постоперативния период и дава информация за очакваните резултати и ползи от хирургичното лечение. Когнитивните функции служат за дългосрочно проследяване на невроонкологичните болни поради тяхната доказана прогностична стойност по отношение на продължителността на живот и предшествващ рецидив на заболяването.

Това налага по-обстойното пред- и постоперативно проследяване на когнитивния статус на тези пациенти. Съществуват няколко познати в литературата метода на когнитивно изследване: разширено неврокогнитивно изследване, обхващащо всички неврокогнитивни области, домейн специфично изследване на конкретна когнитивна функция и скринингово изследване. От гореизброените методи разширено невропсихологично изследване е златен стандарт за отчитане на когнитивен дефицит в неврохирургичната практика. За съжаление, разширеното невропсихологично изследване има редица недостатъци, правещи го неудобно за използване в рутинната неврохирургична практика: необходимост от преминаване на обучение на изследвания или на наличния клиничен психолог в клиниката, необходимост от специално обособена за изпитването среда, която да осигурява тишина и спокойствие

на пациента по време на изпитването. Към дотук изброените финансови недостатъци се прибавя дългата продължителност на администриране на разширеното когнитивно изследване, което може да продължи до няколко часа. Тези фактори правят изпитването на когнитивните функции на пациентите с първични мозъчни тумори трудноосъществимо и неприложимо в динамиката на съвременната неврохирургия.

ЦЕЛ, ЗАДАЧИ, МАТЕРИАЛИ, МЕТОДИ И ДИЗАЙН

1. Цел и задачи

Цел на настоящото изследване е да се открие кратък скринингов метод за диагностициране на когнитивните нарушения при неврохирургични пациенти с глиални тумори, който да е достъпен, да дава достоверни резултати и да е достатъчно удобен за приложение в ежедневната неврохирургична практика.

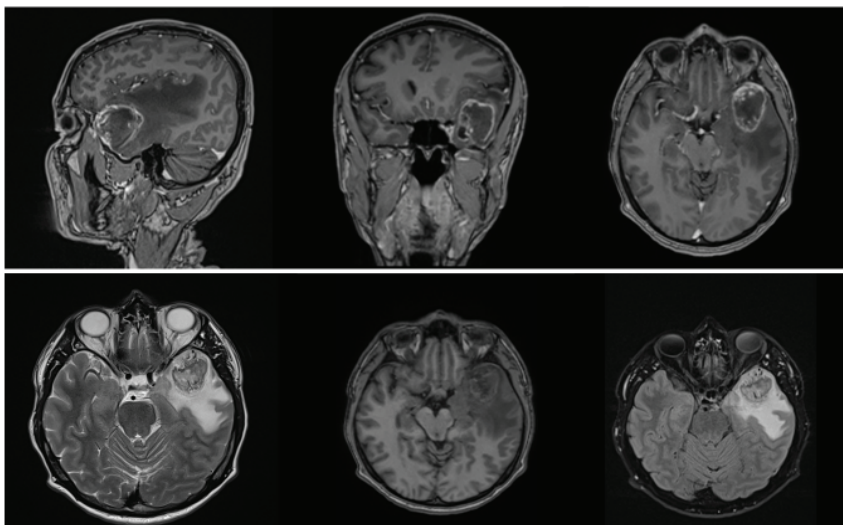
За осъществяване на целта са поставени следните изследователски задачи:

1. Да се отграничи най-обещаващият кратък скринингов метод за изследване на когнитивни функции при пациенти с мозъчни тумори от използваните досега в литературата.
2. Да се изследва чувствителността на избрания скринингов метод с разширено невропсихологично изследване в предоперативния период при пациенти с различни глиални тумори.
3. Да се отчете взаимовръзката между възрастта на пациентите и получените резултати.
4. Да се отчете влиянието на малигнеността на тумора върху когнитивните процеси.
5. Да се отчете зависимостта между степента на образование на пациентите (начално, основно, средно, висше образование) и получените резултати.

2. Материали и методи

Настоящото проучване представлява уницентрично проспективно сравнително изследване на когнитивните нарушения при пациенти с глиални тумори, при което се сравнява чувствителността на краткия скринингов метод МоСА с разширено невропсихологично изследване. Обект на проучването са всички пациенти със съмнение от образни и клинични данни за глиални тумори (Фиг.1), хоспитализирани за оперативно лечение в клиника по неврохирургия към УМБАЛ „Св. Марина“, за периода от ноември 2019 до декември 2021г. От тях в проучването взеха участие пациенти, отговарящи на списъка за включващи и изключващи критерии (Фиг.2), като:

- подписали са формата за информирано съгласие и бланката за защита на лични данни;
- преминали са кратък стандартизиран за българската популация въпросник за тревожност и депресия.



Фиг. 1. Примерен предоперативен образ от МРТ на пациент с предполагаем глиален тумор.

Фиг. 2. Списък на включващи и изключващи критерии.

| Включващи критерии | да | не |
|--|-----------|-----------|
| Възраст над 18г. | | |
| Предстояща операция по повод глиален тумор на главен мозък | | |
| Съгласие за участие, отразено с подписване на информирано съгласие | | |
| Изключващи критерии | | |
| Отказ от участие | | |
| Отказ от подписване на информирано съгласие | | |
| Наличие на езикова бариера | | |
| Умствена изостаналост | | |
| Шизофрения | | |
| Психоза | | |
| Биполярно афективно разстройство | | |
| Епилепсия | | |
| Деменция | | |
| Болест на Хънтингтън | | |
| Болестта на Алцхаймер | | |
| Болест на Паркинсон | | |
| Мозъчно - съдова болест | | |
| Нелекувана артериална хипертония | | |
| Хронична сърдечна недостатъчност | | |
| Нелекуван диабет тип1 или тип2 | | |
| Инсулт с остатъчна неврологична симптоматика | | |
| Продължителен прием на кортикостероидни препарати по повод хронично заболяване | | |
| ЧМТ | | |

| Изключващи критерии | да | не |
|---|----|----|
| САХ от руптура на аневризма | | |
| Предходна неврохирургична операция | | |
| Системен лупус еритематозус | | |
| Обструктивна сънна апнея | | |
| Употреба на наркотици и упойващи вещества | | |
| Алкохолизъм | | |
| Дребноклетъчен белодробен карцином | | |
| Тимом | | |
| Рак на гърдата | | |
| Овариален карцином | | |
| Карцином на тестиса | | |
| Хочкинов лимфом | | |
| Хронична бъбречна недостатъчност | | |
| Бъбречен карцином | | |
| HIV | | |
| Хепатит С | | |
| Чернодробна цироза | | |

2.1. Статистически методи за обработка на данните

Дескриптивен анализ бе използван за описание на основните характеристики на извадката и на показателите, включени в изследването. За основа на анализа са използвани измерители на централните тенденции, като средна аритметична стойност и непараметрични тестове, кростабулация и хи-квадрат при търсене на значими разлики в честотно представяне на категорийни стойности. Статистическа значимост при непараметричните тестове е приемана при $p \leq 0.05$. Останалите статистически методи включват: кростабулация - комбиниране на признаците по съответните категории, като се обсъждат брой и проценти. Хи-квадрат анализ - непараметричен тест на основата на комбинации на категориите на двете променливи.

2.2. Методи на невропсихологично изследване, приложени в проучването

Trail making test

Trail making test (ТМТ) е най-често използваният тест за когнитивни функции и е съставен компонент на много невропсихологини батерии, като Army Individual Test Battery (1994) и Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery. (Bowie and Harvey 2006) Тестът е адаптиран от Partington's Test of Distributed Attribution 1938г., като по-късно бил преименуван на Partington's Pathways Test, който се е използвал за изследване влиянието на опията върху мозъчната функция.(Allen and Haderlie 2010) ТМТ е тест, чувствителен за нарушения на вниманието, скоростта на когнитивните процеси, менталната гъвкавост, визуално-моторни умения, работна памет. (Bowie and Harvey 2006; Ciolek and Lee 2020) Тестът е публично достояние и може да бъде копиран, без да се изисква разрешение за това. (Strauss, Sherman, and Spreen, n.d.; Lezak et al. 2004)

Класическият тест е съставен от две части А и В, като част В е докладвана като по-трудна от част А.(Gaudino, Geisler, and Squires 1995) Част А представлява писмен тест на листове формат А4, на които са отпечатани числата от 1 до 25, като всяко число е оградено в кръг. Пациентът трябва за максимално кратко време да свърже последователно цифрите от 1(начало) до 25(край), без да вдига химикалката от листа. Числата са полупроизволно подредени, за да не се получава кръстосване на линиите при свързване на числата. Част В е аналогична на част А, като освен числа има и букви. Пациентът отново трябва да ги свърже последователно, като редува буква с цифра: А-1-Б-2 и т.н. Условието са същите, както при част А.(Strauss, Sherman, and Spreen, n.d.; Thompson et al. 1999) Освен класическия метод съществуват няколко различни модификации на теста. За хора с моторен или зрителен дефицит е подходяща за приложение вербалната версия на теста Oral Trail Making Test.(Mrazik, Millis, and Drane 2010)

Резултатите могат да бъдат изчислени по няколко начина: директен, разлика между А и В, съотношение между А и В (А:В) или пропорционално изчисляване (В-А/А). (Sánchez-Cubillo et al. 2009) Различните системи на оценяване носят различна информативна стойност за изследвателя и могат да се избират спрямо целите на проучването. Информативността на теста го прави подходящ за използване в редица невропсихологични батерии. Честотата на грешките не се оценява, въпреки че някои

изследователи посочват, че корекцията на грешките от проверяващия добавя допълнително време към общия резултат и по този начин се отразяват на крайния резултат.(Stuss et al. 2001)

За изпълнението на ТМТ А и В е необходимо участието на различни когнитивни области. Част А изследва способността за визуално търсене, скорост на моторните движения, докато част В изследва освен тези, и менталната гъвкавост.(Crowe 1998) Различните автори изказват противоречиви твърдения за чувствителността на теста относно локализацията на патологичния процес.(Heilbronner et al. 1991; Anderson, Bigler, and Blatter 1995; Corrigan J. 1987) Stuss и съавтори сравняват представянето на ТМТ при пациенти с фронтални и нефронтални лезии и докладват, че пациенти с повече от една грешка на ТМТ В имат фронтални лезии. Като на база брой лезии пациентите с дорзолатерални фронтални лезии са с повече нарушения, а тези с лезии в долно медиалния фронтален дял не показват значителни отклонения при изпълнението на ТМТ В. (Stuss et al. 2001) Резултатите на ТМТ В винаги са по-лоши спрямо представянето на ТМТ А. От една страна, това може да се дължи на по-голямата дължина на проследяване на групата цифри и букви, от друга страна, на броя когнитивни домейни, участващи при извършването му. Според някои автори резултатите на ТМТ А и ТМТ В зависят от възрастта и образованието, като тази зависимост не е еквивалентно застъпена при двата теста. Представянето на ТМТ А намалява във връзка с възрастта, но не и във връзка с образованието. (Tombaugh 2004)

В настоящото проучване е използвана само класическата форма на теста, адаптирана на български от Neuropsychology center, Plano, USA, като са спазвани подробно указанията за приложение, изложени от Strauss et al. 2006. (Strauss, Sherman, and Spreen, n.d.) За изчисление на резултатите се използва директният метод. В изчислението на резултатите бе отчетена и възрастта на пациентите и за дефицит се прие скорост на решаване за ТМТ-А над 79 секунди, а за ТМТ-В над 273 секунди. (Tombaugh 2004; Ashendorf et al. 2008) Броят грешки не бе отчетен, тъй като се прие, че той се отразява върху удължаване на времето за администриране на теста.

Isaac Set Test

Представява тест за изследване на вербална флуентност. Публикуван за първи път 1972г. от В. Isaacs and Anwar J. Akhtar. (Isaacs and Akhtar 1972)

Широко използван е за скрининг на деменция.(Chopard et al. 2007) За настоящото проучване е използвана съкратената версия на теста. Тя

изисква висока скорост на обработка на информацията и води до високо натоварване на екзекутивните функции, което според някои автори е и причината за високата му чувствителност към промени при по-високо образователно ниво.

Продължителността на теста е 1 мин. За нея пациентът трябва да изброява думи от четири различни семантични категории: цветове, животни, плодове и градове. Изследователят прекъсва пациента на всяка 10-та дума от съответната категория или на 15-тата секунда и го кара да продължи на следващата. Максималният брой точки е 40, като общоприети са 28т. за минимум на нормата. (Райчева et al. 2013) Преимуществото на теста е, че е кратък и е удобен за приложение в клиничната практика, достатъчно чувствителен е, няма лимитирана възрастова граница, не е свързан с финансови разходи и преминаване на курсове от страна на изследователя. Тестът е стандартизиран и валидизиран за българската популация. (Райчева et al. 2013)

Тест на Лурия с 10-те думи

Luria's memory word test е кратък тест, който изследва вербалното заучаване, паметта и вниманието. (León-Carrión and del Rosario Dominguez Morales 2000) Наименуван е на името на руския психолог Александър Романович Лурия, на базата на чиито трудове е създаден тестът, систематизиран от Christensen 1976г. (León-Carrión and del Rosario Dominguez Morales 2000) Лурия (1976) и Кристенсен (1975) докладват, че като норма пациентите могат да запомнят 10 думи при 4 и 5 повторения, докато пациентите с лезии в различни области на мозъка се справят по-неефективно със заучаването на думите. (Altepeter et al., n.d.)

Съществуват редица други тестове за изследване на паметта и вниманието, но тестът на Лурия се представя по литературни данни като преимуществено кратък и лесен за администриране. Altepeter и съавтори сравняват теста на Лурия с Wechsler Memory Scale (WMS). Те достигат до извода, че тестът на Лурия дава по-малко фалшиво положителни резултати в сравнение с WMS, което го прави подходящ за скрининг на паметови нарушения в състава на разширено невропсихологично проучване. (Altepeter et al., n.d.)

Изпитването продължава до 10 опита или докато пациентът не повтори всички 10 думи при 4 последователни опита. В следствие има две отложени повторения на 5-тата и 30-тата минута.

Представянето на теста на Лурия за 10-те думи се отчита по няколко показателя: брой запомнени думи за всеки повторен опит; степен на

запомняне; последователност на припомнените думи при всеки пореден опит; наличие на пълно припомняне на думи при последното повторение; в случай на запомняне на 10-те думи при кой номер повторение се е случило; брой на припомнените думи при отложените повторения;

Има много други тестове за отчитане на паметови нарушения, но те изискват по-продължително време за тестване на пациента, за отчитане и интерпретация на резултатите.

Stroop test

Ефектът на Stroop представлява забавяне във времето за реакция между конгруентни и несъответстващи стимули. Ефектът е кръстен на своя откривател американския психолог Ridley Stroop. На база на този ефект е създаден и широкоизползваният Stroop тест, публикуван за първи път през 1935г.(Ridley Stroop 1935) Поради информативната си стойност и актуалност тестът става един от най-използваните в експерименталната психология и клиничната психология, а статията на Stroop е многократно цитирана.

В основата на Stroop ефекта стои потискане на първичната реакция и селективно насочване на вниманието, ментална гъвкавост (флексибилност), необходима за превключването между няколко конкурентни стимула, скорост на обработка на информацията и работна памет.(Jensen and Rohwer 1966; Kane and Engle 2003) Stroop тестът изследва способността за инхибиране на когнитивната интерференция, която възниква при обработка на информацията от специфичен стимул и възпрепятства едновременната обработка на втори стимул. (Ridley Stroop 1935)

Със Stroop теста се изследват още внимание, скорост на обработка на информацията, когнитивна гъвкавост и работна памет.(Jensen and Rohwer 1966; Kane and Engle 2003)

Съществуват различни версии на теста. (Jensen and Rohwer 1966) Оригиналният тест се състои от три карти: една карта (карта с думи), на която са написани пет различни цвята с черно мастило; една карта (карта с цветове), на която има цветни квадратчета със същите цветове от картата с думите; и карта, на която имената на цветовете са написани с мастило в различен цвят, несъответстващ на името на цвета, който е написан. Методите на оценяване са разнообразни и са свързани с различни зависимости между следните показатели(Scarpina and Tagini 2017; B. Author et al. 2022):

Брой грешки.

Д (W) брой думи, прочетени за 45 сек.

Ц (C) брой цветове, назовани за 45 сек.

Предсказаният ЦД бал: $ЦД = Д \times Ц / Д + Ц$ ($CW = W \times C / W + C$)

Интерференция :И = ЦД суров бал - цд предсказан ($I = CW_{raw} - CW_{predicted}$)

За целите на нашето изследване използвахме вариант I на валидизирания за българската популация от Райчева и колектив Stroop test.

Тест на Бендер Гешалт

Представява невропсихологичен тест на лист хартия за изследване на перцептивните моторни умения на пациентите. Тестът първоначално е създаден за работа с деца над тригодишна възраст, но в съвременната практика успешно се прилага при възрастни пациенти с различни мозъчни увреждания. Описан е от Lauretta Bender през 1938 година като визуално-моторен тест на Гешалт в неговия монографичен труд: *A Visual Motor Gestalt test and Clinical Use*. Фигурите, които Bender използва в своя труд, са малка извадка от създадените от Max Wertheimer. На изпитвания се дават последователно 9 карти с различни фигури, които той трябва да прерисува. За целта са необходими визуално-моторни интеграционни умения.

Съществуват модификации на теста - т.нар. Бендер II, който е съставен от 16 вместо от 9 фигури. Освен модификации са разработени и различни скали за оценка: Pauker Quick-Scoring system 1976 – с точкуване от 0 до 36т., Hain 1964 от 0-36 точки, Kopzz през 2007 г., Hutt и Briskin 1960 – с 12 значими дискриминанти за мозъчна увреда. (Lacks and Newport 1980) На базата на предложените от Hutt и Briskin знаци, определящи увреждане, Lacks създава детайлна система за оценяване. По тази система се оценяват знаците на увреда само по веднъж, без значение в колко фигури присъстват. Оценката може да е между 0 до 12 точки. (Lacks and Newport 1980) Администрирането на теста отнема до 10 мин. Недостатъчност на теста е, че не може да се прилага при пациенти с тежки моторни и зрителни увреждания. В настоящото проучване е използвана предложената от Lacks 12 точкова система за оценяване.

Прогресивни матрици на Рейвън

Тестовите първоначално са разработени от John C. Raven през 1936 г. (Raven 2000) Представява невербален тест за измерване на когнитивните функции, съставен от 60 карти, подредени по трудност. Във

всеки тестов елемент пациентът трябва да отбележи липсващия елемент, който допълва модела. Предимства на теста е независимостта му от езиковите и писмените умения на пациента.

MoCA

The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) е кратък скринингов инструмент за откриване на когнитивни увреждания. Представява тест на хартия, който изисква приблизително 10 минути за администриране. MoCA оценява множество когнитивни области, включително внимание, концентрация, изпълнителни функции, памет, език, визуално-пространствени умения, абстракция, изчисляване и ориентация. Има широко приложение по целия свят и е преведен на 36 езика и диалекта. Тестът и инструкциите са свободно достъпни на Официален уебсайт на MoCA на адрес www.mocatest.org. Не се изисква разрешение за клинична или образователна употреба. (Julayanont et al. 2012) MoCA е разработен въз основа на клиничната разработка на Ziad Nasreddine, който адаптира най-често срещаните области на увреждане при леки когнитивни увреждания (MCI) и ги адаптира към скринингов тест. (Nasreddine et al., n.d.) Тестът е преминал валидиращо проучване в Neuro Rive-Sud (NRS), Монреал, и в клиника за памет на Jewish General Hospital в Монреал.

Окончателната преработена версия на MoCA обхваща осем когнитивни области. Максималният брой точки е 30, като постигане над или на 26 точки се считат за норма. Под 26 точки се счита, че пациентът е с когнитивно увреждане в някоя от следните области: Задача за краткотрайна памет (5 точки), включваща два опита за запомняне на пет съществителни и забавеното им припомняне след приблизително 5 минути; Оценка на визуално-пространствените способности с помощта на задача за рисуване на часовник (3 точки) и триизмерно копие на куб (1 точка). Множество аспекти на екзекутивните функции се оценяват с помощта на адаптирана задача за редуване - Trail Making B (1 точка), задача за вербална флуентност (1 точка) и задача за вербална абстракция (2 точки). Вниманието, концентрацията и работната памет са оценени с помощта на задача за поддържане на вниманието - откриване на цел (1 точка); задача за серийно изваждане (3 точки) ; и две задачи за изреждане на цифри (по 1 точка). Езиковите функции се оценяват с помощта на задача за именуване на три елемента - познати животни (лъв, камила, носорог; 3 точки), повторение на две синтактично сложни изречения (2 точки) и гореспоменатата

задача за плавност. И накрая се оценява ориентацията за време и място (6 точки).

3. Дизайн на проучването

Изпитването стартира след положителна оценка от етичната комисия (КЕНИ) на МУ Варна „Проф. Д-р Параскев Стоянов“ с номер на заповедта 84/27.06.2019г. Преди започване на изследването пациентите потвърдиха съгласието си за участие с подписване на форма за информирано съгласие и бланка за защита на лични данни, утвърдени от КЕНИ на МУ Варна. Включващите и изключващите критерии бяха старателно подбрани след обстоен преглед на литературата. Изключващите критерии са основно състояния или заболявания, затрудняващи или възпрепятстващи администрирането на тестовете, и такива, които повлияват и сами по себе си нарушават когнитивните функции на засегнатите пациенти. Включващи критерии са възраст над 18г., съгласие за участие в проучването, подкрепено от писмено съгласие и подписана декларация за обработка на личните данни от пациента, съмнение за глиален тумор от образни и клинични данни.

Изследването се проведе на два етапа в рамките на два последователни дни в предоперативния период на пациентите, за да се избегнат фалшиви положителни резултати от умора на пациента и загуба на концентрация. Преди стартиране на изследването пациентите бяха подробно запознати с формата на проучването в писмен и устен вид. След попълване на информирано съгласие и бланка за защита на личните данни пациентите преминаха скрининг за тревожност и депресия чрез попълване на кратък стандартизиран за българската популация въпросник. Поради неубедителни и противоречиви данни за влияние на тревожността и депресията върху когнитивните нарушения се взе решение пациентите с високи нива на тревожност и депресия да бъдат изключени от проучването.

Изпитването се осъществи единствено от главния изследовател с цел поставяне на пациентите при еднакви условия. Събраните социално-демографски данни включват: пол, възраст и ниво на образование. Данните се съхраняват в електронен вариант на компютър с парола. Всички информирани съгласия и бланки за защита на личните данни и резултати от тестове се съхраняват заключени в клиника по неврохирургия към УМБАЛ „Св.Марина“ - Варна. Обработване на данните е в съответствие с принципите за защита на личните данни: осигуряване на защита на данните на етапа на проектирането и по подразбиране; извършена е оценка на въздействието върху защитата на данните. Приложени са следните

технически и организационни мерки за осигуряване на сигурност на данните: псевдонимизация и криптиране.

Оперативното лечение на пациентите се осъществи по установения ред в клиниката: обстойна предоперативна подготовка на пациентите, непосредствено на операционната маса се използва въведения от проф. Енчев чеклист за избягване на грешки, оперативната интервенция се осъществи с помощта на невронавигационна система Medtronic® Stealthstation S7 с актуална софтуерна версия 3.1.2. и оперативен микроскоп Zeiss Opmi Pentero 800.(Enchev 2015)

РЕЗУЛТАТИ

От 73 пациенти със съмнение от образни и клинични данни за глиален тумор само 49 покриха включващите и изключващите критерии. От тях с хистологично потвърдена диагноза глиален тумор са 32 пациенти, а с молекулярно потвърдена диагноза глиобластома (ГБМ) wild type са 27 и 5 пациенти са с диагноза астроцитом (дифузен астроцитом или астроцитом 3та степен). Останалите пациенти с различна хистологична диагноза от глиален тумор (метастази и абсцеси) бяха ретроспективно изключени от проучването.

Проучването бе проведено в два последователни дни, когато това бе възможно. При 30 от пациентите изследването се проведе по описания дизайн. При двама пациенти изпитването се проведе само в един ден поради неотложност на оперативната интервенция. MoSA демонстрира преимуществено по-кратка продължителност от около 15 мин. средна стойност, като най-продължителното изследването е 22 мин. Разширеното невропсихологично изследване средно отне 1ч. и 17мин. Най-краткото е с продължителност 50мин., а най-дългото е 2ч. и 50 мин.

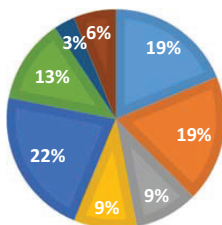
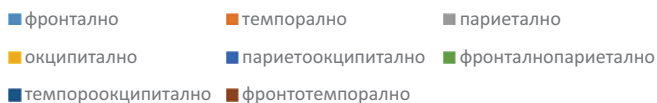
Разликата в половото разпределение не е статистически значима. От всички пациенти 17 са жени и 15 мъже. По отношение на локализацията в проучването се наблюдава преобладаване на париетоокципиталната локализация на глиалните тумори.

Разпределението на туморите според локация е представено на Таблица №1 и Фигура №3.

Табл. 1.

| Локализация | Counts | % |
|--------------------|--------|-------|
| фронтално | 6 | 18.8% |
| темпорално | 6 | 18.8% |
| париетално | 3 | 9.4% |
| окципитално | 3 | 9.4% |
| париетоокципитално | 7 | 21.9% |
| фронтотемпорално | 4 | 12.5% |
| темпороокципитално | 1 | 3.1% |
| фронтотемпорално | 2 | 6.3% |

**ПРОЦЕНТНО РАЗПРЕДЕЛЕНИЕ НА ТУМОРИТЕ СПРЯМО
ЛОКАЦИЯ**



Фиг. 2.

В нашето проучване очертана тенденция за глиобластомите е париетоокципиталната локализация (21.9%) с ниво на значимост при непараметричния Х и-квадратен анализ ($\chi^2=19.4$, $p=0.007$).

Табл. 2.

| $\chi^2=19.4$, $p=0.007$ | | астроцитом | ГБМ | общо |
|---------------------------|----|------------|-------|-------|
| локализация | | | | |
| фронтално | бр | 1 | 5 | 6 |
| | % | 3.1% | 15.6% | 18.8% |
| темпорално | бр | 1 | 5 | 6 |
| | % | 3.1% | 15.6% | 18.8% |
| париетално | бр | 0 | 3 | 3 |
| | % | 0.0% | 9.4% | 9.4% |
| окципитално | бр | 0 | 3 | 3 |
| | % | 0.0% | 9.4% | 9.4% |
| париетоокципитално | бр | 0 | 7 | 7 |
| | % | 0.0% | 21.9% | 21.9% |
| фронтотемпорално | бр | 0 | 4 | 4 |
| | % | 0.0% | 12.5% | 12.5% |

| $\chi^2=19.4, p=0.007$ | | астроцитом | ГБМ | общо |
|------------------------|----|------------|-------|--------|
| локализация | | | | |
| темпороокципитално | бр | 1 | 0 | 1 |
| | % | 3.1% | 0.0% | 3.1% |
| фронтотемпорално | бр | 2 | 0 | 2 |
| | % | 6.3% | 0.0% | 6.3% |
| общо | бр | 5 | 27 | 32 |
| | % | 15.6% | 84.4% | 100.0% |

От всички изследвани пациенти 14 са с тумори в дясна хемисфера и 18 в лява.

Табл. 3.

| страна | бр | % |
|--------|----|-------|
| дясно | 14 | 43.8% |
| ляво | 18 | 56.3% |

Локализацията на туморите в лява хемисфера е по-застъпена както при глиобластомите, така и при астроцитните тумори.

Табл. 4.

| $\chi^2=1.36, p=0.244$ | | дясно | ляво | общо |
|------------------------|----|-------|-------|--------|
| диагноза | | | | |
| астроцитом | бр | 1 | 4 | 5 |
| | % | 3.1% | 12.5% | 15.6% |
| ГБМ | бр | 13 | 14 | 27 |
| | % | 40.6% | 43.8% | 84.4% |
| общо | бр | 14 | 18 | 32 |
| | % | 43.8% | 56.3% | 100.0% |

Не се установява статистически значима корелация между латерализацията на туморния процес и когнитивното представяне на пациентите. Получените резултати се наблюдават както при МоСА така и при субтестовите на разширеното невропсихологично проучване.

Табл. 5.

| | | страна | Stroop | Raven | Bender | TMT B | TMTA | ISSAC | MoCA | Luria |
|--------|----------------|--------|--------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|
| страна | Spearman's rho | — | | | | | | | | |
| | p-value | — | | | | | | | | |
| Stroop | Spearman's rho | -0.071 | — | | | | | | | |
| | p-value | 0.699 | — | | | | | | | |
| Raven | Spearman's rho | 0.160 | 0.159 | — | | | | | | |
| | p-value | 0.380 | 0.383 | — | | | | | | |
| Bender | Spearman's rho | -0.055 | 0.380 | 0.402 | — | | | | | |
| | p-value | 0.764 | 0.032 | 0.023 | — | | | | | |
| TMT B | Spearman's rho | 0.163 | 0.598 | 0.311 | 0.437 | — | | | | |
| | p-value | 0.374 | <.001 | 0.084 | 0.012 | — | | | | |
| TMTA | Spearman's rho | 0.055 | 0.247 | 0.183 | 0.129 | 0.469 | — | | | |
| | p-value | 0.764 | 0.173 | 0.316 | 0.480 | 0.007 | — | | | |
| ISSAC | Spearman's rho | -0.098 | 0.340 | 0.311 | 0.307 | 0.333 | 0.469 | — | | |
| | p-value | 0.595 | 0.057 | 0.084 | 0.087 | 0.062 | 0.007 | — | | |
| MoCA | Spearman's rho | 0.284 | 0.087 | 0.880 | 0.342 | 0.415 | 0.302 | 0.415 | — | |
| | p-value | 0.116 | 0.635 | <.001 | 0.055 | 0.018 | 0.093 | 0.018 | — | |
| Luria | Spearman's rho | -0.141 | 0.409 | 0.583 | 0.394 | 0.387 | 0.424 | 0.520 | 0.498 | — |
| | p-value | 0.442 | 0.020 | <.001 | 0.026 | 0.029 | 0.016 | 0.002 | 0.004 | — |

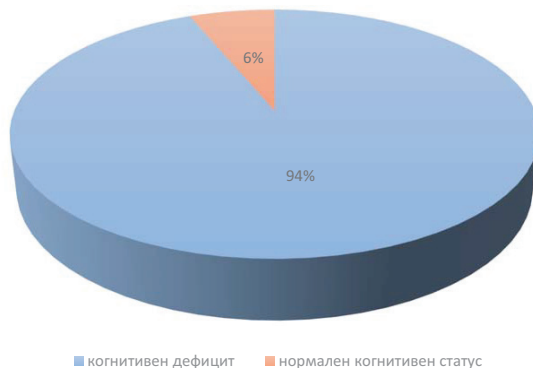
Корелационният анализ не показва статистически значима разлика в локализацията на туморния процес спрямо мозъчни лобове и получените резултати на субтестовите в състава на разширеното невропсихологично проучване. Не се установява превалиране на даден когнитивен дефицит спрямо локализацията на глиалния тумор. Данните от разпределението на резултатите от субтестовите спрямо локализацията на туморния процес са представени подробно в таблица №6.

Табл. 6.

| | | локализация | MoCA | ISSAC | TMT A | TMT B | Bender | Raven | Stroop | Luria |
|-------------|----------------|-------------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|--------|-------|
| Локализация | Spearman's rho | — | | | | | | | | |
| | p-value | — | | | | | | | | |
| MoCA | Spearman's rho | 0.371 | — | | | | | | | |
| | p-value | 0.037 | — | | | | | | | |
| ISSAC | Spearman's rho | 0.145 | 0.415 | — | | | | | | |
| | p-value | 0.428 | 0.018 | — | | | | | | |
| TMT A | Spearman's rho | 0.247 | 0.302 | 0.469 | — | | | | | |
| | p-value | 0.172 | 0.093 | 0.007 | — | | | | | |
| TMT B | Spearman's rho | 0.269 | 0.415 | 0.333 | 0.469 | — | | | | |
| | p-value | 0.136 | 0.018 | 0.062 | 0.007 | — | | | | |
| Bender | Spearman's rho | -0.144 | 0.342 | 0.307 | 0.129 | 0.437 | — | | | |
| | p-value | 0.431 | 0.055 | 0.087 | 0.480 | 0.012 | — | | | |
| Raven | Spearman's rho | 0.271 | 0.880 | 0.311 | 0.183 | 0.311 | 0.402 | — | | |
| | p-value | 0.134 | <.001 | 0.084 | 0.316 | 0.084 | 0.023 | — | | |
| Stroop | Spearman's rho | 0.234 | 0.087 | 0.340 | 0.247 | 0.598 | 0.380 | 0.159 | — | |
| | p-value | 0.198 | 0.635 | 0.057 | 0.173 | <.001 | 0.032 | 0.383 | — | |
| Luria | Spearman's rho | 0.043 | 0.498 | 0.520 | 0.424 | 0.387 | 0.394 | 0.583 | 0.409 | — |
| | p-value | 0.816 | 0.004 | 0.002 | 0.016 | 0.029 | 0.026 | <.001 | 0.020 | — |

След прилагане на набора от тестове на разширеното неврокогнитивно изследване и MoCA, 30 (90%) от изследваните пациенти са с данни за

когнитивен спад поне в един неврокогнитивен домейн и двама (6%) са с резултати в нормата по всички приложени тестове.



Фиг. 3.

От всички пациенти в извадката, 4 са с диагноза астроцитен тумор (дифузен астроцитом или астроцитом 3та степен) и 25 са с диагноза глиобластома. От тях след прилагане на Issac set test 20 не преминават теста – 4 са с астроцитом и 16 с глиобластоми (от общо 62.5%,12.5% са астроцитом и 50.0% глиобластоми). От общо 12 (37.5%) преминали пациенти, двама са с ГМБ (34.4%) и един с астроцитен тумор (3.1%).

Табл. 7.

| ISSAC астроцитом | | диагноза | | общо |
|---------------------|----|----------|-------|--------|
| | | ГМБ | | |
| непреминал | бр | 4 | 16 | 20 |
| | % | 12.5% | 50.0% | 62.5% |
| преминал | бр | 1 | 11 | 12 |
| | % | 3.1% | 34.4% | 37.5% |
| общо | бр | 5 | 27 | 32 |
| | % | 15.6% | 84.4% | 100.0% |

От общо 32 пациенти в проучването след прилагане на ТМТ А 15 администрират резултати по ниски от необходимите за успешно

преминаване на теста – от тях 1 е с диагноза астроцитом и 14 с диагнозаглиобластоми (от общо 46.9%,3.1% са астроцитом и 43.8% глиобластоми). От общо 17 (53.1%) преминали пациенти, 13 са с ГМБ (40.6%) и четирима с астроцитен тумор (12.5%).

Табл. 8.

| ТМТА астроцитом | | диагноза | | общо |
|--------------------|----|----------|-------|--------|
| | | ГМБ | | |
| непреминал | бр | 1 | 14 | 15 |
| | % | 3.1% | 43.8% | 46.9% |
| преминал | бр | 4 | 13 | 17 |
| | % | 12.5% | 40.6% | 53.1% |
| общо | бр | 5 | 27 | 32 |
| | % | 15.6% | 84.4% | 100.0% |

При изследване на пациентите с ТМТ В 20 от всички 32 изследвани в прочуването демонстрират резултати под нормата или 62.5% от всички. От тях 18 пациенти са с диагноза глиобластом и 2 с диагнозаастроцитен тумор (от общо 62.5%6.3% са астроцитом и 56.3% глиобластоми непреминали). От общо 12 преминали ТМТ В пациенти (37.5%), 9 са с ГМБ (28.1%) и трима с астроцитен тумор (9.4%).

Табл. 9.

| ТМТ В астроцитом | | диагноза | | общо |
|---------------------|------------|----------|-------|--------|
| | | ГМБ | | |
| непреминал | бр | 2 | 18 | 20 |
| | % | 6.3% | 56.3% | 62.5% |
| преминал | Observed | 3 | 9 | 12 |
| | % of total | 9.4% | 28.1% | 37.5% |
| Total | Observed | 5 | 27 | 32 |
| | % of total | 15.6% | 84.4% | 100.0% |

Резултатите от теста на Bender показват, че от общо 17 непреминали (53.1%), 16 пациенти са с диагноза глиобластом (50%) и 1 с диагноза за астроцитен тумор (3.1%). От останалите 15 пациенти преминали теста (46.9%), четири човека са с диагноза астроцитен тумор (12.5%) и 11 с диагноза глиален тумор (34.4%).

Табл. 10.

| Bender астроцитом | | диагноза | | общо |
|----------------------|----|----------|-------|--------|
| | | ГБМ | | |
| не са преминали | бр | 1 | 16 | 17 |
| | % | 3.1% | 50.0% | 53.1% |
| преминали | бр | 4 | 11 | 15 |
| | % | 12.5% | 34.4% | 46.9% |
| общо | бр | 5 | 27 | 32 |
| | % | 15.6% | 84.4% | 100.0% |

От всички пациенти в извадката, след прилагане на Stroop test 15 не преминават – 3 са с астроцитомата и 12 с глиобластоми (от общо 46.9%,9.4% са астроцитомата и 37.5% глиобластоми). От общо 17 (53.1%) преминали пациенти, 15 са с глиобластома (46.9%) и двама с астроцитен тумор (6.3%).

Табл. 11.

| Stroop астроцитом | | диагноза | | общо |
|----------------------|----|----------|-------|--------|
| | | ГБМ | | |
| непреминали | бр | 3 | 12 | 15 |
| | % | 9.4% | 37.5% | 46.9% |
| преминали | бр | 2 | 15 | 17 |
| | % | 6.3% | 46.9% | 53.1% |
| общо | бр | 5 | 27 | 32 |
| | % | 15.6% | 84.4% | 100.0% |

При прилагането на теста на Luria за памет и внимание 17 пациенти (53.1%) от общо 32 не успяха да възстановят нито една дума от всички 10 при последното припомняне. Трима (9.4%) възстановиха само една дума, нито един пациент не възстанови две думи, един (3.1%) три думи, четирима (12.5%) си припомниха четири думи от общо 10, двама (6.3%) възстановиха пет думи при последното десето припомняне. Нито един пациент нямаше в графата на 6 припомнени думи при последното повторение. Един пациент от 32 (3.1%) възпроизведе седем от изброените думи, двама (6.3%) успяха да възстановят осем думи в произволен ред и двама (6.3%) си припомниха девет думи от списъка. Нито един пациент

не възстанови всички десет думи представени в началото на задачата, без значение от реда им на възпроизвеждане.

Табл. 12.

| Luria астроцитом | | диагноза | | общо |
|---------------------|----|----------|-------|--------|
| | | ГБМ | | |
| 0 | бр | 3 | 14 | 17 |
| | % | 9.4% | 43.8% | 53.1% |
| 1 | бр | 0 | 3 | 3 |
| | % | 0.0% | 9.4% | 9.4% |
| 3 | бр | 0 | 1 | 1 |
| | % | 0.0% | 3.1% | 3.1% |
| 4 | бр | 1 | 3 | 4 |
| | % | 3.1% | 9.4% | 12.5% |
| 5 | бр | 0 | 2 | 2 |
| | % | 0.0% | 6.3% | 6.3% |
| 7 | бр | 0 | 1 | 1 |
| | % | 0.0% | 3.1% | 3.1% |
| 8 | бр | 1 | 1 | 2 |
| | % | 3.1% | 3.1% | 6.3% |
| 9 | бр | 0 | 2 | 2 |
| | % | 0.0% | 6.3% | 6.3% |
| общо | бр | 5 | 27 | 32 |
| | % | 15.6% | 84.4% | 100.0% |

При изпитването на пациентите с прогресивните матрици на Raven разпределението на резултатите бе както е показано на таблица 13.

Табл. 13.

| Raven астроцитом | | диагноза | | общо |
|--------------------------------|----|----------|-------|--------|
| | | ГБМ | | |
| ниско ниво за възрастта | бр | 4 | 24 | 28 |
| | % | 12.5% | 75.0% | 87.5% |
| средно ниво | бр | 0 | 1 | 1 |
| | % | 0.0% | 3.1% | 3.1% |
| над средното ниво за възрастта | бр | 1 | 2 | 3 |
| | % | 3.1% | 6.3% | 9.4% |
| общо | бр | 5 | 27 | 32 |
| | % | 15.6% | 84.4% | 100.0% |

От общо 32 пациенти включени в проучването 28 показаха ниско ниво за възрастта при изпитване с прогресивните матрици на Raven или 87.5% от всички изпитани. От тях 24 са с диагноза глиобластом (75%) и 4 с диагноза астроцитен тумор (12.5%). Към графата за средно ниво за възрастта само един пациент демонстрира съответните резултати. Пациентът е с диагноза глиобластом и съставя 3.1% от всички пациенти в извадката. Трима демонстрираха резултати над средното ниво или 9.5% от всички пациенти. Двама са с диагноза глиобластом (6.3%) и един с диагноза за астроцитен тумор (3.1%).

От 32 пациенти в извадката, 4 са с диагноза астроцитен тумор (дифузен астроцитом или астроцитом 3та степен) и 25 с диагноза глиобластома. От тях след прилагане на МоСА 29 не преминават теста (90.6%), като 78.1% са с ГБМ. От общо 3 (9.4%) преминали пациенти, двама са с ГМБ (6.3%) и един с астроцитен тумор (3.1%).

Табл. 14.

| МоСА | | астроцитом | ГБМ | общо |
|-------------|----|------------|-------|--------|
| непреминали | бр | 4 | 25 | 29 |
| | % | 12.5% | 78.1% | 90.6% |
| преминали | бр | 1 | 2 | 3 |
| | % | 3.1% | 6.3% | 9.4% |
| общо | бр | 5 | 27 | 32 |
| | % | 15.6% | 84.4% | 100.0% |

От всички пациенти с диагностициран неврологичен дефицит според МоСА (под 26т.) са и с диагностицирани отклонения при поне един субтест от разширеното невропсихологично изследване.

Останалите тестове при тримата пациенти с резултат над 26 точки или равен при изпитването с МоСА демонстрираха следните резултати представени в Таблица № 15.

Табл. 15. Брой и процент пациенти с резултат над или равен на 26т. от МоСА и резултат в нормата според: а) Issac set test, б) TMT A, в) TMT B, г) Luria, д) Bender и е) Raven.

а)

| ISSAC | | |
|----------|----|--------|
| | Бр | % |
| преминал | 3 | 100.0% |

б)

| TMT A | | |
|----------|----|--------|
| | бр | % |
| преминал | 3 | 100.0% |

в)

| TMT B | | |
|----------|----|--------|
| | бр | % |
| преминал | 3 | 100.0% |

г)

| Luria | | |
|-------|----|-------|
| | бр | % |
| 7 | 1 | 33.3% |
| 8 | 1 | 33.3% |
| 9 | 1 | 33.3% |

д)

| Bender | | |
|-----------|----|--------|
| | бр | % |
| преминали | 3 | 100.0% |

е)

| Raven | | |
|--------------------------------|----|--------|
| | бр | % |
| над средното ниво за възрастта | 3 | 100.0% |

Всички пациенти преминали МоСА с резултат в нормата за когнитивно представяне преминаха Issac Set Test и не демонстрират когнитивен спад

по отношение на вербална флуентност и екзекутивни функции. Същите пациенти имат резултати от ТМТ А и ТМТ В определящи ги в нормата, без когнитивно нарушения на вниманието, скоростта на когнитивните процеси, менталната гъвкавост, визуално-моторни умения, работна памет. Пациентите диагностицирани според МоСА без когнитивно увреждане демонстрират и високи стойности при изследването на Luria за памет и внимание. Един пациент успешно възстановява седем от десет думи, един пациент изброява 8 думи при крайното припомняне и един успява да назове почти всички думи от списъка без една (9 думи).

Пациентите диагностицирани по МоСА с нормален когнитивен статус получиха резултати на теста за прогресивни матрици на Raven над средното ниво за възрастта.

Табл. 16. Брой и процент пациенти с резултат над или равен на 26т. от МоСА и резултат в нормата според Stroop test.

| Stroop test | | |
|--------------------|-----------|----------|
| | бр | % |
| непреминали | 1 | 33.3% |
| преминали | 2 | 66.7% |

Не по същия начин се презентират резултатите на Stroop теста. От всички пациенти с нормален когнитивен статус според МоСА, двама са без отклонения при теста на Stroop, но един е с резултати отразяващи когнитивен дефицит в области като когнитивна гъвкавост необходима за превключването между няколко конкурентни стимула, скорост на обработка на информацията и работна памет, внимание и нарушения в способността за инхибиране на когнитивната интерференция, която възниква при обработка на информацията от специфичен стимул и възпрепятства едновременната обработка на втори стимул. Пациентът показващ различен резултат на МоСА и Stroop теста е с хистологична диагноза астроцитом 3та степен по СЗО 2021г. При него, както и при още един пациент с диагноза глиобластом разширеното невропсихологично изследване бе проведено само в един ден, за разлика от изпитването на останалите пациенти което бе осъществено в два последователни дни по протокол. За разлика от пациента с астроцитомата 3та степен, при който се проявиха различия в резултатите от двата теста – МоСА и разширено когнитивно изследване, при пациента с глиобластом провеждането на изследването в един ден не доведе до различия в резултатите от

двата теста. При него резултата на МоСА е 20 точки (под нормата) и демонстрира когнитивна увреда при три от тестовите на разширено невропсихологично изследване – при прогресивните матрици на Raven, теста за памет и внимание на Luria и TMT В.

Табл. 17.

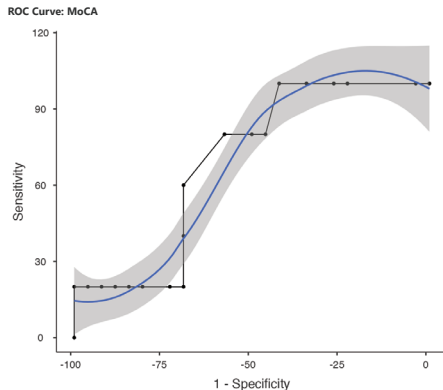
| Stroop | | | |
|------------|-------------|-----------|------|
| диагноза | непреминали | преминали | общо |
| астроцитом | 1 | 0 | 1 |
| ГБМ | 0 | 2 | 2 |
| общо | 1 | 2 | 3 |

По отношение на специфичността и чувствителността МоСА демонстрира различни резултати при глиобластоми и астроцитомии.

МоСА демонстрира значителна чувствителност при извадката от 27 пациенти с глиобластоми. Резултатите за чувствителността и специфичността на МоСА и останалите тестове от разширеното невропсихологично изследване са представени в следващите таблици и графики.

Таблица № 18.

| Scale: MoCA | |
|-----------------|--------|
| Cutpoint | 13 |
| Sensitivity (%) | 100% |
| Specificity (%) | 40.74% |
| PPV (%) | 23.81% |
| NPV (%) | 100% |
| Youden's index | 0.407 |
| AUC | 0.674 |
| Metric Score | 1.41 |

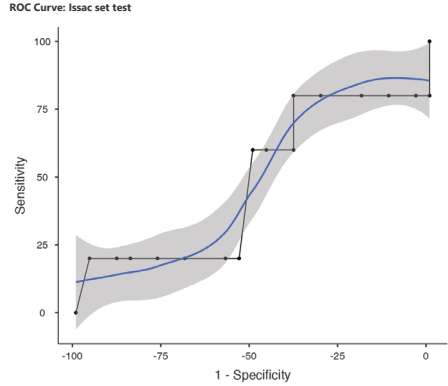


Фиг. 4.

МоСА демонстрира добра чувствителност подобно на останалите тестове в състава на разширеното невропсихологично изследване при глиобластоми.

Табл. 19.

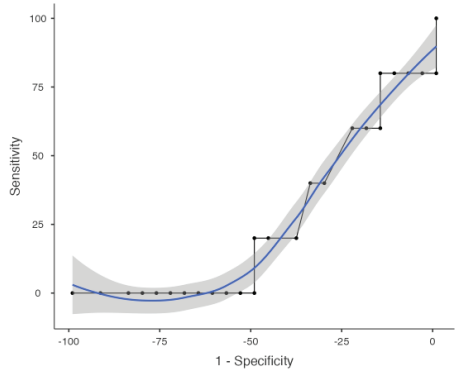
| Scale: Issac set test | | |
|-----------------------|--------|--------|
| Cutpoint | 16 | 35 |
| Sensitivity (%) | 80% | 20% |
| Specificity (%) | 37.04% | 96.3% |
| PPV (%) | 19.05% | 50% |
| NPV (%) | 90.91% | 86.67% |
| Youden's index | 0.170 | 0.163 |
| AUC | 0.470 | 0.470 |
| Metric Score | 1.17 | 1.16 |



Фиг. 5.

Табл. 20.

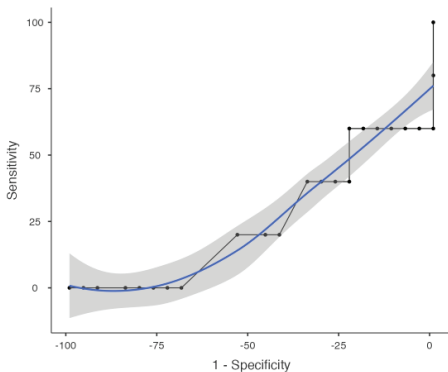
| Scale: TMT A | |
|-----------------|--------|
| Cutpoint | 1 |
| Sensitivity (%) | 100% |
| Specificity (%) | 0% |
| PPV (%) | 15.62% |
| NPV (%) | NaN% |
| Youden's index | 0.00 |
| AUC | 0.270 |
| Metric Score | 1.00 |



Фиг. 6.

Табл. 21.

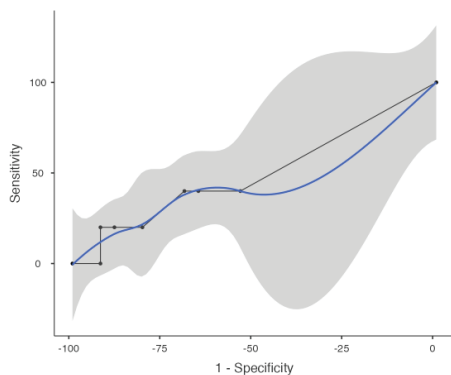
| Scale: TMT B | | |
|-----------------|--------|---------|
| Cutpoint | 0 | 360 |
| Sensitivity (%) | 100% | 0% |
| Specificity (%) | 0% | 96.3% |
| PPV (%) | 15.62% | 0% |
| NPV (%) | NaN% | 83.87% |
| Youden's index | 0 | -0.0370 |
| AUC | 0.259 | 0.259 |
| Metric Score | 1 | 0.963 |



Фиг. 7.

Табл. № 22.

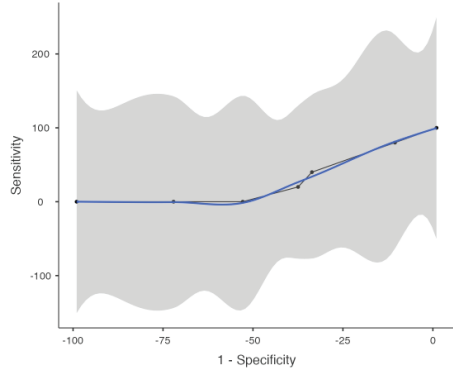
| Scale: Luria | | | |
|-----------------|--------|--------|--------|
| Cutpoint | 4 | 7 | 8 |
| Sensitivity (%) | 40% | 20% | 20% |
| Specificity (%) | 66.67% | 85.19% | 88.89% |
| PPV (%) | 18.18% | 20% | 25% |
| NPV (%) | 85.71% | 85.19% | 85.71% |
| Youden's index | 0.0667 | 0.0519 | 0.0889 |
| AUC | 0.481 | 0.481 | 0.481 |
| Metric Score | 1.07 | 1.05 | 1.09 |



Фиг. 8.

Табл. 23.

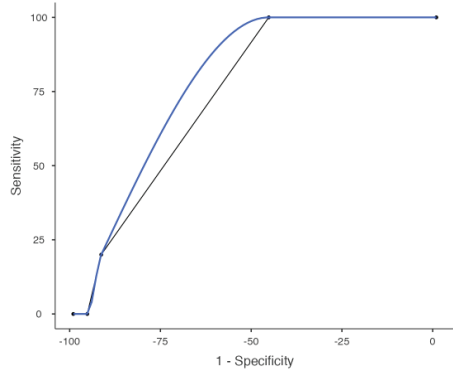
| Scale: Bender | |
|-----------------|--------|
| Cutpoint | 0 |
| Sensitivity (%) | 100% |
| Specificity (%) | 0% |
| PPV (%) | 15.62% |
| NPV (%) | NaN% |
| Youden's index | 0.00 |
| AUC | 0.281 |
| Metric Score | 1.00 |



Фиг. 9.

Табл. 24.

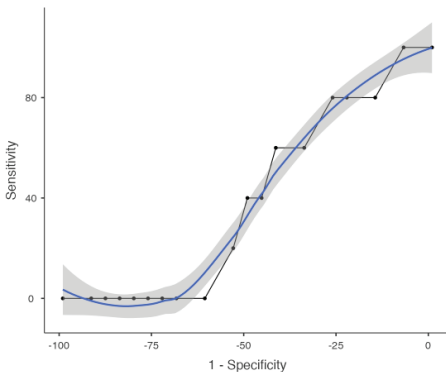
| Scale: Raven | |
|-----------------|--------|
| Cutpoint | 25 |
| Sensitivity (%) | 100% |
| Specificity (%) | 44.44% |
| PPV (%) | 25% |
| NPV (%) | 100% |
| Youden's index | 0.444 |
| AUC | 0.722 |
| Metric Score | 1.44 |



Фиг. 10.

Табл. 25.

| Scale: Stroop | | |
|-----------------|--------|--------|
| Cutpoint | -6 | -3 |
| Sensitivity (%) | 100% | 80% |
| Specificity (%) | 7.41% | 25.93% |
| PPV (%) | 16.67% | 16.67% |
| NPV (%) | 100% | 87.5% |
| Youden's index | 0.0741 | 0.0593 |
| AUC | 0.378 | 0.378 |
| Metric Score | 1.07 | 1.06 |



Фиг. 11.

Резултатите за чувствителност на МоСА при астроцитните тумори е далеч по-ниска отколкото при глиобластомите.

Табл. 26.

| | Площ | Станд грешка | Ниво на значимост | 95% Интервал на доверие | | Cut-off point | Чувствителност | специфичност |
|----------------|-------|--------------|-------------------|-------------------------|-------|---------------|----------------|--------------|
| | | | | долен | долен | | | |
| MoCA | 0.692 | 0.107 | 0.179 | 0.482 | 0.902 | 15.5 | 80% | 58% |
| Issac_set_test | 0.481 | 0.153 | 0.893 | 0.181 | 0.781 | 12.5 | 80% | 30% |
| TMT_A | 0.258 | 0.100 | 0.091 | 0.061 | 0.454 | 55.5 | 60% | 20% |
| TMT_B | 0.246 | 0.118 | 0.076 | 0.015 | 0.477 | 120 | 60% | 12% |
| Luria | 0.496 | 0.150 | 0.979 | 0.202 | 0.790 | 2 | 40% | 64% |
| Bender | 0.269 | 0.095 | 0.107 | 0.083 | 0.456 | 0.5 | 80% | 12% |
| Raven | 0.742 | 0.096 | 0.091 | 0.554 | 0.931 | 17.5 | 100% | 47% |
| Stroop | 0.392 | 0.108 | 0.452 | 0.181 | 0.604 | -3.5 | 80% | 27% |

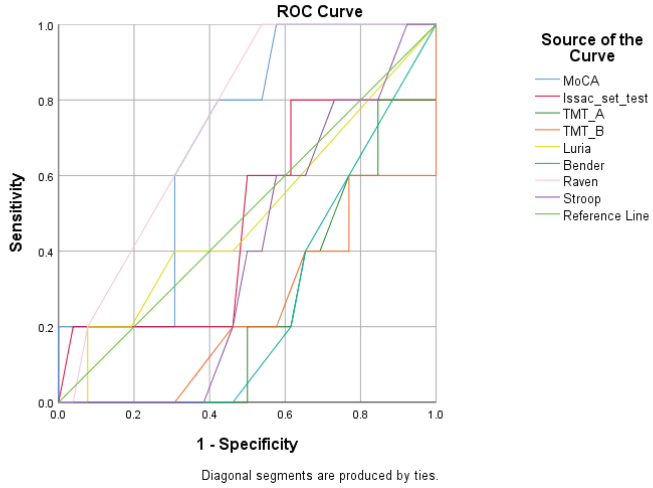


Fig. 12.

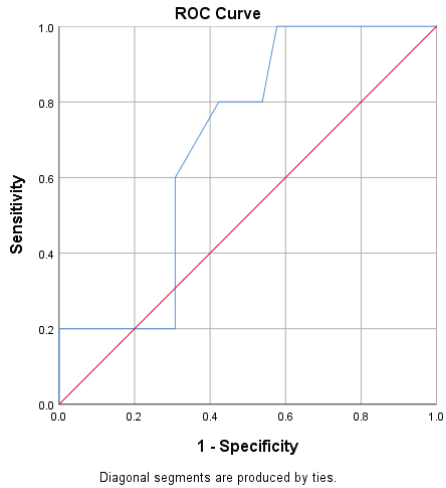
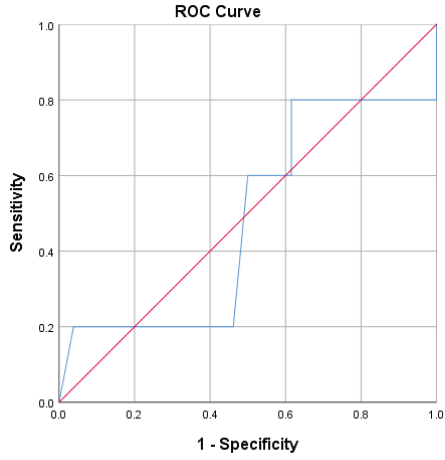
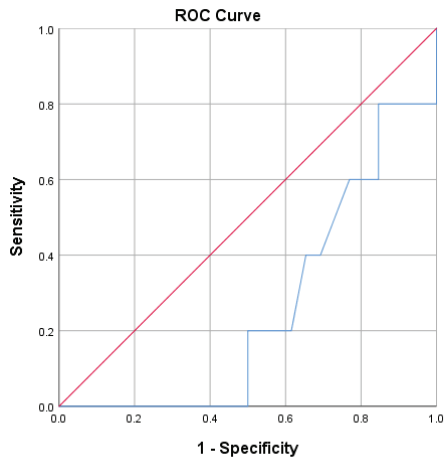


Fig. 13. MoCA



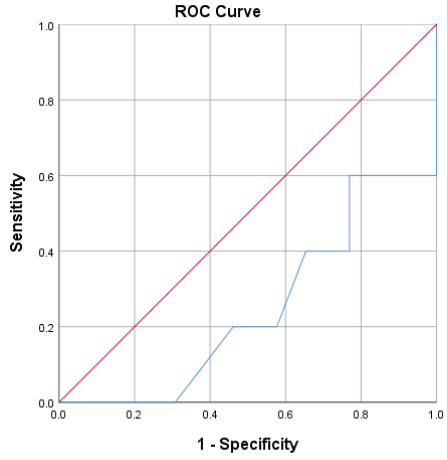
Diagonal segments are produced by ties.

Fig. 14. Issac_set_test



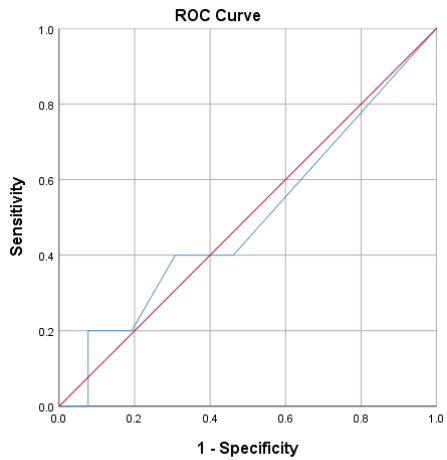
Diagonal segments are produced by ties.

Fig. 15. TMT_A



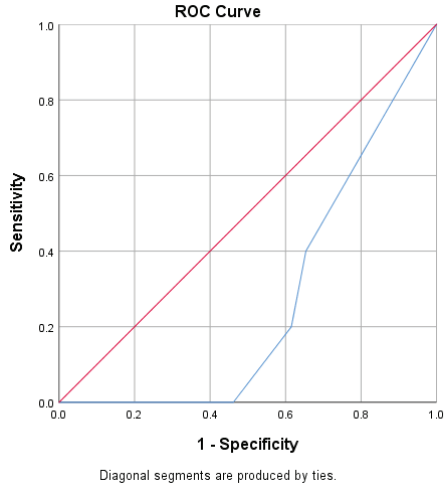
Diagonal segments are produced by ties.

Фиг. 16. TMT_B

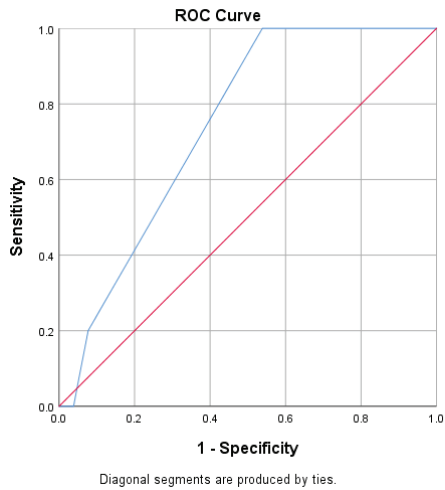


Diagonal segments are produced by ties.

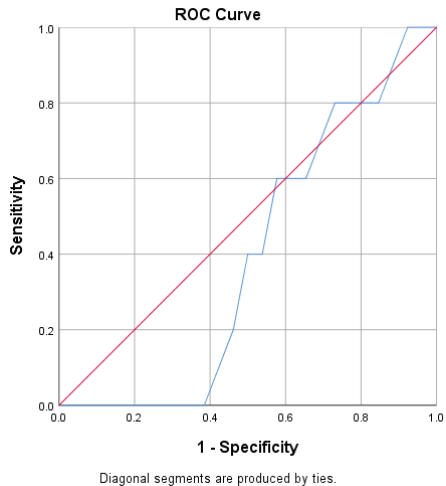
Фиг. 17. Luria



Фиг. 18. Бөндөр



Фиг. 19. Рэвен



Фиг. 20. Stroop

Средната възраст на изследваните пациенти е 58.4 ± 11.4 . Най-младият пациент е на 25 години, а най-възрастният пациент е на 78 години.

Табл. 27.

| | Възраст |
|-----------------------|----------------|
| Брой пациенти | 32 |
| Средно аритметично | 58.4 |
| Медиана | 60.0 |
| Стандартно отклонение | 11.4 |
| Минимална възраст | 25 |
| Максимална възраст | 78 |

Средната възраст на пациентите с глиобластоми е 61.33 ± 8.39 , а на останалите пациенти средната възраст е 42.60 ± 13.24 години.

Корелационният анализ показва силна корелация между поставената диагноза и възрастта на пациентите. По-вероятно е пациента на по-голяма възраст да е диагностициран с ГБМ отколкото с астроцитом ($\rho=0.490$, $p=0.004$).

Табл. 28.

| | | възраст | Диагноза |
|----------|----------------|---------|----------|
| възраст | Spearman's rho | — | |
| | p-value | — | |
| диагноза | Spearman's rho | 0.490 | — |
| | p-value | 0.004 | — |

Корелация между възрастта на пациентите и когнитивния статус се наблюдават при част от невропсихологичните тестове.

Корелационният анализ показва статистически значима отрицателна връзка между стойностите получени при тествуването на пациентите с МоСА и възрастта им ($\rho = -0.447$, $p = 0.010$), показващо, че високата възраст на пациентите по-често се свързва с по-ниски стойности на МоСА. Статистически значима положителна връзка се демонстрира между времето за администриране на ТМТ В и възрастта на пациентите ($\rho = -0.404$, $p = 0.022$). По-лошите резултати на ТМТ В са свързани с по-продължителното време за решаване на задачата и са в корелационна зависимост с възрастта на пациентите. Подобно съотношение се вижда и при теста на Bender ($\rho = 0.445$, $p = 0.011$), където по-високият брой грешки се свързва с по-възрастни пациенти. Силна отрицателна корелация има между резултатите получени от прогресивните матрици на Raven и възрастта ($\rho = -0.503$, $p = 0.003$).

Табл. 29.

| | | възраст | MoCA | Issac set test | TMT A | TMT B | Luria | Bender | Raven | Stroop |
|----------------|-------------|---------|--------|----------------|--------|--------|--------|--------|-------|--------|
| възраст | Pearson's r | — | | | | | | | | |
| | p-value | — | | | | | | | | |
| MoCA | Pearson's r | -0.447 | — | | | | | | | |
| | p-value | 0.010 | — | | | | | | | |
| Issac set test | Pearson's r | -0.295 | 0.494 | — | | | | | | |
| | p-value | 0.101 | 0.004 | — | | | | | | |
| TMT A | Pearson's r | 0.331 | -0.421 | -0.447 | — | | | | | |
| | p-value | 0.064 | 0.016 | 0.010 | — | | | | | |
| TMT B | Pearson's r | 0.404 | -0.556 | -0.443 | 0.679 | — | | | | |
| | p-value | 0.022 | <.001 | 0.011 | <.001 | — | | | | |
| Luria | Pearson's r | -0.318 | 0.627 | 0.666 | -0.446 | -0.561 | — | | | |
| | p-value | 0.076 | <.001 | <.001 | 0.011 | <.001 | — | | | |
| Bender | Pearson's r | 0.445 | -0.524 | -0.449 | 0.360 | 0.538 | -0.451 | — | | |
| | p-value | 0.011 | 0.002 | 0.010 | 0.043 | 0.002 | 0.009 | — | | |
| Raven | Pearson's r | -0.503 | 0.728 | 0.591 | -0.452 | -0.630 | 0.704 | -0.503 | — | |
| | p-value | 0.003 | <.001 | <.001 | 0.009 | <.001 | <.001 | 0.003 | — | |
| Stroop | Pearson's r | -0.151 | 0.231 | 0.518 | -0.334 | -0.598 | 0.415 | -0.348 | 0.377 | — |
| | p-value | 0.409 | 0.204 | 0.002 | 0.062 | <.001 | 0.018 | 0.051 | 0.033 | — |

В получените от нас резултати се отчете силна корелационна зависимост между малигнеността на тумора и наличните когнитивни увреждания.

Табл. 30. Корелационен анализ между диагноза и когнитивен статус.

| | | MoCA | Issac set test | TMT A | TMT B | Luria | Bender | Raven | Stroop | диагноза |
|----------------|-------------|--------|----------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|----------|
| MoCA | Pearson's r | — | | | | | | | | |
| | p-value | — | | | | | | | | |
| Issac set test | Pearson's r | 0.494 | — | | | | | | | |
| | p-value | 0.004 | — | | | | | | | |
| TMT A | Pearson's r | -0.421 | -0.447 | — | | | | | | |
| | p-value | 0.016 | 0.010 | — | | | | | | |
| TMT B | Pearson's r | -0.556 | -0.443 | 0.679 | — | | | | | |
| | p-value | <.001 | 0.011 | <.001 | — | | | | | |
| Luria | Pearson's r | 0.627 | 0.666 | -0.446 | -0.561 | — | | | | |
| | p-value | <.001 | <.001 | 0.011 | <.001 | — | | | | |
| Bender | Pearson's r | -0.524 | -0.449 | 0.360 | 0.538 | -0.451 | — | | | |
| | p-value | 0.002 | 0.010 | 0.043 | 0.002 | 0.009 | — | | | |
| Raven | Pearson's r | 0.728 | 0.591 | -0.452 | -0.630 | 0.704 | -0.503 | — | | |
| | p-value | <.001 | <.001 | 0.009 | <.001 | <.001 | 0.003 | — | | |
| Stroop | Pearson's r | 0.231 | 0.518 | -0.334 | -0.598 | 0.415 | -0.348 | 0.377 | — | |
| | p-value | 0.204 | 0.002 | 0.062 | <.001 | 0.018 | 0.051 | 0.033 | — | |
| Диагноза | Pearson's r | -0.210 | 0.091 | 0.342 | 0.313 | -0.017 | 0.292 | -0.211 | 0.207 | — |
| | p-value | 0.249 | 0.619 | 0.055 | 0.081 | 0.928 | 0.105 | 0.247 | 0.255 | — |

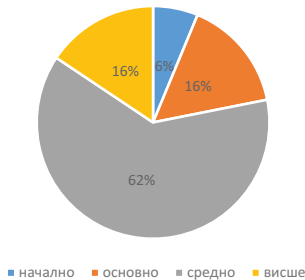
От 32 пациента в извадката, 27 са с диагноза глиобластом IDH wild type, а 5 с хистология на астроцитен тумор (дифузен астроцитом и астроцитом 3та степен). От всички пациенти, след прилагане на MoCA, 29 са с резултат по-нисък от 25 точки и не преминават теста (90.6%), като от тях 25 или 78.1% от всички непреминали са с диагноза ГБМ. От общо 3 (9.4%) преминали пациенти, двама са с ГМБ (6.3%) и един с астроцитен тумор (3.1%).

Табл. 31.

| Диагноза | | | | | |
|-------------|------|------------|-------|-------|--|
| МоСА | | Астроцитом | ГБМ | общо | |
| Непреминали | брой | 4 | 25 | 29 | |
| | % | 12.5% | 78.1% | 90.6% | |
| Преминали | брой | 1 | 2 | 3 | |
| | % | 3.1% | 6.3% | 9.4% | |
| Общо | брой | 5 | 27 | 32 | |
| | % | 15.6% | 84.4% | 100% | |

Според степента на образование пациентите бяха разпределени в четири групи: с начално, основно, средно и висше образование. Преобладаващ процент от пациентите в извадката са със средно образование 62% (20 пациента). С основно образование са 5 човека или 16%, като пациентите с висше образование са също 5. Най-млаки пациенти са с начално образование – само двама (6%).

Процентно разпределение на пациентите според степен на образование



Фиг. 21.

По отношение на връзката на степента на образование и когнитивния статус на пациентите бяха отчетени следните корелации отразени във Таблица №31.

Табл. 31.

| | | образование | MoCA | ISSAC | TMTA | TMT B | Bender | Luria | Raven | Stroop |
|-------------|----------------|-------------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|--------|
| Образование | Spearman's rho | — | | | | | | | | |
| | p-value | — | | | | | | | | |
| MoCA | Spearman's rho | 0.376 | — | | | | | | | |
| | p-value | 0.034 | — | | | | | | | |
| ISSAC | Spearman's rho | 0.271 | 0.415 | — | | | | | | |
| | p-value | 0.134 | 0.018 | — | | | | | | |
| TMTA | Spearman's rho | 0.302 | 0.302 | 0.469 | — | | | | | |
| | p-value | 0.093 | 0.093 | 0.007 | — | | | | | |
| TMT B | Spearman's rho | 0.400 | 0.415 | 0.333 | 0.469 | — | | | | |
| | p-value | 0.023 | 0.018 | 0.062 | 0.007 | — | | | | |
| Bender | Spearman's rho | 0.286 | 0.342 | 0.307 | 0.129 | 0.437 | — | | | |
| | p-value | 0.112 | 0.055 | 0.087 | 0.480 | 0.012 | — | | | |
| Luria | Spearman's rho | 0.389 | 0.498 | 0.520 | 0.424 | 0.387 | 0.394 | — | | |
| | p-value | 0.02 | 0.004 | 0.002 | 0.016 | 0.029 | 0.026 | — | | |
| Raven | Spearman's rho | 0.352 | 0.880 | 0.311 | 0.183 | 0.311 | 0.402 | 0.583 | — | |
| | p-value | 0.048 | <.001 | 0.084 | 0.316 | 0.084 | 0.023 | <.001 | — | |
| Stroop | Spearman's rho | 0.204 | 0.087 | 0.340 | 0.247 | 0.598 | 0.380 | 0.409 | 0.159 | — |
| | p-value | 0.263 | 0.635 | 0.057 | 0.173 | <.001 | 0.032 | 0.020 | 0.383 | — |

Корелационният анализ показва статистически значима положителна връзка между MoCA и образованието на пациентите ($\rho=0.376$, $p=0.034$). По-високите степени на образование са свързани с по-

високи стойности на MoCA. Подобни резултати се наблюдават и при ТМТ В където корелационният анализ показва статистически значима положителна връзка със стойностите на теста и образованието ($\rho=0.400$, $p=0.023$). Статистически значима положителна връзка се наблюдава и между резултатите получени на теста на Luria ($\rho=0.389$, $p=0.028$) и прогресивните матрици на Raven ($\rho=0.352$, $p=0.048$).

ОБСЪЖДАНЕ

През последните години хистологичната класификация на мозъчните тумори претърпя редица промени, но въпреки революционния напредък в изучаването на молекулярната им природа съществена положителна промяна в продължителността на живота при засегнатите пациенти не се наблюдава. Поради невъзможност да се повлияе значително на продължителността, се налага необходимостта да се подобри качеството на живот, особено при по-малигнените тумори. За осъществяването на тази цел е нужна по-добра диагностика, включваща не само снемане на неврологичен статус и образни изследвания, но и използване на неврокогнитивно изследване в рутинната неврохирургична практика. Златен стандарт в изследването на когницията досега е разширеното невропсихологично проучване. То демонстрира значителни негативи спрямо по-кратките скринингови методи, което го прави трудноприложимо в съвременната практика. Разширеното невропсихологично проучване е съставено от субтестове, които изследват различни когнитивни домейни. В зависимост от подбора на тестовете продължителността на изпитването може да варира от един до няколко часа. Дори при оптимален подбор това затормозява нормалния ритъм на работа в неврохирургичната клиника, като времетраенето, необходимо за администриране на когнитивния тест, може да достигне времето, нужно за извършването на оперативната интервенция. Поради голямата продължителност и умственото натоварване на пациентите разширеното невропсихологично изследване изисква провеждане в изолирана среда. Този ресурс е свързан с финансиране от страна на болницата или основната структура. Голяма част от невропсихологичните тестове, използвани в състава на разширено невропсихологично изследване, изискват наличието на клиничен психолог или предварително обучение и сертифициране на изследвателя. Това представлява допълнителен финансов недостатък. Продължителното администриране може да се свърже с фалшиво отрицателни резултати поради умора на пациентите. Освен това не всички тестове са безплатни и широко разпространени. Само някои от субтестовете са преведени и валидирани за българската популация.

От известните скринингови методи в литературата най-широко застъпени и достъпни са Montreal Cognitive Assessment (MoCA) и Mini-Mental State Examination (MMSE). От тях по литературни данни като по-надежден метод поради ред причини се проявява MoCA. Montreal Cognitive Assessment е инструмент за кратък когнитивен скрининг с

висока чувствителност и специфичност за откриване на леки когнитивни увреждания.(Nasreddine et al., n.d.) Той демонстрира по-високо ниво на тези качества спрямо MMSE, като улавя такива, които се представят в нормалния диапазон на MMSE.(Nasreddine et al., n.d.) МоСА демонстрира диагностично превъзходство над MMSE в скрининг на когнитивните способности при пациенти с метастази и мозъчни тумори.(Olson et al. 2011) В сравнение с MMSE той дава възможност за оценка на по-широк спектър от познавателни способности: визуално-пространствени процеси, включващи визуална памет, назоваване, аспекти на концентрация (повтаряне на цифри напред и назад, внимание и реакция на стимули), езикови функции (повтаряне на изречения, фонематична плавност като мярка за ефективността на търсенето чрез лексикални ресурси), абстракция (способност за словесна генерализация), забавено спонтанно припомняне на предишно кодиран слухово-вербален стимул и алопсихична насоченост.(Tumowski et al. 2018) Допълнителни предимства на МоСА са: краткост – спомага да се намали влиянието на умората върху резултатите на пациента; широко разпространение и лесна достъпност – може да бъде изтеглен безплатно от интернет; наличен е на различни езици, включително български; не изисква преминаване на обучение от изследователя, поради което е възможно да се администрира от всеки член на здравния екип, без да се налага наемаването на клиничен психолог.

Освен изложеното дотук проучванията върху първични мозъчни тумори, свързани с чувствителността на MMSE, не са достатъчно обнадеждаващи. Le Rhun и съавтори в своето изследване на серия от 15 пациенти с глиални тумори докладват, че всички от тях постоперативно след резекция на тумора демонстрират нарушения в поне една когнитивна област при разширено невропсихологично изследване, докато същата група пациенти при изследване с MMSE показва резултати в границите на нормата.(le Rhun et al. 2009) От друга страна, в сравнителното проучването на Olson и колектив, проведено върху извадка от 40 пациенти с вторични мозъчни тумори, 20 са класифицирани като когнитивно увредени и от двата теста МоСА и MMSE, докато останалите 20 (50%) имат когнитивни увреждания според МоСА, въпреки че са с нормални стойности според MMSE. Нито един от пациентите с нормални резултати на МоСА не е класифициран като когнитивно увреден според MMSE.(Olson et al. 2011)

В медицинската литературата са докладвани различни изследвания, целящи да преодолеят недостатъците на разширеното невропсихологично изследване чрез въвеждане на кратки скринингови методи в практиката. Досега са открити достатъчно чувствителни и удобни методи за когнитивно

изследване при редица неврохирургични нозологични единици: при САХ в резултат на аневризмално кървене, при черепно- мозъчни травми, вторични мозъчни тумори и др. Въпреки това кратките скринингови тестове се оказват недостатъчно чувствителни при изследвания на пациенти с глиални тумори. Ние отчитаме няколко основни фактора, които могат да провокират евентуално отклонение от цитираните в литературата резултати, и ги премахнахме като потенциална причина за фалшиво положителни или фалшиво отрицателни резултати.

Нашето проучване не е първото, което обръща внимание на необходимостта от откриване на кратък и удобен метод за диагностициране на когнитивни увреди при пациенти с глиални тумори. Няколко проучвания наблягат на възможността да се подбере най-кратък набор от субтестове в състава на разширеното невропсихологично проучване, но въпреки това те не достигат до таргетното време за администриране, характерно за скрининговите методи. При други от изследванията наблюдаваме разлики в дизайна. Част от получените от нас резултати корелират с цитираните в литературните източници, друга част показват слаби различия, а има и такива, при които те са толкова големи, че се противопоставят помежду си. В някои от случаите това би могло да се обясни с нееднакъв брой на изследваните от нас пациенти и тези в литературните източници. В други случаи причината може да е резултат от съществените разлики в предприетия от нас подход при проучването: обширен списък от включващи и изключващи критерии, прибавяне на въпросник за тревожността и депресията, изпитване на пациентите предоперативно, в два последователни дни, изследване на молекулярния състав на туморите. Освен изложените дотук съображения трябва да се обърне внимание и на хетерогенността на извадките. Малка част от изследванията на когнитивния статус са осъществени в предоперативния период на пациентите, но понеже са до 2021 г., не е използвана новата класификация на мозъчните тумори по СЗО. Това ретроспективно би обяснило несъответствията в получените резултати, тъй като стана ясно, че IDH мутантните глиобластоми и IDH дивият тип глиобластоми имат различно поведение, произход и прогноза. Определянето на глиобластомите IDH мутантен тип за астроцитомии и отграничаването на мутантните като истински глиобластоми не изключва да има неточности в резултатите поради хетерогенност на проучванията преди 2021 г. В нашето изследване се наблюдава именно такова различие в чувствителността на скрининговия метод при групите тумори.

Откроявайки се като по-надежден тест за диагностициране на

когнитивни увреждания, МоСА послужи за основа на настоящото проучване. При осъщественото от нас проспективно сравнително изследване при пациенти с глиални мозъчни тумори МоСА демонстрира висока чувствителност и умерена специфичност. От всичките 32 пациенти, включени в изпитването, само трима преминаха МоСА с резултат в рамките на нормата (равен или по-голям от 26 т.). Диагностицирахме 94% от пациентите с неврокогнитивни увреждания. По литературни данни уврежданията при пациенти с глиални тумори варират между 19% и 95%. (Boone et al. 2016; Tucha et al. 2000; Noll et al. 2018; Zucchella et al. 2013) (Noll et al. 2016) Boone и съавтори твърдят, че голямото несъответствие при резултатите в цитираните литературни източници се дължи на разликите в чувствителността на използваните методи на изследване и в статистическите методи за обработка на данните. (Boone et al. 2016) Според нас друга причина за значителните разминавания в получените резултати идва от факта, че част от проучванията са ограничени от насоченото изследване на тумори с точно определена локализация. Noll и съавтори докладват за 75% когнитивен спад в извадката, но изследването им е само на база темпорално разположени глиоми. (Noll et al. 2016) Формата на повечето невропсихологични проучвания за пациенти с глиални тумори включва изследване на туморите в постоперативния им период. (Ribeiro et al. 2020a) Това според нас води до фалшиво позитивни или фалшиво негативни резултати поради представените по-долу причини.

От пациентите, недиагностицирани от нас с когнитивно увреждане, двама бяха с диагноза глиобластом и един с астроцитом 3-та степен по СЗО5. Всички пациенти с глиобластом, при които резултатът е по-голям или равен на 26 т., не проявиха когнитивен спад и според тестовете на разширеното невропсихологично изследване. Единствено пациентът с диагноза астроцитом 3-та степен показва различия в резултатите за МоСА и теста на Stroop. При него невропсихологичното изследване бе осъществено в един ден, а не по установения протокол – в два последователни дни.

Ribeiro и съавтори изказват твърдението, че МоСА има умерена чувствителност при пациенти с новодиагностициран високостепенен глиом и не е подходящ инструмент при скрининг за откриване на когнитивно увреждане. (Ribeiro et al. 2020b) Те изследват чувствителността и специфичността на теста спрямо разширено невропсихологично изследване при 156 пациенти средно на 48.4 ден от операцията и преди започването на лъче- или химиотерапия. В изследването им са включени пациенти с т.нар. по старата номенклатура високостепенни глиоми (WHO grade III и IV). По отношение на включващите и изключващите

критерии са взети под внимание основните заболявания, предизвикващи когнитивен спад, и са прибавени като изключващи критерии. Отчетено е негативното влияние на лъче- и химиотерапията върху когнитивните функции и изпитването на пациентите е осъществено преди включването им в лечението. Основният недостатък на изпитването, който според нас би могъл да доведе до различни резултати, е, че пациентите са преминали невропсихологичното тестване постоперативно. Това изключва основния фактор, причиняващ невропсихологичен дефицит – туморния процес.

Оперативното лечение на мозъчните тумори може да въздейства на когнитивния дефицит в положителна или отрицателна посока. В първия случай то подобрява когнитивните функции, като отстранява основните причини, водещи до влошаването им: намаляване на обема и последващо понижаване на интракраниалното налягане, компенсиране на дислокацията и повлияване в голяма степен на мозъчния едем. Когнитивно постоперативно подобрене е наблюдавано и от Talacchi при пациенти с high grade глиоми.(Talacchi et al. 2011) Teixidor и съавтори докладват за дълготрайни положителни промени във вербалната памет на изследваната от тях група след транзиторно постоперативно влошаване. (Teixidor et al. 2007) Известен е фактът за влияние на анестезията върху когнитивните процеси, особено при възрастни пациенти. Отражението ѝ се изразява в т.нар. постоперативни неврокогнитивни разстройства. Тези нарушения могат да бъдат диагностицирани между 30 дни и 3 месеца след приложената анестезия. (Moller et al. 1998; Silbert, Evered, and Scott 2014) Възможно е да са в резултат на забавено неврокогнитивно възстановяване или на следоперативно неврокогнитивно разстройство.(Silbert, Evered, and Scott 2014) Въпреки че мозъчният оток оказва негативно влияние върху когнитивните функции, употребата на кортикостероиди като антиедемна терапия би могла да има подобен негативен ефект.(Caro et al. 2020) (Wolkowitz et al. 2004) В изследването на EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) пациентите с глиобластом, приемащи кортикостероиди, имат по-лоши показатели за паметта, някои езикови функции, скоростта на обработка на информацията и екзекутивните функции, отколкото пациентите, които не използват кортикостероиди. (Caramanna et al. 2022) Самото оперативно лечение може да провокира когнитивен спад поради редица причини: постоперативен мозъчен оток, исхемия, породена от екартиране, ексцесивна резекция извън границите на тумора, постоперативни усложнения, като хеморагии, исхемии и инфекции. Всеки от гореизброените фактори дава отражение върху състоянието на пациента, дори и при минимален риск за поява.

Поради изброените дотук причини можем с увереност да твърдим, че неврокогнитивното изследване на пациентите трябва да бъде осъществено преди инициалното оперативно лечение; в противен случай не е изключено резултатите да бъдат негативно повлияни от оперативното лечение, анестезията или антиедемната терапия. Постоперативното осъществяване на проучването дава възможност за подбор на пациентите според хистологичната диагноза, като по този начин се пести време и ресурс на изследователите вместо излишното изследване, когато диагнозата е различна от търсената. Нашето изпитване бе осъществено в предоперативния период, преди вземането на хистология. Това доведе до изследването на 17 пациенти, които поради различна от таргетната диагноза за глиален тумор ретроспективно бяха изключени от проучването. Средната продължителност на използваното от нас невропсихологично изследване бе 1 час и 17 мин. Времето, отделено за отпадналите от проучването пациенти, се равнява на около 21 часа.

Положителната страна на избраното от Ribeiro и съавтори време за администриране на теста е, че се избягват последиците върху когнитивния статус от страна на лъче- и химиотерапията. Доказано е отрицателното влияние на химиотерапевтиците, което се изразява в страничен ефект, познат като химиотерапевтично индуциран когнитивен дефицит (*cancer-related cognitive dysfunction (CRCO)*), или *chemo brain, chemo fog*. (Dietrich, Raffa, and Tallarida, n.d.; C. Author et al., n.d.) Когнитивен дефицит може да се наблюдава след лъчетерапия при пациенти с нискостепенни глиоми. (Chapman et al. 2016) Спектърът на когнитивна увреда би могъл да варира от леки увреждания до деменция. (Crossen et al. 1994)

Въпреки изброените позитиви на избория от Ribeiro и съавтори момент за осъществяване на изпитването считаме, че туморът е основен фактор за настъпване на когнитивния дефицит, поради което инициалното изследване на когнитивния статус при тези пациенти трябва да се проведе по възможност в предоперативния период.

Освен времето за администриране на теста като основен фактор, водещ до разлики в отчетените от нас резултати, открихме две допълнителни несъответствия в дизайна на проучванията, които също може да са причина за разминаване в резултатите. Въпреки че изследват емоционалното състояние на пациентите, Ribeiro и съавтори не изключват от своето проучване и тези с тревожност и депресия. Известен е фактът, че тревожността и депресията могат да имитират симптоми на когнитивен спад. (Cull et al. 1996) Това евентуално би дало фалшиви резултати при снемане на когнитивния статус. В изследваната от тях

извадка 37.1% от пациентите са показали симптоми на тревожност и 15.3% – симптоми на депресия.(Ribeiro et al. 2020b) Този твърде голям процент пациенти с придружаващи фактори, които променят когнитивния статус, е възможно да опорочат резултатите от проучването. Освен това то е осъществено в един ден, без да се отчете негативното влияние на умората върху когницията. Положителното в проучването е, че се прилага при пациенти с първични мозъчни тумори от хомогенната група – глиалните. Отчетено е влиянието на хистологичната природа на тумора върху когницията. Не е взет предвид молекулярният състав на туморите, което смятаме за недостатък, особено след като стана ясно, че той е отговорен за неговото поведение и пряко влияе върху когнитивния статус на засегнатите пациенти. Доказателство за това откриваме в проучването на Wefel и съавтори, които докладват, че IDH1 мутантните глиоми са с по-щадящо влияние върху когницията на пациентите, за разлика от по-агресивните IDH1 див тип. Те доказват също, че по-малигнените тумори предоперативно имат по-лошо когнитивно представяне.(Wefel et al. 2016)

Друго проучване върху когнитивното увреждане при пациенти с първични мозъчни тумори, проведено от Robinson и съавтори, отбелязва, подобно на Ribeiro и колектив, ниската чувствителност на MoCA при диагностицирането на когнитивен дефицит. Те анализират хетерогенна извадка от пациенти с първични мозъчни тумори, като сравняват MoCA с кратко когнитивно изследване. (Robinson, Biggs, and Walker 2015) Тяхното невропсихологично проучване е с продължителност между 1 ч. и 1 ч. и 30 мин. Администрирането на MoCA е осъществено преди разширеното невропсихологично изследване в рамките на една седмица. Изследването обаче е проведено за един ден. Поради продължителния срок на администриране не е изключено да настъпи умора при тези пациенти. Известен е фактът, че тя води до негативни последици за когницията. В изследване на връзката между умората и когнитивното представяне след черепно-мозъчни травми е установено, че умората влияе по-силно върху устойчивото представяне на вниманието, по-слабо – върху обработката на информация и до известна степен – на паметта и екзекутивните функции. (Dillon et al. 2022)

Същия основен недостатък, както и при изпитването на Ribeiro и колектив, отбелязваме в статията на Robinson и съавтори. Изпитването на пациентите е осъществено средно на втория месец след операцията им (2.1 месеца). Отново е изключен основният фактор за когнитивна увреда и е изследвано наслагването на фактори, влияещи върху когницията, като анестезия, оперативно и медикаментозно лечение. Както бе споменато,

постоперативните неврокогнитивни разстройства в резултат на приложената анестезия могат да бъдат диагностицирани до 3 месеца след нея. (Moller et al. 1998; Silbert, Evered, and Scott 2014) В този ред на мисли прилагането на когнитивни тестове в периода до 3 месеца след операция може да отчита по-скоро влиянието на анестетиците върху когницията, отколкото негативния ефект на тумора върху мозъчния паренхим.

В изследването на Ribeiro и колектив прави впечатление хетерогенността на извадката. В проучването са включени пациенти с разнообразни първични тумори на главния мозък, като глиобластоми, астроцитомы, олигодендроглиомы и менингиомы. Съществуващото многообразие в когнитивния статус на пациенти с различна хистологична диагноза на първичен мозъчен тумор зависи от неговата малигненост. (Wefel et al. 2016; Noll et al. 2014; Miotto et al. 2011; Meyers et al., n.d.) Това се обяснява със скоростта на растеж на тумора. Според принципите на невропластичността по-бързо растящите лезии, даващи малко време на мозъка да се адаптира, могат да доведат до по-отчетливи неврокогнитивни дефицити дори в случай на по-малък абсолютен обем на тумора. (Gempt et al. 2017) Освен скоростта на увеличаване важно значение има и начинът на туморното разпространение. Менингиомите са екстрааксиални тумори и при своето нарастване не причиняват разслояване и прекъсване на невроналните мрежи, докато за глиомите е свойствен инфилтративен характер на растеж по сноповете бяло мозъчно вещество с предизвикване на исхемия и деструкция на мозъчната тъкан. Възможността за включване на компенсаторни механизми при бавнорастящите тумори и преустройването на невроналните мрежи е причина когнитивните нарушения при бенигнените тумори да са по-леки, труднодоловими или въобще да отсъстват. Не всички неврокогнитивни тестове са чувствителни за леки когнитивни увреди. Изследването на хетерогенна извадка от тумори с различна хистология може да доведе до неточности и големи различия поради трудна съпоставимост на резултатите. В нашето проучване сме изследвали единствено глиални тумори, като сигурни данни за чувствителността на MoCA имаме само при групата на глиобластомите.

В полза на предоперативното изследване на когнитивните функции при пациенти с глиални тумори е и твърдението, че негативното влияние на антиедемната и противоепилептичната терапия върху когницията се избягва максимално.

По отношение на социално-демографските данни половото разпределение в изследваната от нас група пациенти не показва

статистически значима разлика при мъжете и жените. От всички пациенти жените са 17, а мъжете – 15. От тях с глиобластома са 15 жени и 12 мъже. За сметка на това има значителни разминавания в цитираните литературни данни. Според Централния регистър на мозъчните тумори на Съединените щати (CBTRUS) за периода 2012 – 2016 г. глиобластомът се е срещал по-често при мъжете (3.97 : 2.53). (Ostrom et al. 2019) Разликите в половото разпределение между двете извадки най-вероятно са породени от малкия брой изследвани от нас пациенти, несъизмерим с данните от CBTRUS.

В нашето изследване локализацията на туморите в лявата хемисфера е по-застъпена както при глиобластомите, така и при астроцитните тумори, но без статистически значима разлика. Получените от нас резултати корелират с литературните данни. Не се наблюдава статистически значима разлика между разпределението на глиомите в лявата и дясната хемисфера. В проучването на Inskip и съавтори също няма съществена разлика в процентното разпределение на леви и десни глиоми. (Inskip et al. 2003) Астроцитомите с IDH1 или IDH2 мутация могат да бъдат локализиращи във всяка област на ЦНС, но най-често се развиват в супратенториалното пространство и обикновено са центрирани близо до фронталните лобове или в тях. (Stockhammer et al. 2012) Подобно е разпределението и на глиобластомите с предилекционно място във фронталните лобове, следвани от мутилобарните глиобластоми, както и тези в темпоралните и париеталните отделни. (Chakrabarti et al. 2005) В нашето проучване се очертава като тенденция за глиобластомите париетоокципиталната локализация (21.9%) с ниво на значимост при непараметричния хи-квадратен анализ ($\chi^2 = 19.4$, $p = 0.007$). Разликите в резултатите, получени от нас и сравнени с литературните данни, отново могат да се обяснят с малкия брой изследвани пациенти.

Локализацията на процеса не корелира с разпределението на резултатите от разширеното невропсихологично изследване. Наличните когнитивни увреждания при пациентите с мозъчни тумори са по-скоро глобални въпреки локалния характер на заболяването. Това се дължи на прекъсване или нарушение в работата на невроналните мрежи в мозъка, перифокалния едем и повишеното вътречерепно налягане, които надхвърлят локалното действие на тумора върху мозъчната тъкан. (Heimans and Reijneveld 2012)

Направеният от нас корелационен анализ показва силна зависимост между поставената диагноза и възрастта на пациентите. Голяма е вероятността по-възрастният пациент да е диагностициран с ГБМ,

отколкото с астроцитом ($\rho = 0.490$, $p = 0.004$). Нашите резултати са в абсолютно съответствие с литературните данни на СЗО. Глиобластомите могат да се проявят на всеки етап от живота, но засягат предимно по-възрастните, с пикова честота в диапазона 55 – 85 години, докато астроцитомите IDH wild type са по-характерни при по-млади, 30 – 40-годишни пациенти. (Louis et al., n.d.)

Получихме корелация между малигнеността на тумора и когнитивния статус на пациентите: при диагностицираните с по-злокачествени тумори се проявява по-манифестна когнитивна увреда. Използваните тестове в състава на разширеното невропсихологично проучване и MoCA са възрастово независими (изчисляването на резултатите е съобразено с възрастовата група на пациентите). Получената корелационна зависимост между степента на когнитивно увреждане и годините на пациента по-скоро може да се дължи на агресивността на глиобластома, който е характерен за хора в по-напреднала възраст, спрямо по-доброкачествените астроцитни тумори, наблюдавани при по-млада възрастова група.

ИЗВОДИ И ПРЕПОРЪКИ

Неврокогнитивното изследване е необходима и важна стъпка в диагностиката и проследяването на пациенти с глиални тумори. Пропускането ѝ може да доведе до непредвидени и нежелани последици в постоперативния период.

Силно влошеният предоперативен когнитивен статус предсказва лоши постоперативни резултати и може да бъде реален показател за очакваното постоперативно повлияване на пациента, както и информация за хирурга и близките на пациента. Освен като предоперативен прогностичен фактор резултатите служат и са предиктори за последващ рецидив, преди да е видим от образни изследвания, както и като предиктори за продължителността на живота при пациентите с глиални тумори.

В глобален аспект когнитивните резултати по време на лечението на пациенти с глиални тумори могат да послужат не само като оценка за проведеното лечение, но и да бъдат обективна база за подобряването му. Те са в тясна корелация с качеството на живот и функционалната независимост на пациента.

Изборът на методите за изследване на когнитивните функции се влияе основно от целите на изследването. Поради факта, че когнитивното влошаване при пациентите с глиални тумори зависи не толкова от страната, локализацията и обема на тумора, а от по-глобални фактори, като хистологична и молекулярна принадлежност, скорост на растеж, повишено интракраниално налягане, полученият когнитивен дефицит е невинаги строго предвидим и локален. Още повече че някои когнитивни способности, като паметта и екзекутивните функции, са зависими от работата на различни мозъчни области и конкретното им локализиране не е възможно. Поради гореизложените факти и получените от нас резултати считаме, че за приложение в рутинната неврохирургична практика подходящи са кратките скринингови методи на изследване, отколкото домейн специфичните тестове. В частност МоСА показва потенциал на подходящ за целта тест. МоСА демонстрира добра чувствителност по отношение на пациентите с глиобластоми. За астроцитомите е необходимо но-разширено проучване, включващо по-голяма извадка при спазване на съответния дизайн на изпитване.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Малигнеността на тумора е съществен фактор, що се отнася до степента на увреда на когнитивния статус при засегнатите пациенти.

Възрастта на пациентите е възможен допринасящ фактор за когнитивен спад при използване на тестове, които не са възрастово независими.

Локализацията на процеса не оказва влияние върху засегнатите когнитивни домейни.

Инициалното когнитивно изследване трябва да се подчинява на определени правила за администриране: да е преди оперативното лечение на пациентите, да бъде отчетено емоционалното им състояние и при наличие на тревожност или депресия да се поставят под съмнение евентуалните ниски резултати в когнитивното тестване; и не на последно място, изпитването да се осъществява в два последователни дни, за да се избегне възможността от фалшиво отрицателни резултати при настъпила умора на пациента в случаите, когато се използва разширено неврокогнитивно изследване.

MoCA е приемлив алтернативен тест за разширено невропсихологично проучване при изследването на пациенти с глиобластоми и е приложим в ежеднезната динамична неврохирургична практика. Но по отношение на приложимостта на MoCA при изследване на пациенти с астроцитни тумори е необходимо по-разширено проучване, включващо по-голяма извадка.

ПРИНОСИ

Настоящото проучване е първото изследване за чувствителността на краткия скринингов метод МоСА при глиални тумори в българската популация. Диференцирането на надежден скринингов метод за изследване на когнитивните функции при пациенти с глиобластоми и въвеждането му в рутинната неврохирургична практика води до по-точно диагностициране и проследяване на евентуално настъпил когнитивен дефицит в хода на лечението или развитието на заболяването.

Това би помогнало за:

1. усъвършенстване на лечебния и рехабилитационния процес;
2. постигане на по-добро качество на живот при засегнатите пациенти;
3. по-голяма функционална независимост;
4. по-прецизно проследяване на тези пациенти и по-ранно диагностициране на евентуален рецидив на заболяването.

Точният когнитивен статус носи информация на хирурга, на пациента и близките му за очакваните постоперативни резултати и евентуалната продължителност на живота.

Той допринася за постигане на „онкофункционален баланс“, т.е. да се намери оптималното съотношение между лечението на тумора и качеството на живот на пациента.

ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ СВЪРЗАНИ С ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. E. Moynova, Y. Enchev, M. Moynov, G. Stoyanov, B. Iliev, T. Kondev, S. Marianova, A. Demirci. Age as a factor for cognitive decline in patients with glial tumors. Bulgarian National Society of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery 2022 Volume XVIII (2): 4-7
2. E. Moynova, Y. Enchev, M. Moynov, G. Stoyanov, B. Iliev, T. Kondev, S. Marianova, A. Demirci. Methods of cognitive status research in patients with glioblastoma. Bulgarian National Society of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery 2022 Volume XVIII (2): 8-11
3. E. Moynova, Y. Enchev, M. Moynov, G. Stoyanov, B. Iliev, T. Kondev, S. Marianova, A. Demirci. Historical origin and meaning of the term „glial tumor“ Bulgarian National Society of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery 2022 Volume XVIII (2): 11-15
4. E. Мойнова, Я. Енчев, М. Мойнов, Б. Илиев, Т. Кондев, Б. Иванов, Ст. Тодорова, Д. Димов. Невропсихологично изследване при възрастни пациенти с първични мозъчни тумори. Как, кога и защо: Литературен обзор 2019 Периодично издание XXVIII Национална конференция по неврохирургия 04-06.10.2019г.

Издавам благодарност на проф. д-р Явор Енчев, доц. д-р Тони Данков Аврамов и на целия екип на Клиника по неврохирургия на УМБАЛ „Св. Марина“, гр. Варна, без чието съдействие осъществяването на това изследване не би било възможно.

Благодаря на ръководството на УМБАЛ „Св. Марина“, гр. Варна и на ръководството на Медицински Университет - Варна за оказаната подкрепа при осъществяването на изследването.

Благодаря на д-р Георги Стоянов за предоставените данни от молекулярната диагностика на туморите и на доц. д-р Силвия Николова за статистическа обработка на данните, включени в дисертационния труд.