



**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**

БОБАН ЈОКСИМОВИЋ

**ПРОГНОСТИЧКА УЛОГА ИНТРАОПЕРАТИВНОГ МОНИТОРИНГА У
НЕУРОХИРУРГИЈИ МОЗГА И КИЧМЕНЕ МОЖДИНЕ**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Ментор: др сци. мед. Лукас Расулић, ванредни професор

Крагујевац, 2017. година

ИДЕНТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

<i>I Аутор</i>	
Име и презиме: Бобан Јоксимовић	
Датум и место рођења: 3.5.1975. године, Приштина	
Садашње запослење: Clinical Operations Leader, Parexel International д.о.о., Београд	
<i>II Докторска дисертација</i>	
Наслов: Прогностичка улога интраоперативног мониторинга у неурохирургији мозга и кичмене мождине	
Број страница: 138	
Број слика: 32 слике, 12 табела	
Број библиографских података: 127	
Установа и место где је рад израђен: Центар за неурологију и неурохирургију Гете Универзитета у Франкфурту и Клиника за неурхирургију, КЦС, Београд	
Научна област (УДК): Медицина, неуронауке	
Ментор: проф. др Лукас Расулић	
<i>III Оцена и одбрана</i>	
Датум пријаве теме: 04.05.2015.	
Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације: IV-03-526/21 од 07.10.2015. године	
Комисија за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата:	
1. Проф. др Гордана Тончев, председник, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Неурологија	
2. Проф. др Бранко Ристић, члан, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија	
3. Проф. др Лукас Расулић, члан, ванредни професор Медицинског факултет Универзитета у Београду за ужу научну област Хирургија	
Комисија за оцену и одбрану докторске/уметничке дисертације:	
1. доц. др Светлана Милетић-Дракулић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Неурологија, председник	
2. проф. др Даница Грујичић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Хирургија, члан	
3. доц. др Татјана Вуловић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан	
4. доц. др Александра Јуришић-Шкевин, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физикална медицина и рехабилитација, члан	
5. др Јасна Шапоњић, научни саветник, Одељење за неуробиологију, Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“, Универзитет у Београду, члан	
Датум одбране дисертације:	

ABSTRACT

INTRODUCTION

The first part of our study is determination of transcranial electric stimulation (TES) optimal parameters for eliciting muscle motor evoked potentials (MEPs) in adult patients with normal motor status.

In the second part we evaluated whether MEP changes obtained with optimal parameters are related to new adverse postoperative motor outcomes in brain and spinal surgery.

METHODS

In the first part of the study we tested intraoperatively the different monophasic constant current pulses duration and ISI in 22 patients with clinically normal motor function. Motor thresholds of contralateral muscle MEPs were determined at 0.5 ms pulse duration and ISIs of 1, 2, 3, 4, 5 and 10 ms using a train of 2, 3 and 5 monophasic constant current pulses of 62 to 104 mA before craniotomy and after closure of dura mater.

Second part of the study included 84 brain cases and 48 spinal cases. A constant current stimulator was used for TES, and for recording of MEPs.

RESULTS

The lowest stimulation threshold to elicit MEPs in the examined muscles is achieved with a train of 5 pulses ISI of 3 ms. All current intensity (mA) and ISI (ms) relations graphs showed a trend of the same exponential function.

New adverse postoperative motor outcomes in the brain and spinal group with MEP changes (true positive cases) and without MEP changes (false negative cases) as well as patients with MEP changes but without adverse events (false positive cases) were defined in order to calculate IOM sensitivity and specificity.

In majority of true positive cases warning criterion for MEPs was a threshold elevation.

CONCLUSION

In adult neurosurgical patients with a normal motor status, a train of 5 pulses and an ISI of 3 ms provide the lowest motor thresholds. We evidenced the dependence of required stimulation current on ISI value for the first time.

IOM has less sensitivity in the spinal group comparing to brain group. Specificity in both groups are approximately 100%.

Key words: intraoperative monitoring, motor evoked potentials

Резиме

УВОД

Први део нашег рада је одређивање оптималних параметара транскранијалне електричне стимулације (ТЕС) за добијање моторних евоцираних потенцијала (МЕП) код одраслих пацијената са нормалним моторним статусом.

У другом делу смо испитали да ли су промене МЕП добијених оптималним параметрима у вези са новим нежељеним постоперативним моторним исходима у хирургији мозга и кичмене мождине.

МЕТОД

У првом делу студије тестирали смо интраоперативно различити број импулса и вредности интерстимулус интервала (ИСИ) код 22 пацијента са клинички нормалном моторном функцијом. Прагови МЕП су одређени при дужини импулса од 0.5 ms и ИСИ од 1, 2, 3, 4, 5 и 10 ms са низом од 2, 3, и 5 монофазних импулса константне струје до 220 mA пре краниотомије и после затварања дуре матер.

Други део студије је укључио 84 пацијента са патолошким процесима у мозгу и 48 пацијената са патолошким процесима у кичми. Користили смо ISIS IOM систем са стимулатором константне струје за ТЕС, и за регистрацију МЕП.

РЕЗУЛТАТИ

Најнижи праг за евоцирање МЕП у испитиваним мишићима постигли смо низом од 5 импулса и ИСИ од 3 ms. У доступним водичима за интраоперативни мониторинг (ИОМ) стандард је 5 импулса и ИСИ од 4 ms. Сви графици односа интензитета струје (mA) и ИСИ (ms) показали су тренд исте експоненцијалне функције.

За израчунавање сензитивности и специфичности ИОМ-а одредили смо број нових нежељених постоперативних моторних исхода у можданој и спиналној групи пацијената са променама МЕП (стварно позитивни) и без промена МЕП (лажно негативни), као и број пацијената са променама МЕП, али без нежељених исхода (лажно позитивни).

Одредили смо да повећање прага стимулације доминира као упозоравајући критеријум у већини стварно позитивних случајева.

ЗАКЉУЧАК

Низ од 5 импулса и ИСИ од 3 ms дају најниже моторне прагове код одраслих пацијената са нормалним моторним статусом. Показали смо, по први пут, однос одговарајућег интензитета струје и ИСИ.

ИОМ има мању сензитивност у групи пацијената са можданом патологијом, него са спиналном. Специфичност ИОМ-а у обе групе је близу 100%.

Кључне речи: интраоперативни мониторинг, моторни евоцирани потенцијали

Захвалност

Иномед је стипендирао моју едукацију из интраоперативне неурофизиологије у Франкфурту на Мајни 2005. године код проф. др Андрее Селењи. Научна сарадња која је тада почела се и данас успешно наставља.

Проф. др Лукас Расулић и ја смо се срели 2008. године у Емендингену, Немачкој у *Иномедовој* фабрици. Захваљујући мом ментору, од тада се у Србији користи модерни интраоперативни мониторинг који подразумева све модалитете евоцираних потенцијала, транскранијалну и директну кортикалну стимулацију, директну нервну стимулацију и електрокортикографију.

Интраоперативни мониторинг је данас рутинска пракса на Клиници за неурохирургију, Клиничког центра Србије са двеста операција годишње. Током израде овог рада сарађивао сам са неурохирургима Клинике за неурохирургију, највише са проф. др Даницом Грујичић.

Посебну захвалност дугујем др Мирјани Журић и др Владимиру Бојовићу што су ми омогућили да уживам у свом послу и да се стручно усавшавам.

Породици и пријатељима се захваљујем на љубави и подршци.

Овај рад посвећујем мајци.

У Крагујевцу, 29.9.2017. године

Др Бобан Јоксимовић

Садржај

1. Увод	1
1.1. Историјат МЕР мониторинга	2
1.2. Водичи за ИОМ	4
1.3. Клиничка основа за мониторинг МЕР	5
2. Анатомске и физиолошке основе моторних евоцираних потенцијала (МЕР)	6
2.1. Анатомске основе МЕР-а	6
2.1.1. Моторна кора мозга	7
2.1.2. Кортикоспинални пут	7
2.1.3. Кортикобулбарни пут	9
2.1.4. Индиректни моторни путеви	9
2.1.5. Систем централног моторног неурона	10
2.1.6. Проприоспинални систем	10
2.1.7. Неуромодулаторни путеви	10
2.1.8. Систем периферног моторног неурона	11
2.1.9. Неуромишићна спојница	12
2.1.10. Мишић	12
2.1.11. Васкуларизација мозга	12
2.1.12. Васкуларизација кичмене мождине	13
2.2. Физиолошке основе моторног евоцираног потенцијала (МЕР)	16
2.2.1. Стимулација мозга	17
2.2.2. Стимулација можданог стабла	34
2.2.3. Стимулација кичмене мождине	36
3. Методологија	39
3.1. Први део	39
3.1.1. Пацијенти	39
3.1.2. Вођење анестезије	40
3.1.3. Неурофизиолошке методе	40
3.1.4. Анализа и статистика	41
3.2. Други део	42
3.2.1. Пацијенти	42

3.2.2. Вођење анестезије.....	42
3.2.3. Неурофизиолошке методе	43
3.2.4. Клинички исход.....	44
3.2.5. Анализа и статистика	44
4. Резултати	44
4.1. Број стимулуса у низу	44
4.2. Моторни прагови.....	44
4.3. Мождана група	45
4.4. Спинална група	47
4.5. Сензитивност и специфичност	49
5. Дискусија	50
5.1. Стимулација	50
5.1.1. Електроде за стимулацију.....	50
5.1.2. Монтаже за стимулацију	50
5.1.3. Параметри импулса ТЕС	52
5.1.4. Параметри интракранијалних импулса.....	55
5.1.5. Константни напон, струја или набој?	56
5.1.6. Параметри низа импулса.....	56
5.3. Регистрација Д-таласа	57
5.4. Регистрација мишићних МЕР.....	58
5.5. Утицај анестезије и системских фактора на МЕР.....	58
5.5.1. Анестезија	59
5.5.2. Неуромишићна блокада (НМБ) и МЕР.....	62
5.5.3. Утицај артеријског притиска на МЕР.....	63
5.5.4. Утицај трећих фактора на МЕР	64
5.5.5. Други механизми повреде	64
5.5.6. Утицај температуре на МЕР.....	65
5.5.7. Утицај других системских фактора на МЕР	65
5.6. Безбедност.....	65
5.6.1. Опасан интензитет стимулације	65
5.6.2. Екситотоксичност	66
5.6.3. Електрохемијске повреде.....	66

5.6.4. Топлотне повреде.....	67
5.6.5. Угриз језика.....	67
5.6.6. Епилептични напади и касна пражњења.....	68
5.6.7. Компликације од стране инвазивних електрода.....	68
5.6.8. Повреде изазване померањем.....	68
5.6.9. Аритмија.....	69
5.6.10. Релативне контраиндикације.....	69
5.7. Индикације.....	69
5.8. Корелација са исходом и утицај на исход.....	70
5.8.1. Класификација резултата.....	70
5.8.2. Опис исхода.....	71
5.8.3. Корелација са исходом.....	71
5.8.4. Утицај на исход.....	74
5.9. Интерпретација резултата и критеријуми.....	75
5.9.1. Збуњујући фактори.....	75
5.9.2. Интерпретација Д-таласа.....	76
5.9.3. Интерпретација мишићних МЕР.....	77
6. ИОМ сценарији.....	83
6.1. Супратенторијална хирургија.....	83
6.2. Хирургија можданог стабла.....	88
6.3. Мониторинг фацијалног нерва.....	92
6.3.1. Типови механички изазване ЕМГ активности.....	93
6.3.2. Интерпретација спонтане ЕМГ активности.....	93
6.3.3. Електрична стимулација фацијалног нерва.....	93
6.3.4. Идентификација и мапирање курса фацијалиса.....	94
6.3.5. Разликовање фацијалиса од других нерава у понтоцеребеларном углу.....	94
6.3.6. Стимулација пре биполарне електрокоагулације.....	94
6.3.7. Прогноза постоперативне функције фацијалиса.....	94
6.3.8. Стимулација фацијалиса после епизоде спонтане активности.....	95
6.3.9. Процена дебљине кости током бушења <i>МАI</i>	95
6.4. Хирургија базе лобање.....	96
6.5. Хирургија интрамедуларних тумора кичмене мождине.....	97

6.6. Синдром везане кичмене мождине и друге лезије кауде еквине.....	99
6.7. Мониторинг нервних коренова	102
7. Особље и акредитација.....	103
8. Документација	104
9. Преглед препорука	105
10. Закључак.....	106
РЕФЕРЕНЦЕ	108
Апендикс 1. Моторни прагови у свим испитаним мишићима добијени оптималном монтажом са 5, 3 и 2 импулса у низу и ИСИ од 1, 2, 3, 4, 5 и 10 ms.	118
Апендикс 2. <i>p</i> -вредности пре краниотомије.	119
Апендикс 3. <i>p</i> -вредности после затварања дуре матер.....	120
Апендикс 4. Дистрибуција етиологије у можданој групи од 84 пацијента.....	121
Апендикс 5. Дистрибуција етиологије у спиналној групи од 48 пацијента.	121
Апендикс 6. Однос између интензитета струје и интерстимулус интервала (ИСИ) за 2 импулса. ..	122
Апендикс 7. Однос између интензитета струје и интерстимулус интервала (ИСИ) за 3 импулса. ..	123
Апендикс 8. Однос између интензитета струје и интерстимулус интервала (ИСИ) за 5 импулса. ..	124
Апендикс 9. Детаљан опис 12 стварно позитивних налаза у можданој групи.	125
Апендикс 10. Детаљан опис 10 лажно негативних налаза у можданој групи.	126
Апендикс 11. Детаљан опис 5 постоперативних компликација у можданој групи.	127
Апендикс 12. Детаљан опис 4 стварно позитивних налаза у спиналној групи.	128
11. Прилози	129
БИОГРАФИЈА.....	133
БИБЛИОГРАФИЈА.....	134

1. Увод

До данас не постоји стандард у стручним круговима за монтажу електрода за ТЕС или за параметре стимулације. Зато су параметри стимулације различитих аутора ретко упоредиви. Два званична водича дискутују дужину импулса, број импулса и ИСИ за мониторинг МЕР (*Nuwer и сар, 2012; MacDonald и сар., 2013*).

Број импулса у низу и ИСИ у милисекундама, или фреквенца у херцима нису стандардизовани. Додавање импулса смањује праг за МЕР и повећава амплитуду, трајање и полифазију. Каланци и сар. су користили 3 или 4 импулса што је логичан почетак за МЕР лица (*Calancie at al., 1998, 2001*). Пет импулса се такође препоручује за почетак, иако је мање довољно за неке пацијенте, док је за друге потребно више импулса. Неки аутори користе 6-8 импулса за дуге полифазичне МЕР (*Quinones-Hinojosa и сар., 2005a*).

Студије су показале да ИСИ од 4 ms омогућава потпуни опоравак директног (Д) таласа, смањује праг за МЕР и добар је за почетак мониторинга (*Deletis и сар., 2001a, 2001b; Szelenyi и сар., 2007a*). Када се прати само лице и рука почиње се са ИСИ од 1-2 ms да би се одвојио стимулус артефакт од МЕР лица кратке латенце (*Scheufler и сар., 2005*).

Дизајн првог дела студије је процена параметара ТЕС за добијање мишићних МЕР при праговном интензитету ТЕС константне струје са 2, 3 и 5 монофазних импулса и са ИСИ од 1, 2, 3, 4, 5, и 10 ms.

Дизајн другог дела студије је регистрација промене евоцираних потенцијала у реалном времену, пре него што је исход познат; а клинички исход (монопареза, парапареза или парализација) смо бележили пре хирургије, по буђењу из анестезије, 7 дана и 3 месеца после хирургије. Радили смо ИОМ по унапред утврђеном протоколу.

Америчка академија за неурологију (ААН) је објавила први водич за мониторинг кичмене мождине. Америчко друштво за неурофизиолошки мониторинг (АДНМ) је издало први свеобухватни водич за мониторинг МЕР. У водичу за кичмену мождину експертска комисија је изабрала објављене студије релевантне за циљ. Инклузиони критеријум је био 100 пацијената за ортопедске процедуре и 20 пацијената за неурохируршке или кардиоторакалне процедуре. Ми смо укључили 84 пацијента са патологијом мозга и 48

пацијената са спиналном патологијом. Водич за кичмену мождину је рангирао 40 радова у 4 класе према ААН класификацији за рангирање доказа дијагностичких студија. Догађаји парапареза, параплегија или квадриплегија су се десили код 16%–40% пацијената са променама евоцираних потенцијала (стварно позитивни), и није било нежељених догађаја код пацијената без промена евоцираних потенцијала (лажно негативни).

Циљеви ИОМ-а су повећање бриге о пацијенту, избегавање неуролошког дефицита, комплетнија ресекција, процедуре на ризичним пацијентима, и повртна информација о поступцима који могу да оштете нервно ткиво.

Кад неуролошки дефицит постоји пре операције, кроз ИОМ учимо основне елементе функционисања моторног система. Кад се деси акутна повреда моторног система у току операције, ИОМ указује на патофизиологију нежељеног догађаја и превенцију истог у будућности. Знање из студија на приматима и ИОМ подаци пацијената са нормалним неуролошким статусом су извори искуства у интраоперативној неурофизиологији кортикоспиналног пута.

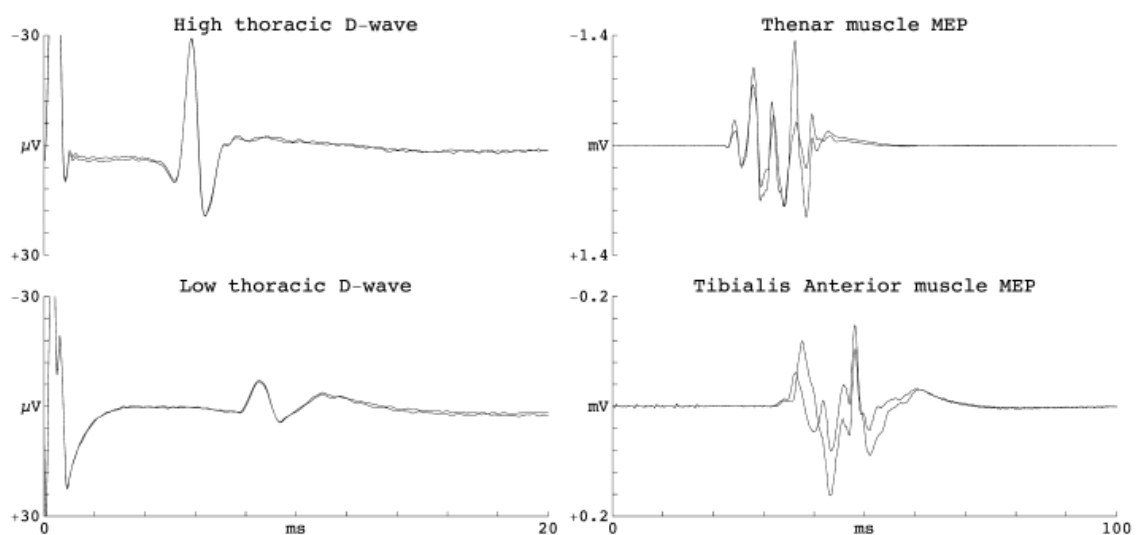
1.1. Историјат МЕР мониторинга

Мониторинг МЕР почиње 1870. године кад су Фрич и Хициг схватили да директна електрична стимулација фронталне коре даје контралатералне покрете код пса (*Fritsch и Hitzig, 2009*). Ферирер (1874) је потом електрички мапирао моторни гирус паса и мајмуна. Виктор Хорзли и Отфрид Форстер су пионери хумане директне кортикалне стимулације (ДКС) у току хирургије на почетку прошлог века. Пенфилд је 1937. године дефинисао моторни хомункулус и сензорни кортекс ДКС-ом и касније увео рутинску интраоперативну ДКС користећи сонду за мапирање коре мозга са пулсом од 50-60 Hz у трајању од неколико секунди, док је пратио одговоре пацијента. Пенфилдова техника је постала стандард за мапирање коре, али најбоље ради са локалном анестезијом и не може се користити за мониторинг. Џаспер (1949) је користио електрокортикографију (*ECOG*) за идентификацију зона епилептичног пражњења површном електродом за регистрацију. Џасперова *ECOG* се и данас користи за третман фармаколошки рефрактарних епилепсија. Неш (1974) је први користио средње и дуге соматосензорне евоциране потенцијале (СЕР) у операционој сали. Технику је отежавало варирање сигнала и осетљивост на анестезију.

Њувер и Довсон (1984) су унапредили поузданост СЕП кратким потенцијалима и ограниченим филтерима 30-600 Hz, стимулацијом глежња и регистрацијом на врату и поглавини.

Следећи корак је било Амасијаново откриће да ДКС са једним импулсом изазива пражњење кортикоспиналног пута који се састоји од директног „Д-таласа“ праћеног групом индиректних „И-таласа“ (Patton и Amassian, 1954). Мертон и Мортон (1980) и Баркер и сар. (1987) су потом описали мишићне МЕП добијене трансранијалном електричном стимулацијом (ТЕС) и трансранијалном магнетном стимулацијом (ТМС), али ниједна техника није радила под дејством анестезије.

Неколико група је развило ТЕС Д-талас мониторинг (сл. 1) (Boyd и сар., 1986; Burke и сар., 1992; Deletis, 1993).



Слика 1. Снимци Д-таласа са једним импулсом и МЕП са низом импулса у току хирургије интрамедуларних тумора кичмене мождине са анестезијом пропофол/ремифентанил. Криве показују стабилност Д-таласа и варијабилност МЕП у само два мерења. ТЕС је спроведена С1-С2 спиралним електродама, 5 импулса у низу, ИСИ 4 ms, ширина импулса 0.5 ms, интензитет 100 mA. Д-таласи су регистровани епидуралном електродом каудално од тумора, мишићни МЕП субдермалним иглама. Преузето уз дозволу издавача Elsevier Ltd.; MacDonald и сар., 2013. ©2013.

Техника је обезбедила мониторинг кортикоспиналног пута, али је захтевала инвазивну регистрациону электроду и искључивала периферне моторне неуроне (ПМН).

Онда су Танигучи и сар. (1993) открили да ДКС са кратким низом импулса изазива мишићне МЕР под дејством анестезије (сл. 1), и тако омогућава мапирање коре и мониторинг у току хирургије мозга. Коначно, три групе аутора су показале да мишићни МЕР добијени ТЕС-ом са низом импулса могу да се користе у различитим индикацијама (Jones и сар., 1996; Pechstein и сар., 1996; Rodi и сар., 1996).

Безбедност је ограничила употребу ТЕС до FDA одобрења ТЕС стимулатора 2002. године кад је Мекдоналд (2002) доказао довољну клиничку безбедност. Од тада расте практична и употреба у истраживачке сврхе (MacDonald, 2002).

1.2. Водичи за ИОМ

Претходни ревијални чланци су дали препоруке (Deletis, 1993, 2002; Burke и Hicks, 1998; MacDonald, 2006; Burke, 2008; Deletis и Sala, 2008). Америчко друштво за клиничку неурофизиологију је издало важан водич за мониторинг кичмене мождине који укључује МЕР, али са фокусом на предвиђање дефицита више него на методологију (Nuwer и сар., 2012). АДНМ је објавило први обиман водич за интраоперативни мониторинг МЕР (MacDonald и сар., 2013).

У водичу за кичмену мождину група стручњака је изабрала релевантне објављене радове. Укључујући критеријум за анализу је био 100 пацијената за ортопедске процедуре и 20 пацијената за неурохирургију и кардиоторакалну хирургију. Ми представљамо ретроспективну студију са 84 узастопна пацијента са патологијом мозга и 48 пацијената са патологијом кичмене мождине који су оперисани од 2008. до 2013. године.

ИОМ је рађен по унапред утврђеном протоколу. ИОМ промене су идентификоване у реалном времену пре него што је исход био познат. Клинички исход од интереса (монопареза, парапареза и параплегија) је јасно описан пре хирургије, по буђењу из анестезије, 7 дана и 3 месеца после хирургије.

Водич за кичмену мождину је рангирао 40 радова користећи шему доказа за рангирање дијагностичких студија ААН (класа I-класа IV). Парапареза, параплегија или квадриплегија су описане у 16% до 40% пацијената са променама ТЕС МЕР и соматосензорних евоцираних потенцијала (СЕП), али се нежељени исходи нису десили код пацијената без промена евоцираних потенцијала.

АДНМ је дало следеће препоруке на основу доступних доказа и мишљења експерата:

- (1) Квалификовано особље треба да спроводи и интерпретира МЕП .
- (2) Методе су довољно безбедне ако се користе према упутству.
- (3) МЕП су потврђена пракса за кортикално и субкортикално мапирање структура у мозгу, možданом стаблу, кичменој мождини или фацијалног нерва који су у ризику током хирургије.
- (4) Интравенска анестезија са пропофолом и опиоидним аналгетцима је оптимална за МЕП.
- (5) Ограничења и системске факторе треба узети у обзир приликом интерпретације МЕП .
- (6) Упозоравајући критеријуми за Д-талас је пад амплитуде >50% за интрамедуларне туморе кичмене мождине (ако је искључен системски фактор) и >30–40% за хирургију у перироландичкој регији.
- (7) Упозоравајући критеријуми за МЕП зависе од врсте хирургије и базирани су на погоршању које јасно превазилази варијабилност, ако је искључен системски фактор (анестезија, неуромишићна блокада, артеријски притисак, електролитни дисбаланс, хипоксемија, хиперкапнија, хипокапнија, анемија). Нестанак је увек главни критеријум. Значајно смањење амплитуде, акутно повећање прага и упрошћавање морфологије могу да буду додатни мањи или средњи критеријуми за мониторинг кичмене мождине. Главни критеријуми за супратенторијалну хирургију, možдано стабло или фацијални нерв је смањење амплитуде >50% ако су претходни одговори били стабилни.

1.3. Клиничка основа за мониторинг МЕП

Мониторинг СЕП-а се користио у прошлости да смањи ризик од повреде моторног система. Овакав приступ се базира на близини сензитивног и моторног пута и веровању да би главна патофизиологија која захвата моторне путеве такође пореметила сензитивне путеве и тако узроковала поремећај СЕП-а који би довео до интервенције у реверзибилном стадијуму. Овај приступ има смисла обзиром да је мониторинг СЕП-а преполовио ризик од параплегије у хирургији сколиозе (Nuwer и сар. 1995). СЕП и МЕП спроводе различити неуронски путеви у различитим васкуларним територијама. Зато мониторинг оба модалитета даје комплетнију процену функције кичме. Ипак су се случајеви моторне лезије без СЕП упозорења као и погоршања СЕП-а без моторне лезије

нагомилавали (Nuwer и сар. 1995). Ово је било неизбежно јер два система имају различиту анатомију и васкуларизацију тако да мање лезије могу да оштете само један систем. Зато се мониторинг МЕР користи за директно тестирање моторног система током хирургије. Технички фактори и анестетици могу да онемогуће СЕР или МЕР, тако да само један модалитет остаје као аларм повреде.

Неурофизиолошка стручност, сарадња анестезије и жеља хирурга да користи мониторинг чине клиничку базу за успешан мониторинг МЕР.

2. Анатомске и физиолошке основе моторних евоцираних потенцијала (МЕР)

2.1. Анатомске основе МЕР-а

Моторни систем почиње и контролише активност у скелетним мишићима. Функција моторног система је контрола стајања и кретања. Компоненте овог система су моторна кора мозга и друга поља фронталног режња; церебелум и базалне ганглије; силазни путеви који пролазе кроз капсулу интерну, краци малог мозга и пирамиде медуле; делови кичмене мождине, укључујући предње рогове; еферентна влакна у периферним и кранијалним нервима; и мишићи – главни ефекторни орган моторног система. Моторни пут има три главне компоненте: кортикоспинални пут од коре до кичмене мождине, моторне путеве можданог стабла до кичмене мождине, и периферни моторни неурон од предњих рогова кичмене мождине (и моторних једара у можданом стаблу) до мишића. Примарна аферентна влакна из екстремитета и супраспиналне структуре утичу на активност моторног неурона директно или преко интернеурона. Кортикоспинални пут контролише fine покрете дисталних делова екстремитета, посебно прстију. Силазни путеви из можданог стабла контролишу стајање и рефлексе. Активност ових путева је регулисана неуронским круговима у базалним ганглијама и малом мозгу. Базалне ганглије покрећу специфичне моторне програме. Мали мозак контролише извођење моторних радњи и моторно учење. Моторна кора има пројекције до базалних ганглија и малог мозга, а везе у супротном смеру иду преко моторних једара таламуса.

2.1.1. Моторна кора мозга

Примарна моторна кора је прецентрални гирус који садржи кортикомоторне неуроне; они су основа вољног покрета и њихова повреда доводи до трајне слабости.

Примарна моторна кора има најнижи праг за изазивање једноставних покрета електричном стимулацијом. Моторни хомункулус је соматотопска мапа тела човека са моторним неуронима за језик и лице у Силвијевој фисури, неуронима за руку и шаку у латералном, а за ногу и стопало у медијалном делу прецентралног гируса. Волумен моторног гируса који инервише дистални део удова, језика и доњих мишића лица је већи него за мање прецизне мишиће. То је један од разлога зашто се користе дистални мишићи екстремитета за регистрацију МЕР. Брокина зона је вентрално од кортикалне презентације лица.

Премоторна, суплементарна моторна, префронтална кора и предње цингулатно моторно поље учествују у организацији и иницијацији покрета. Електрична стимулација ових региона може да узрокује позитивне или негативне моторне феномене, а дискретне лезије могу да узрокују моторне поремећаје (нпр. пролазни мутизам и моторни неглект са оштећењем суплементарне моторне ареје), али не и трајну слабост.

2.1.2. Кортикоспинални пут

Две трећине кортикоспиналног пута потиче из прецентралног гируса (Бродманово поље 4), једна трећина из постцентралног гируса – предњег паријеталног режња, који вероватно регулише сензорне последице вољног покрета. Пирамидни тракт је једина директна силазна веза између мождане коре и кичмене мождине и важан је за спретни вољни покрет. Само 2-3% аксона пирамидног тракта потиче из циновских Бецових ћелија, остали из мањих пирамидних ћелија. 40% аксона није мијелинизовано. Брзина спровођења аксона зависи од величине и мијелинизације и зато се знатно разликују у оквиру пирамидног тракта. Електрофизиолошки се региструју најбржи неурони који дају синхронизоване одговоре највећих амплитуда. Чисте лезије кортикоспиналног пута узрокују парезу или парализу дисталних мишића, поремећај вољних, финих, вештих покрета и позитивни знак Бабинског.

Кортикоспинални аксони силазе до короне радијате из примарне моторне и фронтпаријаталне коре. Спајају се у капсули интерни, која такође има соматотопску организацију: глава напред, рука, труп и ноге позади.

На прелазу у средњи мозак пирамидни тракт и кортикопонтинска влакна формирају церебрални педункул. Пирамидни тракт се наставља до базе понса, пирамиде медуле (отуд назив пирамидни тракт) и кичмене мождине.

Многи аксони пирамидног тракта се завршавају на интернеуронима чији импулси досежу периферни моторни неурон (ПМН) преко интермедијарних синапси, али 2 % се директно спаја са ПМН, посебно они за дисталне мишиће што је други разлог за регистрацију МЕР у дисталним мишићима екстремитета. Неурони пирамидног пута активирају флексоре и инхибишу екстензоре. Неурони из паријеталног режња се завршавају у једрима дорзалних колумни где регулишу сензорне информације.

Директна влакна су углавном дебели мијелинизирани аксони из примарне моторне коре. Нормално 75–90% кортикоспиналних влакана прелази средњу линију на пирамидној декузацији и силази као латерални кортикоспинални пут. Неукрштена влакна формирају вентрални кортикоспинални пут. Латерални кортикоспинални пут је важнији за МЕР јер контролише углавном дисталне мишиће екстремитета и пролази целу кичмену мождину, док вентрални кортикоспинални пут контролише углавном аксијалне мишиће и завршава се у торакалном делу.

Прагови за МЕР су нижи и веће амплитуде контралатерално од стране стимулације због пирамидне декузације. Ипак, то не важи за „парализу хоризонталног погледа и прогресивну сколиозу” где су кортикоспинална и сензитивна влакна дорзалних колумни конгенитално неукрштена. (*MacDonald и сар., 2003, 2007; Vulliamoz и сар., 2005*).

Кортикоспинални тракт је комплекснији од класичне слике централног моторног неурона (ЦМН) који полази из прецентралног гируса и завршава се у контралатералном ПМН у предњем рогу кичмене мождине. Њега чине полисинаптичке и моносинаптичке, инхибиторне и ексцитаторне конекције, ипсилатералне и контралатералне пројекције. Поред тога, бројни путеви у можданом стаблу и кичменој мождини (вестибулоспинални, ретикулоспинални, тегментоспинални, руброспинални, тектоспинални), који пролазе

близу пирамидног тракта, могу бити активирани током операције. Све то треба имати у виду током интерпретације резултата интраоперативне стимулације и регистрације.

2.1.3. Кортикобулбарни пут

Кортикобулбарни пут је директна силазна веза између коре и моторних једара možданог стабла и основа је за вољне покрете кранијалних мишића. Његови неурони силазе заједно са кортикоспиналним влакнима пре одвајања за možдано стабло. Многи неурони кортикобулбарног пута се завршавају на интернеуронима, али неки праве директне конекције, посебно ка доњим мишићима лица и језика. Како су пројекције до многих моторних једара билатералне, унилатерална кортикална стимулација тежи да произведе обостране покрете, док унилатерална лезија узрокује благу слабост. Ипак пројекције до моторних једара доњих мишића лица и језика су углавном контралатералне, тако да унилатерална кортикална стимулација производи контралатерални покрет и унилатералне лезије узрокују контралатералну слабост ових мишића.

2.1.4. Индиректни моторни путеви

Постоје такође и индиректни моторни путеви који се састоје од веза кора- možдано стабло-кичмена možдина. Њихови аксони силазе заједно са кортикоспиналним влакнима до спајања са možданим стаблом. Одатле руброспинални, вестибулоспинални, ретикулоспинални и тектоспинални путеви иду према вентралној и латералној белој маси кичмене možдине. Већи део њихових аксона се завршава на интернеуронима, док мали део прави директне везе са ПМН (*Rekling и сар., 2000*).

Индиректни моторни путеви служе за аксијалну мускулатуру, интеграцију покрета тело-екстремитети, положај и тонус мишића, усправно седење или стајање. Вероватно не учествују директно у МЕР, али могу да утичу на мишићне МЕР путем синаптичке фацитације (*Rekling и сар., 2000; Amassian, 2002; MacDonald, 2006*).

2.1.5. Систем централног моторног неурона

Кортикоспинални и индиректни путеви заједно чине систем централног моторног неурона (ЦМН). Патологија углавном захвата оба пута, и зато лезије ЦМН типично узрокују комбинацију кортикоспиналног дефицита са слабошћу антигравитационе мускулатуре, спастицитетом, и хиперрефлексијом, што је последица оштећења индиректних путева. Спастицитет и хиперрефлексија су резултат престанка инхибиције ретукулоспиналних интернеурона. Синдром ЦМН обухвата дисталну слабост, губитак кутаних рефлекса, позитивни знак Бабинског, појачани мишићни тонус и хиперрефлексију.

2.1.6. Проприоспинални систем

Проприоспинални систем је мрежа спиналних интернеурона спојених са аксонима беле масе. Проприоспинални неурони добијају аферентне импулсе од ЦМН, и других сензорних система, а пројектују се ка ПМН и учествују у полисинаптичким рефлексима и стварању централног моторног обрасца. Проприоспинални неуронски систем може да утиче на мишићне МЕР преко синаптичке фацитације (*Amassian, 2002; Deletis, 2002; MacDonald, 2006*).

2.1.7. Неуромодулаторни путеви

Неуромодулаторни путеви се пројектују дифузно до ПМН и снажно утичу на њихову ексцитацију (*Rekling и сар., 2000; Heckman и сар., 2009*). Нагли престанак неуромодулације може да учествује у иницијалној флацидној арефлексији код акутних повреда кичмене мождине, а неуромодулаторна денервациона хиперсензитивност која следи може да учествује у дуготрајном спазму. (*Rekling и сар., 2000; Heckman и сар., 2009*). Неуромодулаторни путеви и рецептори могу да утичу на МЕР фацитацијом или инхибицијом ексцитабилности ПМН.

Церебеларни путеви и путеви базалних ганглија контролишу и модификују моторну активност. Мали мозак и базалне ганглије примају информације из моторне и сензорне коре и повратно шаљу информације назад у мождану кору преко различитих једара таламуса.

Базалне ганглије су задужене за селективну активацију и инхибицију специфичних моторних програма неопходних за аутоматске радње и постуралну адаптацију. Мали мозак је укључен у контролу извршења моторних радњи као што су: одржавање равнотеже и усправног става, планирање и извршење координисаних покрета екстремитета, подешавање моторног учинка, као и учење нових моторних задатака. Поремећај неуромодулаторних путева доводи до поремећаја постуралности и координације са тремором и другим невољним покретима, али не до слабости.

2.1.8. Систем периферног моторног неурона

Систем ПМН се састоји од моторних неурона кичмене мождине и можданог стабла (или алфа моторних неурона) и њихових периферних аксона. Клинички знаци лезије ПМН су слабост, атрофија, хипорефлексија и губитак тонуса.

Периферни моторни неурони интегришу ЦМН, проприоспиналне, сензорне и неуромодулаторне синапсе. Сваки ПМН има један аксон који се дели у многе терминалне гранчице, и свака формира ексцитаторну синапсу са једним мишићним влакном.

Моторна јединица се састоји од једног алфа моторног неурона и свих њиме инервисаних мишићних влакана. Број мишићних влакана у моторној јединици варира од неколико, у прецизно контролисаним мишићима (нпр. екстраокуларни мишићи), до више од хиљаду у мање прецизно контролисаним мишићима (нпр. квадрицепс). Сваки мишић садржи 50 до 2000 моторних јединица које прекривају регионе пречника 5 до 11 мм (*Leppanen, 2005*).

Моторни аксони се групишу у кранијалне моторне нерве или предње кичмене коренове. Кранијални нерви прелазе субарахноидални простор и излазе кроз отворе на бази лобање. Предњи кичмени коренови се сједињују са сензитивним задњим кореновима у мешовити корен који пролази субархноидални простор и излази кроз интервертебралне форамене. Вратни и грудни коренови имају приближно хоризонтални ток до форамена. Пошто се кичмена мождина завршава на нивоу L1-L2, лумбосакрални коренови се спуштају у кичмени канал као кауда еквина пре него што стигну до форамена.

Нервни коренови који инервишу мишиће екстремитета се групишу у брахијалном и лумбосакралном плексусу који се гранају у периферне нерве. Тако мишићи добијају

доминантнији радикуларни удео из једног или два корена и мањи удео из других коренова; радикуларно преклапање може да буде израженије од миотомских поља. (*Schirmer* и сар., 2011; *MacDonald* и сар., 2012).

2.1.9. Неуромишићна спојница

Неуромишићна спојница је моносинаптичка ексцитаторна синапса између терминалне границе ПМН и њеног мишићног влакна.

Нормално сваки акциони потенцијал моторног аксона даје акциони потенцијал мишићног влакна и контракцију. Перисинаптички инхибитори или болести неуромишићне спојнице могу да поремете трансмисију.

2.1.10. Мишић

Скелетни мишић се састоји од много спојених мишићних влакана. Трбух мишића се сужава у фиброзну тетиву спојену за кост која прелази преко зглоба тако да контракција изазива покрет. Контракција једног мишићног влакна не даје видљиви трзај или покрет. Контракција једне моторне јединице може да изазове видљиви фокални трзај трбуха мишића, али без удруженог покрета. Покрет обично захтева активацију неколико моторних јединица, а брже паљење и регрутација више или већих моторних јединица повећава снагу контракције.

2.1.11. Васкуларизација мозга

Крв улази у мозак преко два артеријска система који комуницирају преко Вилисовог шестоугла: каротидне артерије и вертебро-базиларни систем. Унутрашња каротидна артерија даје предњу и средњу мождану артерију. Средња мождана артерија снабдева латералну мождану кору и њене аксоне у латералној корони радијати; исхемија узрокује парализу контралатералне доње половине лица и руке по типу ЦМН. Пенетрантне лентиклостријатне артерије (средња мождана артерија) и предња хориоидна артерија

(унутрашња каротидна артерија) снабдевају капсулу интерну и базалне ганглије; исхемија узрокује контралатералну хемиплегију по типу ЦМН.

Предње моздане артерије комуницирају преко предње комуникантне артерије. Предња моздана артерија снабдева парасагиталну моздану кору и њене аксоне у мезијалној корони радијати; исхемија узрокује парализу контралатералне ноге по типу ЦМН.

Вертебралне артерије су гране десне и леве артерије субклавије. Улазе у лобању кроз форамен магнум, пењу се вентролатералном страном продужене моздине и формирају базиларну артерију у висини доње ивице понса. У висини мезенцефалона, базиларна артерија даје десну и леву задњу моздану артерију. Задња моздана артерија снабдева крвљу цео окципитални режањ и доњи и медијални део темпоралног режња. Пенетрантне гране задње моздане артерије снабдевају таламус.

Гране вертебралне и базиларне артерије васкуларизују моздано стабло. Унилатерална исхемија може да узрокује контралатералну хемиплегију по типу ЦМН и ипсилатералну парализу кранијалних мишића по типу ПМН. Билатерална исхемија може да узрокује квадриплегију по типу ЦМН и билатералну парализу кранијалних мишића по типу ПМН.

Постоји сумња да ТЕС МЕР мониторинг не би могао да региструје исхемију (или другу патологију) у овим територијама ако би дубока пенетрирајућа струја генерисала МЕР активирањем незахваћених кортикоспиналних аксона у капсули интерни или мозданом стаблу (*Szelényi и сар., 2005, 2006; MacDonald, 2006*). Зато се за хирургију са ризиком од моздане исхемије или друге патологије препоручује интензитет близу прага и монтажа за стимулацију типа C1/2 или C3–Cz и C4–Cz која ограничава пенетрацију. ДКС може да повећа могућност детекције кортикалних поремећаја (*Szelényi и сар., 2005, 2006, 2010*).

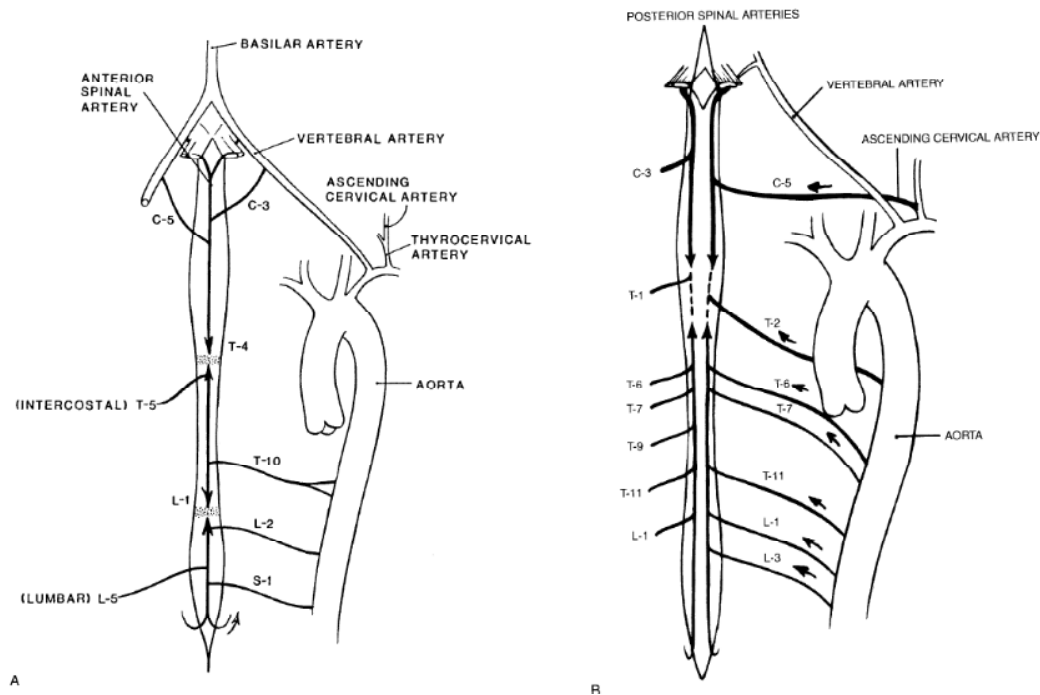
2.1.12. Васкуларизација кичмене моздине

Кичмена моздина је васкуларизована једном предњом и са две задње спиналне артерије. Предња спинална артерија пролази кроз предњу пукотину и снабдева крвљу предње рокове, зону интермедију, базу задњих рогова као и предње и бочне снопове беле масе укључујући кортикоспиналне путеве (Сл. 2). Она добија основне колатералне притоке из артерија врата, шест до осам радикуларних артерија из аорте и илијачних артерија. Због

неуједначеног снабдевања крвљу, кичмена možдина је најосетљивија на исхемију у средњем торакалном и горњем лумбалном нивоу, као што је приказано на сл. 2.

Две задње спиналне артерије силазе низ дорзолатералну кичмену možдину, имају сличне колатералне притоке и васкуларизују задње снопове беле масе и задње роге сиве масе.

Циркумферентни спинални артеријски плексус васкуларизује осталу белу масу.



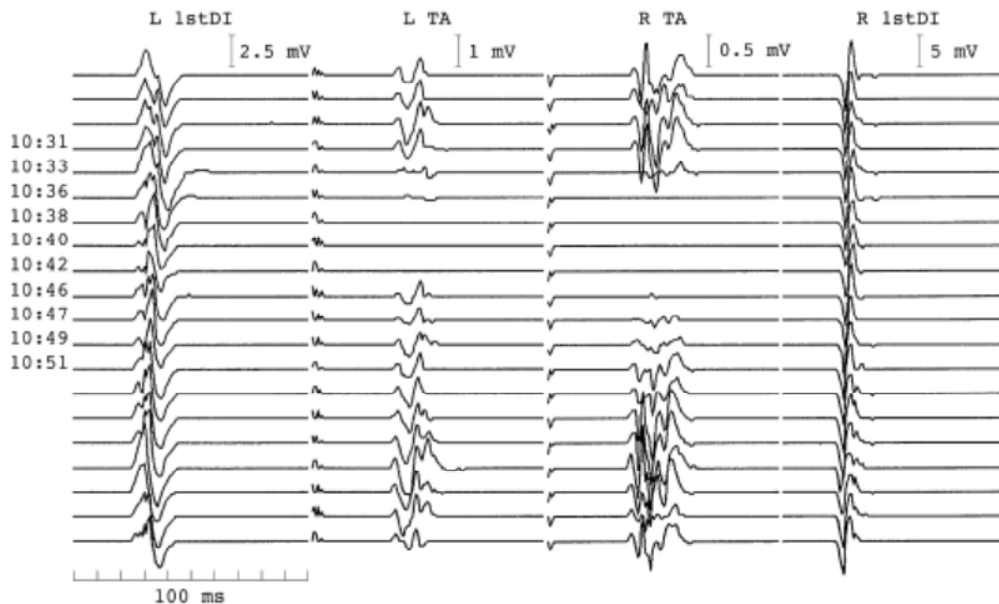
Слика 2. А: Предња спинална артерија. Радикуларне артерије имају различиту локацију, овде су нацртане на C3, C5, T5, T10, L2 и S1. Осенчене зоне на T4 и L1 означавају маргинално снабдевање крвљу. В: Задње спиналне артерије васкуларизују задњу страну кичмене možдине. Оне примају крв из радикуларних артерија на више нивоа. Преузето уз дозволу издавача Elsevier Ltd.; Nuwer (Ed) 2008. ©2008.

Проток крви кроз кичмену možдину је расподељен према метаболичким потребама (MacDonald and Dong, 2008). Проток у миру је четири пута већи у сивој него у белој маси јер неурони имају бржи метаболизам него аксони. Слабинско и вратно проширење имају 40% бржи проток од грудног дела који садржи мање сиве масе.

Ауторегулација стабилизује перфузију при различитим вредностима крвног притиска и повећава проток са активношћу неурона кичмене možдине.

Исхемија и инфаркт кичмене мождине су мултисегментни процеси који најчешће захватају лумбосакралну и доњу грудну кичмену мождину, потом вратне сегменте; изолована грудна исхемија је ретка (MacDonald и Dong, 2008).

У складу с метаболизмом, исхемија почиње и може да остане ограничена на сиву масу, нарочито предњих рогова. Тако захваћени сегменти брзо показују погоршање МЕР (Сл. 3).



Слика 3. Акутна исхемија лумбосакралне кичмене мождине током хирургије анеуризме торакоабдоминалне аорте, у пропифол/ремифентанил анестезији. Нагло погоршање МЕР ноге је уследило после унакрсног клемовања аорте у 10:32. Нога се опрвила у 10:42 кад је скинута клема. Није било моторног дефицита. Преузето уз дозволу издавача Elsevier Ltd.; MacDonald и сар., 2013. ©2013.

Бела маса може да буде незахваћена или оштећена зависно од дужине и тежине ноксе.

Тако потенцијали које преноси бела маса (Д талас, СЕР) и мишићни МЕР добијени у сегментима испод исхемије могу да буду неизмењени или измењени са закашњењем (Lips и сар., 2002; MacDonald и Dong, 2008).

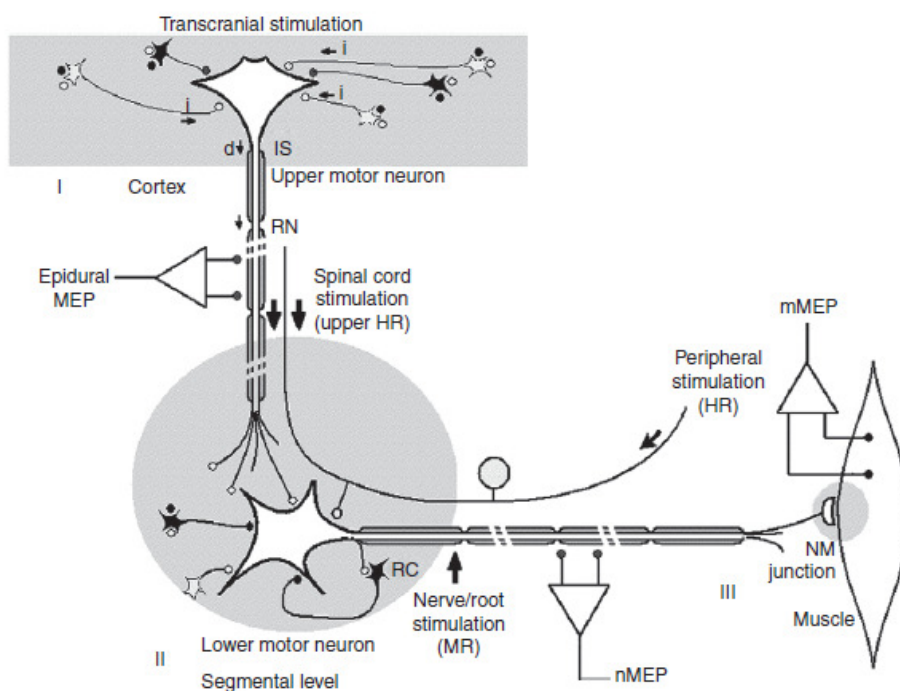
На пример, исхемија ограничена на грудну кичмену мождину не мора да утиче на МЕР ногу или може са закашњењем. Ово је битно код хирургије грудне кичме јер би нагли нестанак МЕР ногу указивао на компресију која може брзо да блокира провођење дугих путева (MacDonald и сар., 2007).

2.2. Физиолошке основе моторног евоцираног потенцијала (МЕП)

Упростићен преглед неуронских кругова укључених у моторни евоцирани потенцијал је приказан на слици 4. Осенчена поља представљају:

1. *Кортикални ниво.* ЦМН прима синаптичке конекције из фацитирајућих (белих) и инхибирајућих (црних) неурона. ТЕС деполаризује аксоне у кортикалном слоју и означава место настанка акционих потенцијала у хоризонталним аксонима интернеурона који се преносе до ЦМН. Индиректни (И) таласи кортикоспиналног пута се добијају епидуралном регистрацијом. Директни (Д) таласи настају у иницијалном сегменту моторног неурона, његовим рекурентним везама или на Ранвијеровим чворовима. d и i стрелице означавају оптимални смер електричног поља за аксоналну деполаризацију.
2. *Сегментни ниво.* ПМН (α моторни неурон) прима моносинаптичке конекције из фацитирајућих и инхибирајућих интернеурона типа Реншоова ћелија (RC). Моторни одговори се спроводе индиректним путевима типа рубро-спинални, текто-спинални, вестибуло-спинални и церебело-спинални путеви у латералном и предњем делу кичмене мождине. Код ТЕС моторни потенцијали се једносмерно спроводе до α моторног неурона. Зато ТЕС МЕП може да се користи само за мониторинг предњег и латералног дела кичмене мождине. Ова селективност не важи за спиналну стимулацију јер су сензитивни путеви дорзалних колумни такође стимулирани. Антидромно провођење акционих потенцијала до α моторног неурона даје мишићни МЕП (mMEP). Моносинаптички горњи X-рефлекс (HR) се не користи за мониторинг кичмене мождине јер може да превиди оштећење предње кичмене мождине.
3. *Неуромишићни ниво.* Акциони потенцијали из аксона моторних неурона се преносе до мишићних влакана преко неуромишићне спојнице. Акциони потенцијали могу да настану у моторном неурону стимулацијом периферних нерава. Стимулација коренова или нерава се користи за мапирање од кранијалних нерава до конуса и кауде еквине и за идентификацију грана цервикалног, лумбалног и сакралног плексуса. Евоцирани потенцијали се региструју на периферним нервима (nMEP) или

мишићима (mMEP). Мишићни одговор који је директни резултат нервне стимулације је М-одговор (MR). М-одговори могу да буду нежељено дејство ТЕС периферних аксона. Ови одговори орбикуларис ориса су краћи за 5-7 ms од мултипулног ТЕС одговора и добијају се једним импулсом (Dong и сар. 2005).

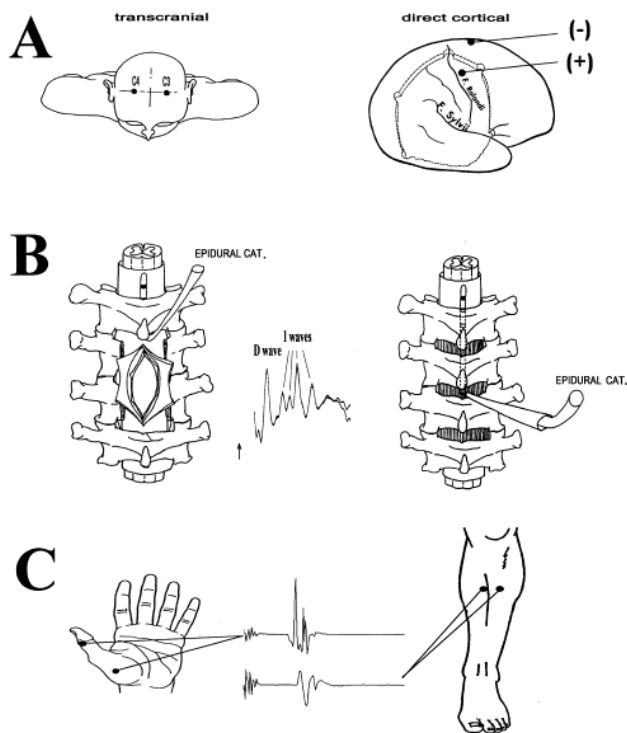


Слика 4. Шематски приказ основних неурофизиолошких кругова укључених у моторне одговоре. Преузето уз дозволу издавача Elsevier Ltd.; Nuwer (Ed) 2008. ©2008.

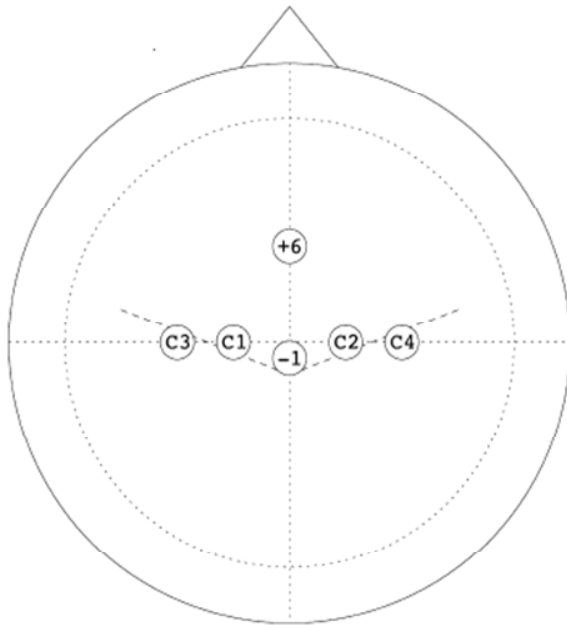
2.2.1. Стимулација мозга

Импулси електричне струје на поглавини могу да превазиђу препреку отпора кости и меких ткива и стимулишу мозак. Слика 5 је шематски приказ методологије интраоперативне регистрације МЕП на кичменој мождини или мишићима екстремитета, са једним или низом импулса, примењених транскранијално или директно на приказану мождану кору. Један импулс се користи за добијање Д и И-таласа, а низ импулса за добијање мишићних МЕП. Позиција електрода за ТЕС на скалпу је приказана на слици 6. Монтажа се базира на интернационалном 10-10 ЕЕГ систему. Препоручује се цео сет стимулишућих електрода за ТЕС јер не може да се претпостави која монтажа даје боље

МЕР без померања пацијента. Један импулс за Д-талас не изазива померање пацијента. За ТЕС користимо електроде налик вадичепу („*cork screw*“) јер се постављају сигурно и имају импеданцу испод 1 k Ω . Не препоручујемо ЕЕГ електроде које се фиксирају пастом јер су непрактичне и дуже се постављају. Изузетак су деца са отвореном фонтанелом где „*cork screw*“ електроде могу да пробуше фонтанелу.

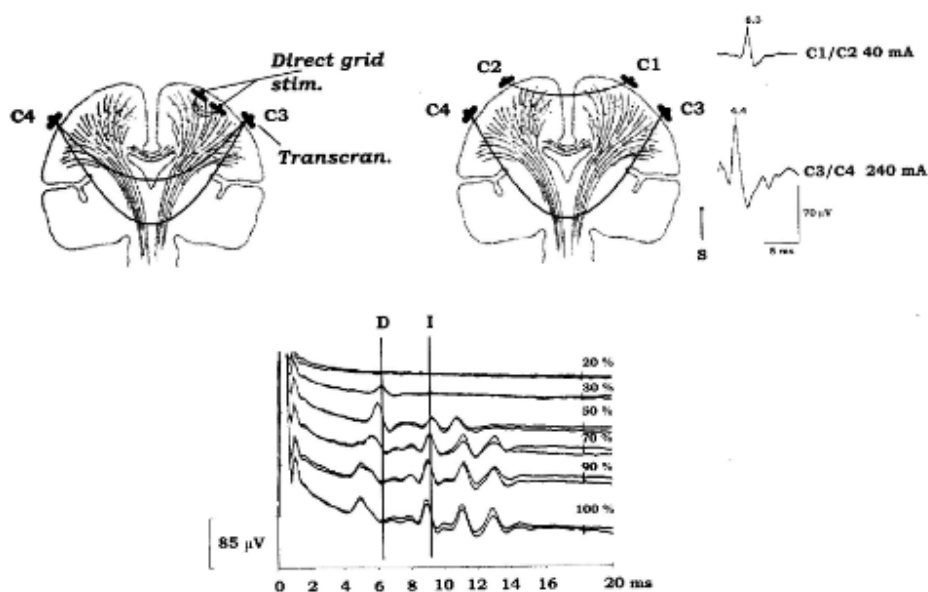


Слика 5. (А) Позиција електрода за транскранијалну и директну кортикалну стимулацију. (В) Шематски приказ постављања епидуралног катетера - епидурална електрода након ламинектомије (лево), или перкутано (десно). У средини типичан снимак Д и И-таласа. (С) Снимак мишићних МЕР тенара и тибалис anteriора. Преузето из *Deletis 2001b*.



Слика 6. Позиција електрода за ТЕС на поглавини. Најчешће се користи Монтажа C1/C2.

Дубина на којој електрична струја активира кортикоспинални пут зависи од више фактора: врсте стимулације (ТЕС или ДКС), јачине струје и позиције стимулишућих електрода. Врло јака транскранијална струја продире у мозак до možданог стабла (*Rothwel* и сар., 1994). То није случај после ДКС јер се користи јачина струје до 25 mA. Слика 7 приказује различите начине стимулације кортикоспиналног пута на различитим дубинама мозга.



Слика 7. Горе лево: При јакој ТЕС струја продире дубоко у мозак и активира оба кортикоспинална пута. ДКС гريد електродама активира само један пут и само групу неурона из одређене зоне кортекса. Горе десно: Разлике у амплитуди и латенци Д-таласа регистрованог епидурално на торакалној кичменој мождини током хирургије тумора кичмене мождине. 1.9 ms је разлика између слабије струје и монтаже C1/C2 и јаче струје и монтаже C3/C4. Амплитуда Д-таласа је већа кад је више аксона кортикоспиналног пута регрутовано и струја продире дубоко у мозак. Доле: Д и И-таласи регистровани после једног импулса ТЕС (Cz анода/ 6 cm катода) код пацијента са идиопатском сколиозом, 14 година. Са повећањем интензитета стимулације, струја активира кортикоспинални пут дубље у мозгу и скраћује се латенца Д-таласа. Са повећањем интензитета, изазива се више И-таласа (100% одговара 750 V стимулатора). Преузето уз дозволу издавача Elsevier Ltd.; Newer (Ed) 2008. ©2008.

Стимулација мозга такође активира неколико неуронских система, али ефикасније бира кортикоспиналне и кортикубулбарне путеве који јединствено спроводе акционе потенцијале до ПМН без међу-синапси. Дебели мијелинизовани аксони из примарне моторне коре су вероватно главна влакна у основи МЕП јер (1) њихове релативно синхронизоване велике брзине провођења омогућавају снимање Д и И-таласа, и (2) они директно побуђују ПМН (Amassian, 2002; Deletis, 2002; MacDonald, 2006). Зато се стимулација мозга препоручује за МЕП мониторинг. ТЕС је практичнија и ефикаснија за ИОМ него ТМС зато што се монтаже једноставније фиксирају и директније побуђује кортикоспиналне аксоне.

У супратенторијалној хирургији ДКС стрип електродом често мења ТЕС. Прецизно постављање електроде је важно јер ова метода има соматотопску селективност. Стрип

електрода може адекватно да се постави после сензорног мапирања Роландовог сулкуса „*phase reversal*” техником и моторног мапирања испред сулкуса најнижим прагом стимулације. Ово се односи на МЕР контралатералних мишића лица, руке и ноге. Као код ТЕС користи се низ од 4 до 7 анодних монофазних импулса високе фреквенције, ширина импулса 50 – 500 μ s, ИСИ 2-4 ms, јачина струје 5-25 mA. Катода је С3 или С4. Сензитивност и специфичност је преко 95% (Cedzich и сар. 1996; Kombos и сар. 2000). Моторни одговор се добија у ограниченом броју мишића што смањује померање пацијента. Могућ је континуирани мониторинг са фреквенцом од 2 Hz.

Јамамото и сар. су користили кортикалну и субкортикалну стимулацију једним импулсом од 2 Hz и регистровали Д-таласе епидурално у цервикалном региону (Yamamoto и сар., 2006). Кортикална стимулација је пратила стање кортикоспиналног тракта преко амплитуде Д-таласа (број активираних аксона је директно пропорционалан амплитуди Д-таласа). Субкортикалном стимулацијом је мапирана раздаљина места стимулације од кортикоспиналног пута и закључено је да 1 mA стимулације одговара једном милиметру раздаљине. Овај резултат је против обрнутог квадратног закона, где дуплирање раздаљине увећава фактор четири, не два пута. Обрнути квадратни закон је примењив само у случају хомогене и изотропно проводљиве средине, што није случај у биолошким системима. У ствари, ширење струје кроз ткиво са слично усмереним аксонима, већином мијелинизованим, са разбацаном екстрацелуларном течношћу, глијалним ћелијама и можда неопластичним ткивом, је неиспитано подручје. Не постоји математички модел који може да послужи као водич клиничком неурофизиологу. Даља експериментална испитивања односа између параметара и типа стимулације, типа и дубине анестезије, и растојања између стимулатора и кортикоспиналног пута су неопходна за решење овог проблема. У овом тренутку предлажемо одржавање константне дубине анестезије уз вредност биспектралног индекса (BIS) између 50 и 70, или мониторинг Н-рефлекса као мере ексцитабилности кичмене мождине; фреквентну стимулацију биполарном сондом током субкортикалне дисекције близу моторних путева; и прекид дисекције кад стимулација конзистентно даје моторне одговоре.

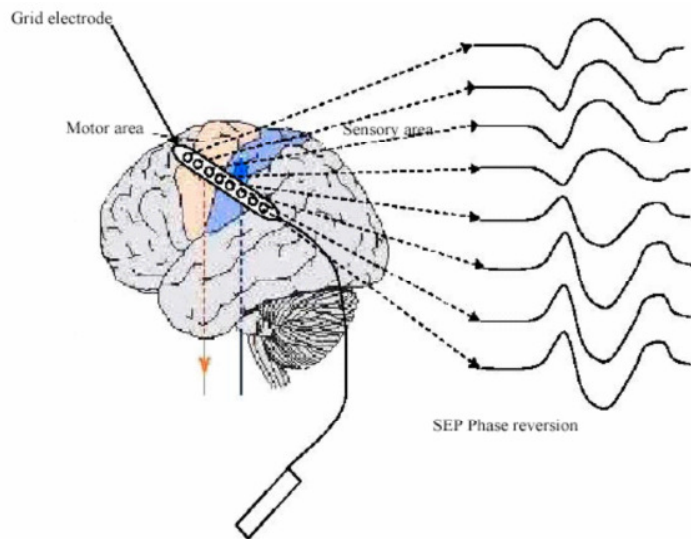
Елоквентна кора се односи на делове мождане коре чије уклањање доводи до озбиљних неуролошких дефицита. Хирургија у или близу елоквентног кортекса захтева познавање

анатомске локализације елоквентних функција (мапирање мозга) пре ресекције. Златни стандард за мапирање мозга је ДКС и „*Phase Reversal*” СЕП.

ДКС процењује да ли електрична стимулација малог региона мождане површине даје покрет или престанак говора („*speech arrest*”). Познати су широки региони мозга одговорни за специфичне мождане функције (нпр. говор у пери-Силвијевом региону доминантне хемисфере). Код сваког пацијента је та функција специфичније локализована и јасно ограничена у ширем анатомском региону (Ojemann 1979; Uematsu и сар. 1992). Прецизно мапирање мозга дозвољава неурохирургу индивидуалан приступ сваком пацијенту и максималну ресекцију патолошког ткива са очуваном функцијом.

Монополарна стимулација са низом импулса се разликује од биполарне Пенфилдове технике (50 – 60 Hz, ширина импулса 1 ms, јачина струје 3 до 8 mA). У почетку су праћени моторни одговори пацијента и хирург је стерилним маркерима обележавао кортикалну презентацију. Јинглинг и сар. су показали да ЕМГ регистрација повећава сензитивност технике јер често стимулација даје јасан ЕМГ одговор без видљивог покрета (*Yingling* и сар. 1999). Недостаци ове технике су били у олакшаној индукцији епилептичних напада са наведеним параметрима стимулације, тако да је 27% пацијената имало интраоперативне нападе (*Yingling* и сар. 1999), као и мања сензитивност код деце због неексцитабилне моторне корте (*Sala* и сар. 2002).

Прва кортикална компонента СЕП медијануса или улнариса потиче од пирамидне ћелије у постцентралном гирусу са телом у централном сулкусу и аксоном паралелним са површином мозга. Пошто је N_{20} електрични дипол негативан позади и позитиван напред, стрип електрода постављена управно на централни сулкус и преко презентације за руку, снимите „*Phase Reversal*” СЕП: позитивне потенцијале напред и негативне потенцијале исте латенце позади (*Wood* и сар., 1988). Централни сулкус лежи између два најближа контакта који дају одговоре различитог поларитета (Сл. 8).



Слика 8. „Phase Reversal” СЕП

Функционално мапирање мозга са ДКС треба увек да буде праћено електрокортикографијом (*ECoG*). *ECoG* региструје стимулациони артефакт, касна пражњења и нападе узроковане стимулацијом. Касна пражњења или напади после низа импулса указују да физиолошки ефекат стимулације није локализован него се пропагира у шире регионе коре (*Haglund* и сар. 1992). *ECoG* се региструје стрип или грид електродама са 4 или 8 контаката. Користи се филтер ниских фреквенција 0.5 Hz, филтер високих фреквенција 70-100 Hz и сензитивност екрана 30 – 200 $\mu\text{V}/\text{mm}$.

Тестирање моторне, сензорне или језичке функције се изводи аплицирањем низа електричних импулса директно на кору током операције. Неурохирург помера стерилну стимулациону сонду с једног места на друго да би нашао функцију изложене коре. Електрична стимулација може да произведе или неуролошке симптоме – покрет и парестезије или да инхибира неуролошку функцију – престанак говора („*speech arrest*”). Биполарна стимулација и стимулатори константне струје имају предност над монополарном стимулацијом и стимулаторима константне снаге због селективније стимулације и потенцијалне повреде јачином струје. За говор се користи низ импулса ширине 0.3 ms, трајања до 15 сек и фреквенције 50 – 60 Hz. За моторну и сензитивну функцију низ до 3 сек је довољан. Интензитет стимулације се постепено повећава од 2 до 16 mA или до прага касних пражњења. Праг за мапирање је најнижа стимулација потребна

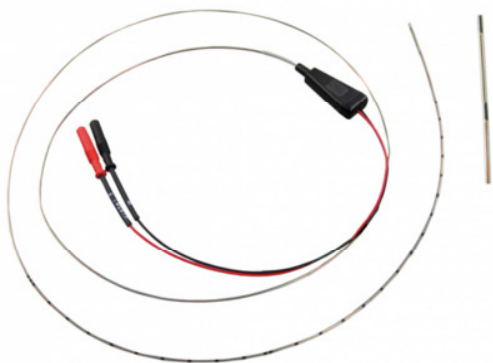
за покрет и често је једнак или виши од прага касних пражњења у блиским регионима коре (*Pouratian* и сар. 2004).

Ми смо користили стимулатор константне струје (*Osiris, Inomed Co.*, Емендинген, Немачка), монополарану стимулацију, низ од 5 импулса ширине 0.5 ms и ИСИ 4 ms. Максимална јачина струје је била 25 mA. Закључили смо да ризик од напада изазваних ДКС није већи код пацијената са симптоматском епилепсијом у односу на пацијенте без епилепсије (*Szelenyi* и сар. 2007b).

2.2.1.1. Д-таласи

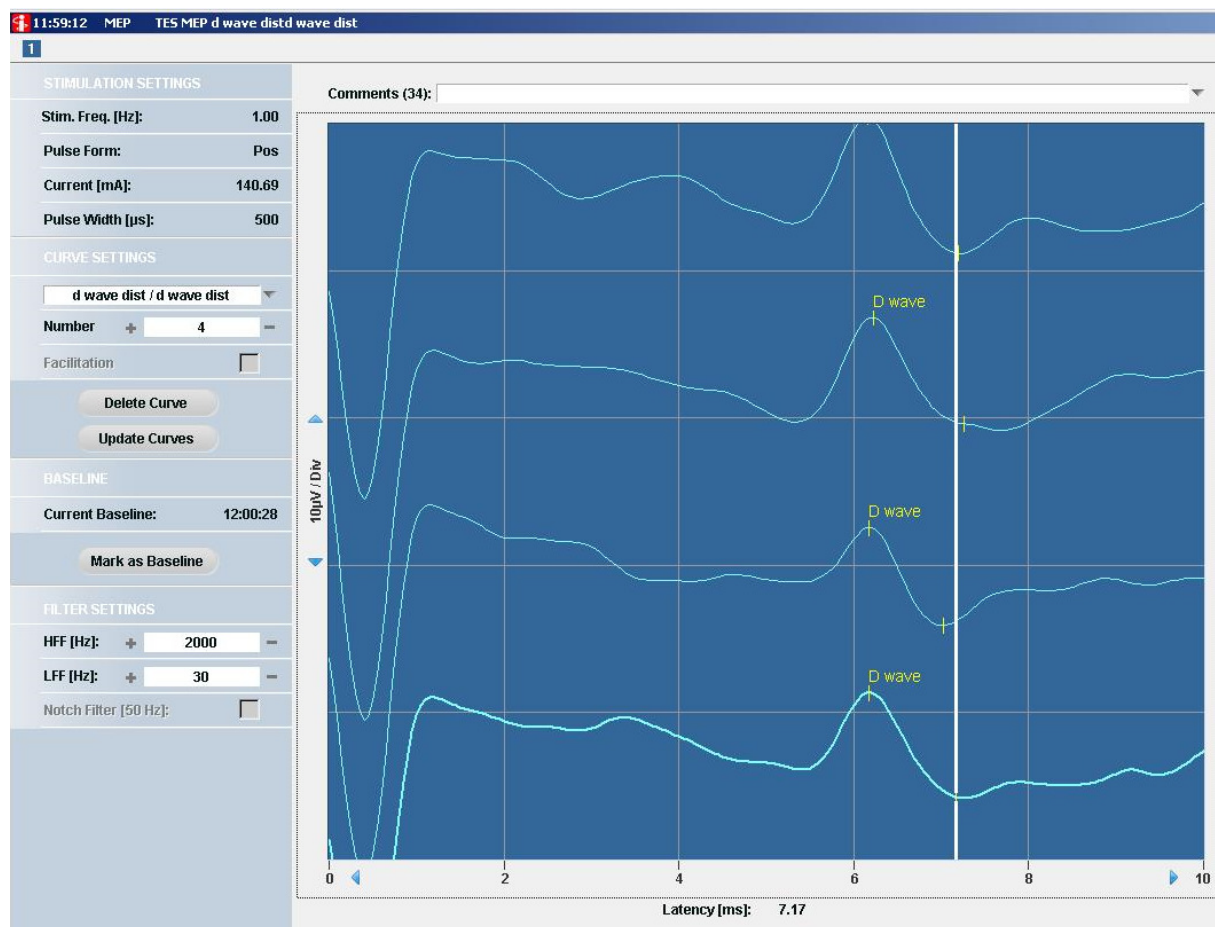
Овај метод је клиничка апликација Патоновог и Амасијановог открића педесетих година прошлог века, у којем су електричном стимулацијом моторне коре мајмуна добијене серије добро синхронизованих десцедентних таласа у пирамидном тракту (*Patton* и *Amassian*, 1954). Бојд и сар. (*Boyd* и сар., 1986) су први регистровали Д-талас на људима.

Ми користимо флексибилну биполарну электроду FSR02 (Иномед, Емендинген, Немачка) јер има оптималну дистанцу од 16 мм између два контакта (Сл. 9). Многе епидуралне електроде су за једну употребу. Вишекратне електроде треба врло пажљиво очистити пре стерилизације тако што се потопе у раствор и пропусти струја од 9 V док балони гаса чисте контакте неколико минута, или се користи ултразвук и потапање у раствор 5 минута. Тако се уклања стимулус артефакт због високе импеданце контакта. Велики стимулус артефакт нечисте елктроде представља проблем због кратке латенце Д-таласа.



Слика 9. Флесибилна електрода за стимулацију кичмене мождине и регистрацију Д-таласа епидурално. Електрода се поставља епидуралним катетером или директно у оперативно поље после ламинектомије.

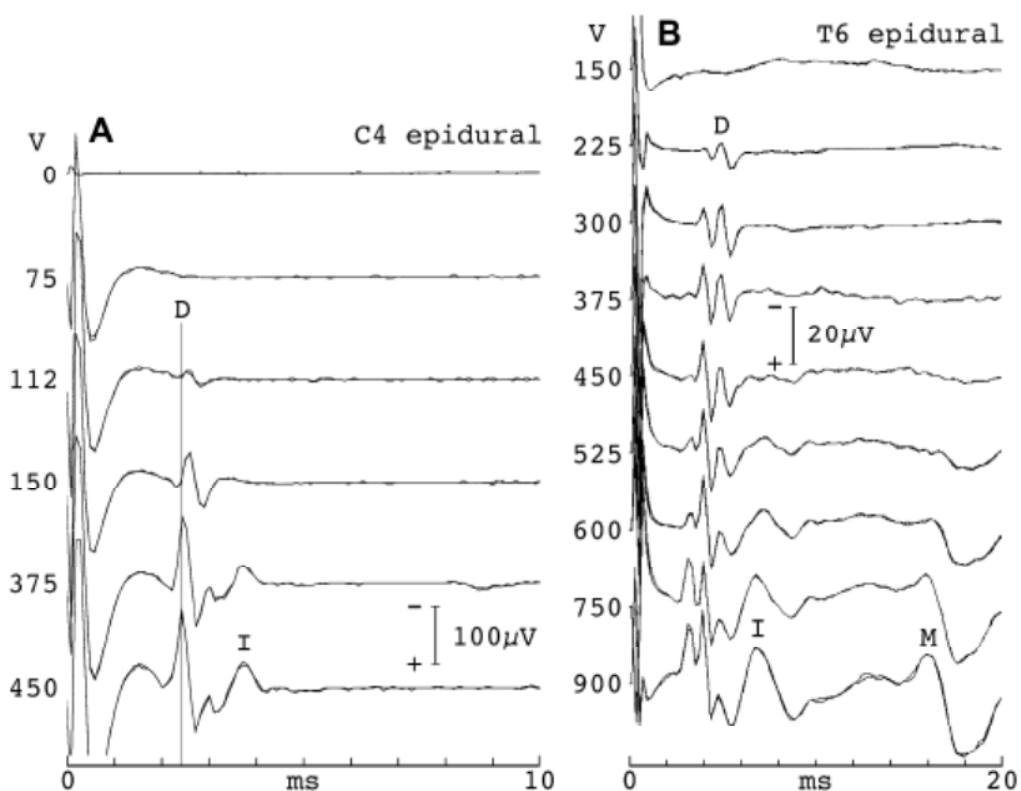
За регистрацију Д-таласа се користе две електроде: рострално и каудално од ламинектомије. Рострална електрода је контрола за не-хируршки изазване промене Д-таласа, док каудална електрода бележи хируршки изазване промене кортикоспиналног пута. Амплитуда Д-таласа регистрованог на цервикалној кичменој мождини може да буде виша од 60 μV , док је на торакалном делу 10 μV . Препоручујемо следеће параметре стимулације: фреквенција стимулације 1-2 Hz, 1 импулс ширине 1000 μs , 1 – 5 понављања (Сл. 10). С1/С2 монтажа активира оба кортикоспинална пута, док је С3 и С4/С₂ монтажа селективнија. Треба такође истаћи да се Д-талас не добија код деце млађе од 18 месеци и ниже од Th 10 – 11 сегмента кичмене мождине, јер недостају брзи неурони који дају Д-талас довољне амплитуде за мониторинг.



Слика 10. Д-талас каудално од интрамедуларног тумора кичмене мождине, торакални део.

Д-таласи су удружени кортикоспинални акциони потенцијали иницирани директном активацијом аксона који имају брзину провођења приближно 50 m/s (Patton и Amassian, 1954; Amassian, 2002). Празна активација се дешава у субкортикалној белој маси, дистално од тела кортикалног моторног неурона. Регистрација је каудално од места операције, али пре синапсе кортикоспиналног тракта са α -моторним неуроном. Д-талас је стабилан и поуздан јер нема синапси између стимулације и регистрације. Мишићни МЕР могу да се добију само ако мировни мембрански потенцијал α -моторних неурона достигне ниво за паљење.

Надпразни стимулуси повећавају амплитуду и смањују латенцу регрутацијом аксона и дубљом активацијом. Јаком ТЕС, Д-таласи могу да имају краћу латенцу и да се поделе у раније компоненте, што највероватније представља активацију влакана капсуле интерне или možданог стабла (Сл. 11) (Burke и сар., 1990; Rothwell и сар., 1994).



Слика 11. Спинални епидурални одговори на стимулацију константног напона, импулси дужине 0.05 ms, у пропифол/опиоидни аналгетик анестезији. На слици А амплитуда Д-таласа пада и латенца се скраћује. На слици В се види усложњавање Д-таласа. И-талас се појављује при јачој и мишићни артефакт при најјачој стимулацији. Преузето уз дозволу издавача *Elsevier Ltd.; MacDonald и сар.*, 2013. ©2013.

Амплитуда Д-таласа је највећа кад је регистрациона електрода близу кичмене мождине, што је разлог за инвазивну регистрацију. Дистанца између електрода од 2-3 cm је задовољавајућа; краћа дистанца смањује амплитуду, а дужа прави шум.

За фиксне електроде за кичмену мождину и дистанце између електрода, амплитуда Д-таласа је пропорционална броју синхронизованих кортикоспиналних аксона на месту регистрације (*Deletis, 1993, 2002; Amassian, 2002*). Пошто се број аксона смањује дуж кичмене мождине, амплитуда прогресивно пада до нуле у лумбосакралном делу где се пут завршава; латенца расте са дистанцом између мозга и електроде (Сл. 1). Д-таласи су врло стабилни, захтевају један импулс и мало усредњавања (*Burke и сар.*, 1995). Дају информацију о кортикоспиналном путу али нису корисни на и испод нивоа лумбосакралне кичмене мождине.

2.2.1.2. И-таласи

Група каснијих И-таласа прати Д-таласе за 1.3 – 2.0 ms у свесних људи (*Amassian, 2002; Di Lazzaro и сар.*, 2010). Њихово настајање укључује активацију фронтотаријеталних осцилаторних интракортикалних кругова који иницирају додатно пражњење кортикомоторних неурона (*Amassian, 2002; Di Lazzaro и сар.*, 2010). Амплитуда епидуралних И-таласа не мора да буде у сразмери са бројем силазних импулса (*Patton и Amassian, 1954*).

Анестезија инхибира интеркортикалне синапсе тако да интраоперативна регистрација углавном показује Д-таласе (Сл. 1) (*Boyd и сар.*, 1986; *Burke и сар.*, 1992; *Deletis, 1993, 2002; Amassian, 2002*). У сваком случају може да се види један или више И-таласа са јаким стимулусом или плитком анестезијом (Сл. 11). Такође, регрутација И-таласа прати други или трећи импулс у низу импулса (*Deletis, 2002; MacDonald, 2006*). Инхибиција И-таласа анестезијом ограничава њихову улогу. Изузетак може да буде ДКС и цервикална регистрација И-таласа током пери-Роландичке ресекције тумора (*Fujiki и сар.*, 2006).

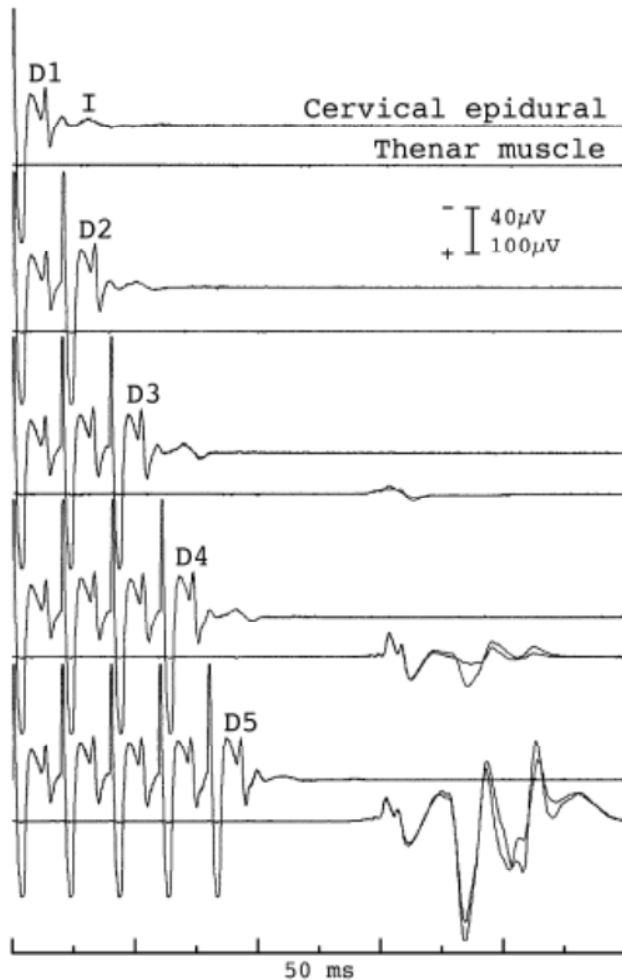
Д- и И-таласи се сабирају у предњем рогу кичмене мождине да би направили трансинаптичку активацију спиналних моторних неурона што даје збирни мишићни акциони потенцијал (СМАР).

2.2.1.3. Несинхронизовани кортикоспинални акциони потенцијали

Постоје неки несинхронизовани кортикоспинални импулси који побуђују ПМН, али не учествују у Д- и И-таласима (*Di Lazzaro* и сар., 2010). Такође деца млађа од 18 месеци имају мишићне МЕР, али немају Д-талас јер незрела мијелинизација расипа брзину провођења (*Szelényi* и сар., 2003). Неки пацијенти са лезијом кичмене мождине или постирадијационом мијелопатијом имају мишићне МЕР али немају Д-талас, што указује на патолошку десинхронизацију оштећених кортикоспиналних влакана који још увек проводе (*Deletis*, 2002). У овом случају нестанак МЕР не указује на трајну или пролазну лезију моторног система.

2.2.1.4. Мишићни МЕР

Основни механизам стварања мишићних МЕР је временска и просторна сумација ексцитаторних постсинаптичких потенцијала (ЕПСР) ПМН-а (*Taylor* и сар., 1993; *Taniguchi* и сар., 1993; *Amassian*, 2002; *Deletis*, 2002; *MacDonald*, 2006). У будних људи акциони потенцијали Д- и И-таласа добијени једним импулсом производе сегментне ЕПСР ПМН-а који се сумирају до прага за паљење. Неколико ПМН-а који имају довољну ексцитабилност у истом тренутку досежу праг и окидају и тако праве мишићни одговор, збирни мишићни акциони потенцијал (СМАР). Анестезија инхибира И-таласе и ексцитабилност ПМН-а и због недовољне сумације ЕПСР нема мишићних МЕР. Са плитком анестезијом могући су мали одговори. Низови импулса изазивају серију Д-таласа и понеки И-талас, правећи тако довољну сумацију ЕПСР за паљење ПМН (Сл. 12) (*Amassian*, 2002; *MacDonald*, 2006). Непознат је број моторних јединица које се активирају при праговој стимулацији; једна може бити довољна ако је регистрациона електрода близу њених мишићних влакана. Надпразни стимулус повећава амплитуду, полифазију и трајање регрутовањем више моторних јединица до супрамаксималног интензитета (*Langeloo* и сар., 2003).



Слика 12. Спинални епидурални и мишићни МЕП током хирургије цервикалног тумора са анестезијом пропофол/опиодни аналгетик. D1 до D5 су Д-таласи добијеним са једним до пет импулса, монтажа C1/C2, дужина 0.5 ms, ИСИ 4 ms, 250V. И-талас прати сваки Д-талас. Темпорална сумација Д- и И-таласа ЕПСП је дала нелинеарну прогресију мишићног потенцијала тенара низом од 3 до 5 импулса. Преузето уз дозволу издавача Elsevier Ltd.; MacDonald и сар., 2013.©2013.

2.2.1.5. Варирање мишићних МЕП

Упркос стабилности Д-таласа, мишићни МЕП показују значајну варијабилност амплитуде и морфологије од мерења до мерења (Сл. 1). Ово се приписује варирању позадинске фацилације ПМН од ЦМН, проприоспиналним, сензорним и неуромодулаторним синапсама које ослобађају трансмитере типа норепинефрин и серотонин, који моћно

утичу на ексцитабилност (*Rekling* и сар., 2000; *Amassian*, 2002; *Heckman* и сар., 2009). Непознато је у којој мери промене И-таласа утичу на МЕР.

2.2.1.6. Осетљивост мишићних МЕР

Моторне јединице показују „*on-off*“ понашање: сумација ЕПСР која достиже или прелази праг за паљење производи пун одговор, док свака друга не даје одговор (*Amassian*, 2002). Мишићни МЕР настају из моторних јединица и зато су нелинеарни; мало смањење кортикоспиналног улаза или ексцитабилности ПМН-а је праћено диспропорционално великом редукцијом МЕР (*Amassian*, 2002; *MacDonald*, 2006). Ова висока сензитивност чини погоршање мишићних МЕР несавршеним фактором за прогнозу тежине или трајање моторног дефицита. У супротном, неизмењени МЕР су добар доказ за интегритет ЦМН.

2.2.1.7. Анестетичка редукција мишићних МЕР

Упркос стабилној анестезији, мишићни МЕР имају тенденцију да им опада амлитуда и расте праг током сати операције (*Lyon* и сар., 2005; *MacDonald*, 2006; *MacDonald* и сар., 2007). Редукција варира од одсутне до изражене и већа је са усходном мијелопатијом (*Lyon* и сар., 2005). Сматра се да је редукција одраз ексцитабилности ПМН (*MacDonald*, 2006). Можда учествује слабост Д- и И-таласа, али то није доказано. Важна клиничка чињеница је да редукција може да прогредира до нестанка ако се не појача стимулација (*Lyon* и сар., 2005; *MacDonald*, 2006; *MacDonald* и сар., 2007). Што је дужа процедура, потребна је јача стимулација.

2.2.1.8. Погоршање МЕР без лезије кортикоспиналног пута или ПМН-а

Комбиновани мониторинг Д-таласа и мишићних МЕР је важан за интегритет моторног система из следећих разлога:

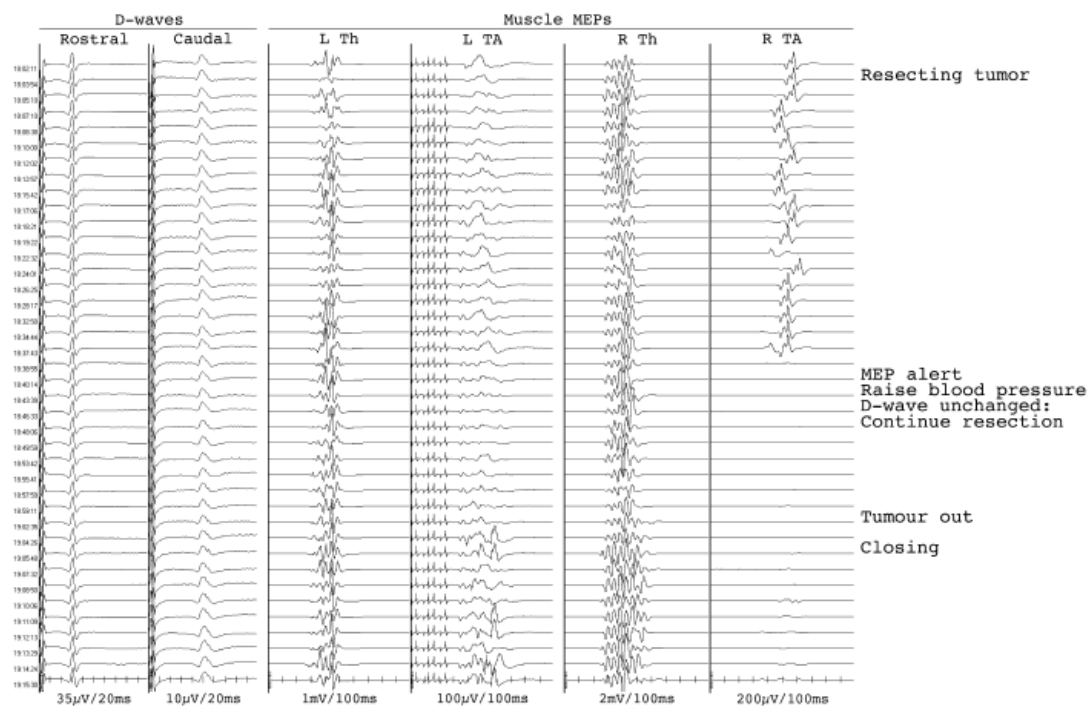
- превенција интраоперативне повреде
- прогноза: пролазна или трајна параплегија
- боље разумевање механизма повреде
- документовање момента повреде

- ИОМ извештај је едукативан

Мониторинг мишићних МЕР може да буде довољан у хирургији кичме јер се очекује дифузна повреда кортиспиналног тракта. Код интармедуларних тумора кичмене мождине (ИМТКМ), повреда је селективнија и зато је комбиновани мониторинг обавезан.

Синдром кога чине очување Д-таласа и нестанак МЕР са пролазном парализом често је описиван у хирургији ИМТКМ (Сл. 13) (*Deletis, 2002; Kothbauer, 2002; Sala и сар., 2006а*). Кад је амплитуда Д-таласа смањена, али мање од 50%, до опоравка могу да доведу секундарни системи који компензују губитак влакана кортикоспиналног тракта (*Deletis и Sala, 2001*). Хирург може да настави операцију упркос губитку МЕР и тако постигне циљ тоталне ресекције ИМТКМ. Ово је нарочито важно код епендимома кичмене мождине јер комплетна ресекција даје комплетни опоравак.

Сличан синдром који се састоји од очувања цервикалног Д-таласа и погоршања И-таласа и МЕР тенара са пролазном парализом описан је током хирургије у перироландичкој регији мозга (*Fujiki и сар., 2006*). То значи да манипулација у перироландичкој регији може пролазно да смањи кортикоспинални улаз кварењем кругова И-таласа.



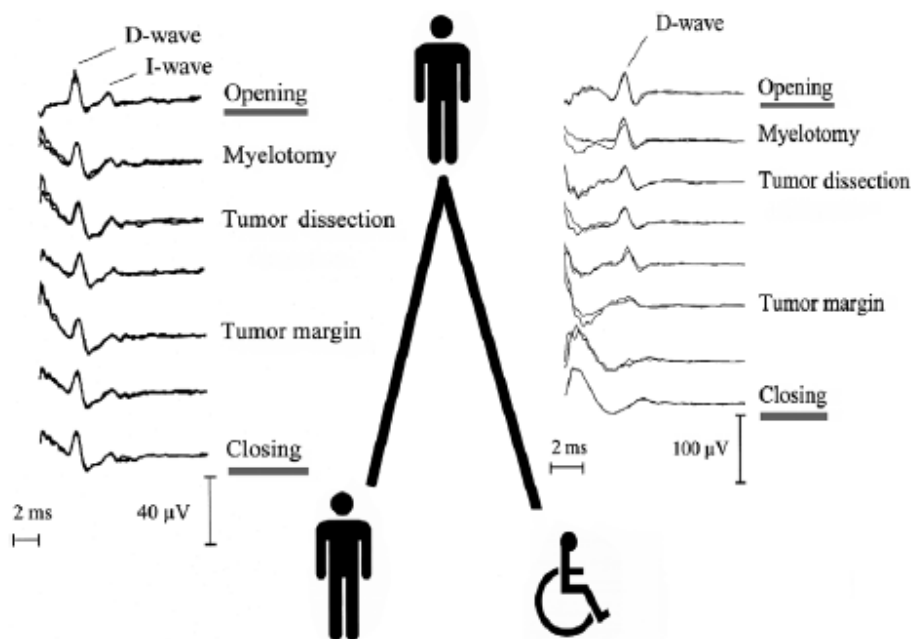
Слика 13. Д-талас и мишићни МЕР током хирургије торакалног интрамедуларног тумора кичмене мождине са пропифол/фентанил анестезијом. Тн, тенар; ТА, тибалис антериор. Нагли нестанак МЕР десног ТА током ресекције је захтевао повећање притиска, без резултата. Упркос томе, ресекција је настављена јер су Д-таласи били неизмењени. Током затварања се појавио мали десни МЕР за ТА. Постоперативна пареза леве ноге се опоравила за неколико сати. Преузето уз дозволу издавача *Elsevier Ltd.; MacDonald* и сар., 2013. ©2013.

2.2.1.9. Пролазна пареплегија и њен клинички значај

Нестанак Д-таласа током хирургије ИМТКМ је неурофизиолошки маркер за плегију. Слика 14 приказује важност Д-таласа за мониторинг и прогнозу. Срећом Д-талас не пада нагло већ постепено, дајући хирургу могућност да промени стратегију пре иреверзибилне повреде. Изузетак је васкуларни инсулт између кичмене мождине и тумора у територији предње спиналне артерије ако се користи биполарна коагулација на предњој средишњој пукотини.

Пролазна пареплегија се описује код пацијената оперисаних од интрамедуларних тумора кичмене мождине са тешким моторним дефицитом који се потпуно повлачи за неколико дана или недеља. Ови пацијенти су имали нестанак МЕР у захваћеним удовима, али је Д-талас остао изнад 50% почетне вредности.

Једно могуће објашњење је да се МЕР, за разлику од Д-таласа, састоје од комбиноване акције како кортикоспиналних и проприоспиналних неурона, тако и других нисходних путева кичмене мождине. Лезија непирамидног подржавајућег моторног система даје пролазни дефицит, али дугорочно је компензована кортикоспиналним путем. Ова група пацијената са пролазним моторним дефицитом има користи од ИОМ-а, што се види неколико месеци после хирургије. Непромењени Д-талас је јак прогностички индикатор доброг трајног моторног исхода.



Слика 14. Лево: стабилни Д-талас током ресекције интрамедуларног тумора кичмене мождине и на крају процедуре указује на трајно очувану моторну функцију после операције. Десно: брз нестанак Д-таласа током ресекције указује на трајну квадриплегију. Преузето уз дозволу издавача *Elsevier Ltd.; Newer (ed) 2008. ©2008.*

2.2.1.10. Периферно провођење, неуромускуларна трансмисија и нервни коренови

Периферни моторни аксони проводе акционе потенцијале без обзира на анестезију, док неуромишићна блокада (НМБ) може да смањи или укине мишићне МЕР. Различита суб-популација моторних аксона производи мишићне МЕР. Ефекат интраоперативног смањења проводљивости у једном корену варира према пропорцији аксона који учествују у одговору. Нема промене ако би неколико или ниједан аксон учествовали. Ако довољно аксона учествује, видљив је постепени пад који може да буде аларм. Ако у доминантном корену учествује највише аксона, онда одговор може значајно да се смањи. Зато мониторинг мишићних МЕР није поуздан за прогнозу интегритета нервних коренова (*MacDonald и сар., 2012*).

2.2.2. Стимулација možданог стабла

Оригинална Пенфилдова техника са праћењем моторних одговора или ЕМГ регистрацијом је коришћена за субкортикалну стимулацију. Мањи је ризик од епилептичких напада, иако теоретски таламокортикална или кортикокортикална влакна могу да се активирају и узрокују епилептичко пражњење коре. Што је дубља дисекција, ближа су кортикоспинална влакна и резултат стимулације је мање предвидљив. Коришћење мултиканалног ЕМГ-а је практичније од посматрања контралатералне стране тела. Келес и сар. (2004) су објавили студију са 294 пацијента. 60 пацијената је имало додатни постопетаривни моторни дефицит. Код 46 пацијената моторни статус се опоравио за 90 дана; 14 пацијената је имало трајни моторни дефицит; а 17 пацијената са идентификованим субкортикалним путевима су имали додатни пролазни или трајни моторни дефицит наспрам 8 пацијента код којих није био идентификован. Резултат указује да је дисекција настављена на штету кортикоспиналног пута и да је потребан сензитивнији метод за детекцију пирамдних влакана пре њихове лезије.

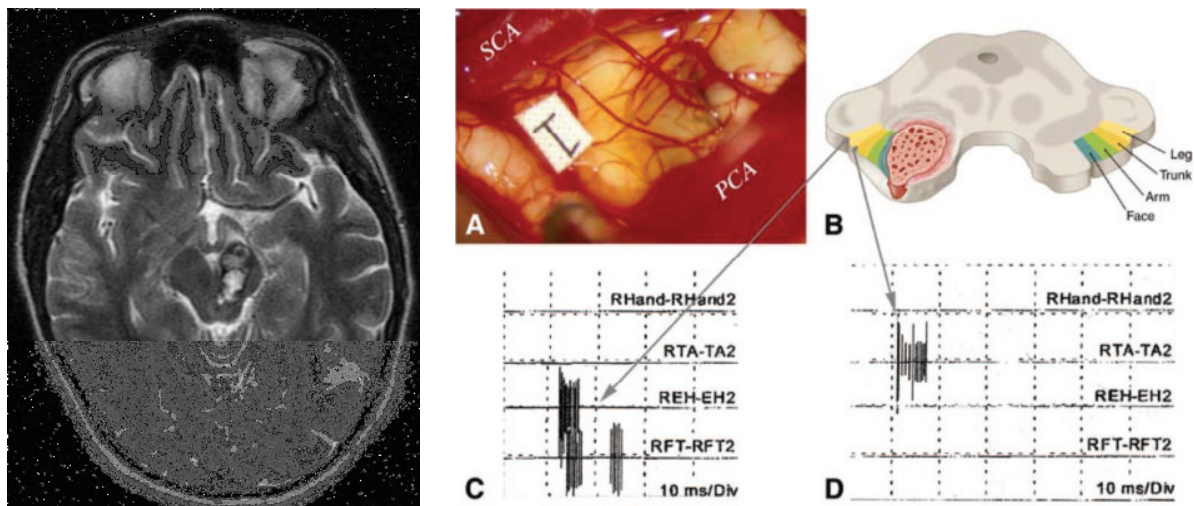
Главни неразјашњени проблем је однос интензитета стимулације и раздаљине до кортикоспиналног пута. Интензитет стимулације код различитих аутора иде од 0.5 до 20 mA (*Yingling* и сар. 1999; *Duffau* и сар. 2003). Узрок овом широком распону интензитета стимулације је различити ниво опште анестезије. Познато је да покрет или ЕМГ одговор захтева синаптичку трансмисију на ПМН у предњем рогу кичмене мождине, на шта заправо делује анестезија. Други разлог је различити ефекат монополарне и биполарне стимулације. Руски аутори (*Schekutiev* и *Schmid* 1996) су показали да је биполарна стимулација специфичнија од монополарне са фокалном катодом и удаљеном анодом са истим параметрима стимулације. Комбос и сар. тврде да монополарна стимулација даје бољу локализацију у примарној моторној кори, док је биполарна боља за премоторну кору (*Kombos* и сар., 1999).

Због близине критичних структура, хирургија možданог стабла је посебан изазов за неурохирурга. Годинама су лезије možданог стабла биле иноперабилне, али са модерним микрохируршким техникама и ИОМ-ом, многе лезије су подложне хирургији.

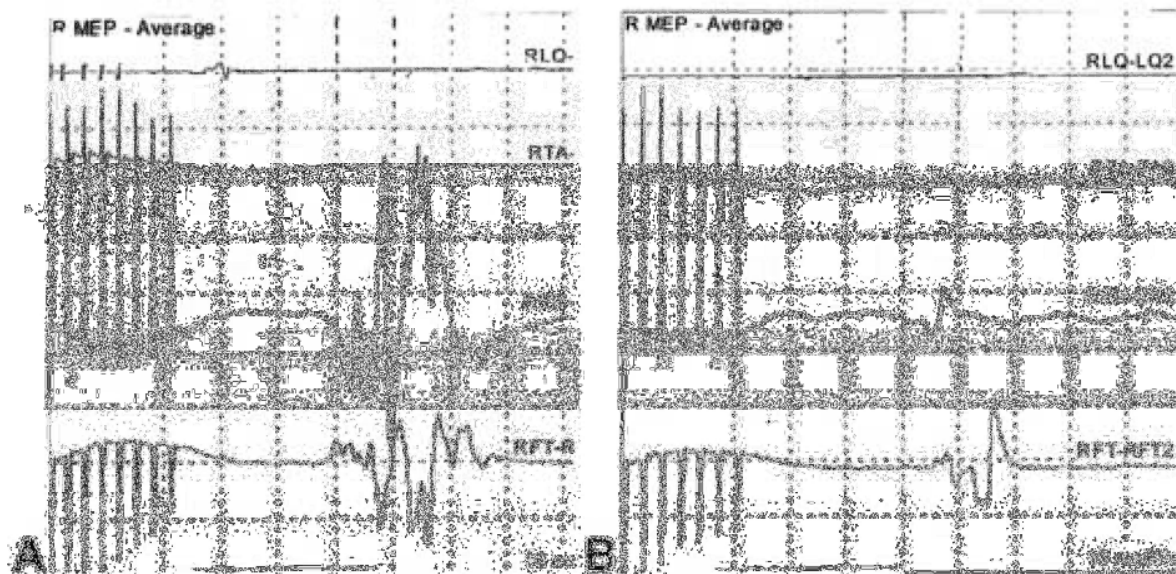
Мапирање пирамдног пута у možданом стаблу је могуће касније у случају прилаза кроз четврту комору, или релативно рано код лезија у вентралном понсу. Мониторинг је могућ

и пожељан све време са ТЕС и регистрацијом епидурално или у мишићима сва четира екстремитета.

Приказ случаја са кавернозном малформацијом у левом церебралном педункулу показује мапирање и мониторинг у исто време (*Quinones-Hinojosa* и сар. 2005b) (Сл. 15). Аутори су користили биполарни стимулатор (*Medtronic-Xomed*) и *Ojemann* стимулатор (*Radionics*) и мултиканалну ЕМГ регистрацију за лоцирање кортикоспиналног тракта који је био латерално од лезије. Идентификовали су регион изнад лезије без моторних влакана и тако обезбедили безбедан прилаз и тоталну ресекцију. Мониторинг ТЕС МЕП (Сл. 16) је истовремено коришћен током ресекције. Моторна функција пацијенткиње је била боља две недеље после отпуста него на пријему.



Слика 15. Горe лево: Аксијални МР снимак Т2 секвенца показује кавернозну малформацију у левом церебралном педункулу. Горe десно А: Интраоперативна фотографија левог церебралног педукула где број означава кортикоспинални тракт идентификован електричном стимулацијом, В: шематски приказ односа кортикоспиналног пута и кавернозне малформације; С и D: ЕМГ запис приказује одговоре добијене директном стимулацијом и потврђује очекивану соматотопску организацију кортиспиналног тракта. Преузето уз дозволу издавача *Elsevier Ltd.; Newer (Ed) 2008©2008*.



Слика 16. ТЕС МЕР добијени током ресекције кавернозне малформације. А: Нормални полифазични одговори на почетку; В: пролазно продужена латенца и поједностављен бифазични МЕР током манипулације кавернозне малформације. RTA десни тибијалис антериор; REHL десни екстензор халуцис лонгус; RFT десни унутрашњи мишићи стопала. Преузето уз дозволу издавача Elsevier Ltd.; *Newer (Ed)*, 2008.©2008.

2.2.3. Стимулација кичмене мождине

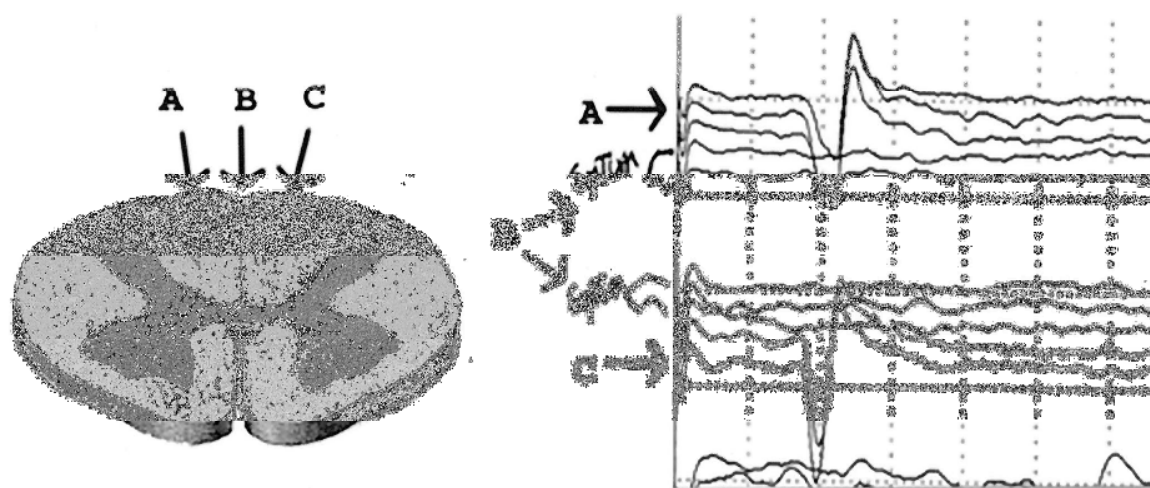
Многим интрамедуларним лезијама се приступа ламинектомијом, па средњом мијелотомијом. Физиолошка средња линија не одговара увек анатомској, нарочито ако је анатомија измештена патолошким процесима. Зато је мапирање средње линије дорзалних колумни важно за прилаз интрамедуларним лезијама.

Дорзалне колумне се разликују од других сензорних и моторних система јер нема синапси између периферних нерава и кичмене мождине. Ђелијско тело у ганглиону дорзалног корена има периферни и централни аксонски наставак, тако да аксон из палца стопала може да буде 2 метра дугачак. Ово је важно за одређивање средње линије јер аксони проводе у оба смера, за разлику од хемијских синапси. Тако постоје методи који користе и ортодромно и антидромно провођење.

Стимулација кичмене мождине неселективно активира путеве. За периферне нервне потенцијале изазване спинално, раније назване „неурогени моторни евоцирани

потенцијали”, данас се зна да су антидромни сензорни потенцијали дорзалних колумни (*Lerpanen* и сар., 1999).

Једна од техника за лоцирање средње линије је стимулација сва четири екстремитета и регистрација акционих потенцијала на дорзалним колумнама. Алернативни метод је стимулација дорзалних колумни и регистрација периферних сензорних нервних акционих потенцијала (*SNAP*). Антидромна регистрација даје мањи сигнал/шум однос од ортодромне. Ова техника се користи за локализацију средње линије и најбезбеднију мијелотомију. Приказане дорзалне колумне стимулишу се стандардним стимулатором са кугличастим врхом пречника 1 mm, који се помера с једне на другу страну, док се збирни нервни акциони потенцијали регуструју на периферним нервима истим електродама које се користе за СЕП стимулацију. Ова техника је описана код двоје деце са интрамедуларним јувенилним пилоцитичним астроцитомом (*Quinones-Hinojosa* и сар. 2002) (Сл. 17). Средња линија се јасно одређује преласком одговора с лева на десно и одсуством одговора у региону септума. У овом случају физиолошка средња линија је била у облику латиничног слова „S” и права инцизија по средњој линији би пресекла десну дорзалну колумну. Праћењем закривљене физиолошке средње линије, мијелотомија је прошла без компликација и пацијенти су отпуштени без сензорног дефицита.



Слика 17. Мапирање средње линије дорзалних колумни помоћу антидромних сензорних нервних акционих потенцијала. Стимулатор је померан с лева на десно и тако су добијени одговори на левом (горњи запис) и десном (доњи запис) улнарном нерву. Мапирање је поновљено неколико пута и мијелотомија учињена на физиолошкој средњој линији која није била права и није одговарала анатомској средњој линији; сензорна функција је била нормална на отпусту. Преузето уз дозволу издавача *Elsevier Ltd.; Newer (Ed) 2008. ©2008.*

Још једна техника за регистрацију антидромних сензорних нервних потенцијала је регистрација *СМАР* истим електродама које се користе за ТЕС МЕР. Метод се заснива на синаптичким конекцијама између сензорних и моторних неурона које су у основи сегментних рефлекса али су у овом случају активирани антидромно стимулацијом дорзалних колумни током мапирања пре мијелотомије. Овај метод даје тренутни резултат без потребе за усредњавањем, јер *СМАР* регистровани директно у мишићима имају већу амплитуду од *СНАР* у близини сензорних нерава.

По безбедном уласку у кичмену мождину, континуирано се спроводи ТЕС МЕР са регистрацијом Д-таласа и ЕМГ. Понављано мапирање интраспиналном стимулацијом се препоручује да се одреде границе кортикоспиналног тракта пре његове лезије. СЕР је од мањег значаја јер може да нестане после мијелотомије.

У горе наведеном приказу случаја (*Quinones-Hinojosa* и сар. 2002) „*free-running*” ЕМГ је континуирано регистрован у истим мишићима коришћеним за ТЕС МЕР. Кад је ТЕС МЕР десно опао током ресекције тумора, капсула тумора је стимулирана и добијен је *СМАР* у десној руци са 0.75 mA, што је нижи праг од 1 mA на почетку. Дисекција је прекинута, а слабост десне руке и шаке је била као на пријему. Моторни статус је био бољи четири месеца и годину дана после.

Спинално евоцирани мишићни одговори представљају пражњење ПМН, које спроводи неколико путева, укључујући антидромне импулсе у аксонима дорзалних колумни који праве синапсе са ПМН (*Langeloo* и сар., 2007). Зато се стимулација кичмене мождине не препоручује за мониторинг ЦМН. Ипак има улогу кад су специфични путеви мање критични, нпр. тестирање целовитости торакалних пршљенских лукова стимулацијом низом импулса (*Donohue* и сар., 2008). Такође спинално евоцирани мишићни одговори могу да буду прави начин за мониторинг моторних аксона кауде еквине кад ЦМН није у ризику. Коначно, стимулација кичмене мождине на једном крају и мониторинг евоцираних потенцијала на другом, долази у обзир код пацијената са патолошки одсутним МЕР и СЕР.

Не треба пренаглашавати разлику између мониторинга и мапирања. Мониторинг ТЕС МЕР је неопходан увек током хирургије близу кортикоспиналног тракта, може да се спроводи континуирано и зато је прва индикација потенцијалног проблема. Мапирање је, напротив, повремено и захтева да хирург прекине дисекцију да би мапирао кортикоспинални пут. Данас постоје аспиратори са стимулацијом.

Пошто су многе лезије možданог стабла или кичмене мождине последица повреде током приступа, мапирање кортикоспиналног пута мора често да се комбинује са мониторингом кранијалних нерава, мапирањем пода четврте коморе или лоцирањем средње линије дорзалних колумни.

Нажалост, још увек на многа питања не знамо одговоре, као што су: сензитивност и специфичност биполарне у односу на монополарну стимулацију; оптимални број импулса; удаљеност од пирамидног пута у односу на интензитет стимулације.

Моторна функција укључује више система од пирамидног. Данас доступна технологија не дозвољава неурофизиолошко тестирање когнитивног планирања или сензомоторне интеграције. Током хирургије са свесном седацијом избегавају се апраксија и лажна парализа.

3. Методологија

3.1. Први део

3.1.1. Пацијенти

Студија је спроведена у универзитетској болници Јохан Волфганг Гете универзитета у Франкфурту на Мајни. Интраоперативни неурофизиолошки мониторинг мишићних МЕР је рутинска процедура током хирургије тумора на мозгу (менингеом, краниофарингеом, астроцитом, хемангиом, глиобластоми, метастаза), васкуларних неурохируршких процедура и хирургије кичме, што су биле дијагнозе пацијената у студији. Тестирали смо интароперативно различити број у низу монофазних импулса константне струје и ИСИ код 22 пацијента и 27 мишића (средња старост: 47 ± 20.28 година; 8 жена и 14 мушкараца). Сви пацијенти су имали нормалан моторни статус преоперативно на неуролошком прегледу, нису имали епилептичне нападе и уграђене уређаје (нпр. срчани пејсмејкер, кохлеарни

имплант). Ни један од 22 пацијента није имао ни промену МЕР ни постоперативну парезу и зато не можемо да коментаришемо прогностичку вредност различитих стимулационих сценарија за постоперативну парезу. Није било нежељених догађаја узрокованих стимулацијом, типа епилептичких напада. Код испитаника са тумором мозга лезија није захватала кортикоспинални пут или моторну кору (тумори су били локализовани у церебелуму, окципиталном режњу, префронталној кори и на бази мозга). Пацијенти са туморима кичмене мождине и можданог стабла нису укључени.

Информисани пристанак је добијен пре хирургије. По уводу у анестезију, све електроде за стимулацију и регистрацију су прикачене на пацијента. Смотуљак газе у устима је спречавао угриз језика због контракције мастикаторних мишића.

3.1.2. Вођење анестезије

За индукцију анестезије су коришћени интравенски пропофол (200 µg/kg), фентанил (250 µg) и мидазолам (2 mg), а за одржавање пропофол (6–12 mg/kg/h) и фентанил (0.5 µg/kg/h). Мишићни релаксант средње дугог дејства (цисатракуријум 20 mg i.v.) је коришћен само за интубацију.

Коришћена је техника „*train-of-four*” (перкутана стимулација десног медијалног нерва са 40 mA, 0.2 ms дужина импулса) и снимање СМАР у десном тенару за праћење релаксације.

3.1.3. Неурофизиолошке методе

ISIS IOM систем (Иномед, Емендинген, Немачка) са стимулатором константне струје (максимална јачина 220 mA) је коришћен за ТЕС и снимање мишићних МЕР.

Транскранијална електрична стимулација. "Corkscrew" електроде за ТЕС (Иномед, Емендинген, Немачка) су биле постављене субкутано на C3, C1, Cz, C2, C4, and Cz + 6 cm према интернационалном 10 – 10 систему за ЕЕГ. Даље у тексту, прва електрода у пару је анода, друга је катода (нпр. C1/C2 = C1 анода/C2 катода).

Снимање мишићних МЕР. Мишићни МЕР су регистровани паром иглених електрода у мишићима абдуктор полицис бревис (АПБ), бицепс брахији (ББ), екстензор дигиторум комунис (ЕДК) и тибалис антериор (ТА) обострано, с растојањем од 2-3 cm између електрода. Горња граница импеданце за интрамускуларне електроде је била 2 k Ω . Регистрације МЕР су извршене у дужини од 100 ms, а након филтровања филтером од 0.5 до 2000 Hz и увећања 10.000 пута. Моторни праг је дефинисан као јачина стимулације која изазива мишићни МЕР минималне амплитуде 30 μ V у три узастопна мерења са фреквенцијом од 1 Hz.

Моторни прагови испитани при ИСИ од 1, 2, 3, 4, 5, и 10 ms. ТЕС је спроведена вишеструким низовима од 2, 3 и 5 импулса. У сваком низу дужина једног импулса је била 0.5 ms, али је ИСИ варирао да би одредили конфигурацију низа за најниже моторне прагове при изазивању мишићних МЕР. Максимална јачина струје је била 220 mA. Ови параметри су изабрани у складу са постојећом литературом. Код свих пацијената тестирани су низови од 2, 3 и 5 импулса и шест различитих ИСИ (1, 2, 3, 4, 5 и 10 ms). Сваки низ је тестиран са ИСИ од 1, 2, 3, 4, 5, и 10 ms. Електроде за стимулацију су постављене на C4/Cz и C2/C1 за стимулацију десне хемисфере и на C3/Cz и C1/C2 за стимулацију леве хемисфере. Потом су одређени моторни прагови за контралатералне мишиће ББ, ЕДК и АПБ. Оба мишића ТА су испитивана са монтажом Cz/Cz+ 6 cm. Моторни прагови за леви ББ (2 пацијента), ЕДК (3 пацијента), АПБ (5 пацијената) су добијени са C4/Cz и C2/C1 монтажом, за десни ББ (1 пацијент), ЕДК (4 пацијента), и АПБ (9 пацијената) са C3/Cz и C1/C2 монтажом. За оба мишића ТА (3 пацијента), моторни прагови су добијени са Cz/Cz + 6 cm монтажом. Тестериње је обављено пре краниотомије и током отворене хирургије и после затварања дуре матер да би резултати били упоредиви са спиналном хирургијом (апендикс 1).

3.1.4. Анализа и статистика

Фридмановом једнофакторском анализом варијансе су анализирани број импулса у низу и ИСИ. Ако је разлика била статистички значајна ($p < 0.05$), p вредности сваког пара су

рачунате Вилкоксоновим тестом еквивалентних парова (апендикс 2 и 3). Уписали смо 250 mA за мерења без МЕР при струји јачине 220 mA. Графици ИНТЕНЗИТЕТ = F (ИСИ) су цртани у програму OriginPro.

3.2. Други део

3.2.1. Пацијенти

Студија је спроведена на Клиници за неурохирургију, Клиничког центра Србије у Београду. Пацијенти су били подвргнути различитим неурохируршким процедурама за мозак и кичму (апендикс 4 и 5). У мождану групу смо укључили 38 пацијената женског пола и 46 пацијента мушког пола са просеком година 46 (од 1 до 81 година). Пацијенти у спиналној групи су 25 жена и 23 мушкарца са просеком година 35 (од 20 до 72 године). Пацијенти нису имали уграђене уређаје (нпр. срчани пејсмејкер, дубоке мождане стимулаторе, кохлеарни имплант). Информисани пристанак је добијен пре хирургије. У можданој групи ИОМ је спроведен током хирургије тумора (70), анеуризми (8), артериовенских малформација (2), апсцеса (2), једне глиоматозе и једне церебралне цисте.

Према типу и локацији спиналних тумора, интрамедуларних је било 23, интрадурално-екстрамедуларних 13 и епидуралних тумора је било 4. Синдром везане кичмене мождине је дијагностикован у 6 случајева, сколиоза и компресивна мијелопатија код једног пацијента свака. По уводу у анестезију, све електроде за стимулацију и регистрацију су прикачене на пацијента. Смотуљак газе у устима је спречавао угриз језика због контракције мастикаторних мишића.

3.2.2. Вођење анестезије

За индукцију анестезије су коришћени интравенски пропофол (200 mg/kg)/ ремифентанил (1 mg/kg) и мишићни релаксант кратког дејства (рокуронијум 50 mg у болусу) само за интубацију. BIS индекс је одржаван између 50 и 70 пропофолом (3–6 mg/kg/h) и ремифентанилом (0.2-0.3 mg/kg/min). Инхалациони анестетици су непожељни и не преопоручују се осим ако су неопходни.

3.2.3. Неурофизиолошке методе

ISIS IOM систем (Иномед, Емендинген, Немачка) са стимулатором константне струје (максимална јачина 220 mA) је коришћен за транскранијалну електричну стимулацију (ТЕС), директну кортикалну стимулацију (ДКС) и снимање мишићних МЕР. Стимулатори константне струје подешавају напон да би доставили жељену струју независно од отпора.

Транскранијална електрична стимулација. „Corkscrew” електроде за ТЕС (Иномед, Емендинген, Немачка) су биле постављене субкутано на C1 и C2, према интернационалном 10 – 10 систему за ЕЕГ. Интерхемисферична монтажа C1/C2 евоцира МЕР руке, ноге и сфинктера, добијају се обострани одговори са нижим праговима и већом амплитудом и померање пацијента је мање. Користили смо оптималне параметре из првог дела студије: низ од 5 импулса, дужина импулса 0.5 ms, ИСИ 3 ms, до 220 mA.

Директна кортикална стимулација. Монополарни стимулатор је коришћен за директну кортикалну и субкортикалну стимулацију са следећим параметрима: низ од 5 импулса, дужина импулса 0.5 ms, ИСИ 4 ms, до 25 mA.

Регистрација мишићних МЕР. Мишићни МЕР су регистровани паром иглених електрода у мишићима АПБ, ТА и АХ обострано, с растојањем од 2-3 cm између електрода. Горња граница импеданце за интрамускуларне електроде је била 2 k Ω . Мониторинг треба да укључи праћење анестетичких доза и физиолошких параметара и контролне ростралне или конралатералне МЕР кад је могуће. Регистрације МЕР су су извршене у дужини епохе од 100 ms, а након филтровања са филтером од 0.5 до 2000 Hz и увећања 10.000 пута. Моторни праг је дефинисан као јачина стимулације која изазива мишићни МЕР минималне амплитуде 30 μ V у три узастопна мерења са фреквенцијом од 1 Hz. Дистални мишићи удова су бољи за мониторинг МЕР због већег волумена моторних гируса који инервишу ове мишиће и директних синапси између моторних аксона ПМН за дисталне мишиће.

Стимулација ручја са регистрацијом СЕР на врату и поглавини. Медијални нерви су били стимулирани паром иглених електрода у ручју (4.7 Hz, дужина пулса 0.2 ms, јачина

стимулације до 20 mA). СЕП смо регистровали на C7 и C3'/C4' (кортикални одговор) са референцом на Fz.

3.2.4. Клинички исход

Неуролошки статус је процењен по стандардном протоколу пре хирургије, по буђењу из анестезије, 7 дана и 3 месеца после хирургије.

3.2.5. Анализа и статистика

Поредили смо пацијенте без промена МЕП са пацијентима са променама МЕП у групи са постоперативном моно/парапарезом и моно/параплегијом и групи без ових стања. Фишеров тест тачне вероватноће и дескриптивна статистика су коришћени за анализу.

4. Резултати

4.1. Број стимулуса у низу

Најнижи праг стимулације за добијање мишићних МЕП у испитиваним мишићима је постигнут низом од 5 импулса (ИСИ: 3 ms) пре краниотомије са статистички значајном разликом у односу на 2 импулса (ИСИ: 3 ms) као и на 3 импулса (ИСИ: 3 и 10 ms) (апендикс 1).

4.2. Моторни прагови

Најнижи моторни прагови добијени су са ИСИ од 3 ms, са статистички значајном разликом у поређењу са ИСИ од 4, 5 и 10 ms. Није било разлике између ИСИ од 2 и 3 ms у низу од 5 импулса.

Однос између интензитета струје и ИСИ за 2, 3 и 5 импулса је приказан у графицима (апендикс 6, 7 и 8).

Сви графици ИНТЕНЗИТЕТ = F (ИСИ), т.ј. $y=f(x)$ имају тренд експоненцијалне функције $y=a+bx+e^{px}$, где је y интензитет (mA) и x је ИСИ (ms). Функција има линеарни део $a+bx$ и експоненцијални део e^{px} (експоненцијална функција за основу p : $e^{px} = e^{x \ln p}$). Коефицијенти a , b , c и p су различити у формулама фитованих кривих са ограничењем $0 < p < 1$. Ово значи да различити мишићи имају исти тренд одговора независно од интензитета стимулуса и ИСИ (Јоксимовић и сар. 2015). Минимум функције је одређен за

сваког пацијента и сваки мишић. Разлика је била статистички значајна између 3 и 5 импулса пре краниотомије и 2 и 5 импулса после затварања дуре матер ([апендикс 2](#)). Сви графици одговарају мишићу ТА код пацијента старог 43 године са фронталним тумором или мишићу АПБ код пацијента старог 55 година са тригеминалном неуралгијом. Ова два пацијента и два мишића су одабрана због различите патологије и доступних резултата за све три категорије импулса. Наши резултати показију да је најефектнији ИСИ исти за мишиће горњих и доњих екстремитета и да је најефектнији ИСИ исти за стимулацију ниског и високог интензитета. Мишићни МЕР су регистровани у контралатералним мишићима АПБ са C1/C2, односно C2/C1 и C3/Cz, односно C4/Cz монтажом. У контралатералним мишићима ТА, МЕР су регистровани са Cz/Cz + 6 cm мотажом. Сви моторни прагови су у границама стандардне девијације референтних вредности које су објавили Селењи и сар. 2007а. Референтне вредности за десни ЕДК (76 ± 37 mA) и леви ЕДК (61 ± 22 mA) мишић су наведене у овом раду.

4.3. Мождана група

Нови нежељени постоперативни моторни исходи су забележени код 92.3% пацијената са променама МЕР. Било је 10 лажно негативних и 12 стварно позитивних налаза, што значи да је у 12 од 13 процедура са ИОМ, нови нежељени моторни исход био прогнозиран и хируршка техника томе прилагођена. 57 ИОМ налаза су били стварно негативни. Није било лажно позитивних случајева. Код 11 од 12 стварно позитивних случајева ([апендикс 9](#)) упозоравајући критеријум је био повећање прага за мишићне МЕР. У једном случају МЕР су нестали због хипотензије ([Сл. 18 и 19](#)). Лажно негативни случајеви су детаљно описани у [апендиксу 10](#). Код 5 пацијената ([апендикс 11](#)) моторни дефицит је настао постоперативно због вазоспазма (2), хематома у туморској колевци (2) и епидуралног хематома (1). Интраоперативни МЕР не могу да прогнозирају моторни дефицит неадекватно мониторисаних структура или који је настао постоперативно.

Нулта хипотеза је била да промене МЕР нису у вези са новим нежељеним постоперативним исходом. Фишеров тест тачне вероватноће је одбацио нулту хипотезу и показао високу статистичку могућност ове релације ($p < 0.0001$).

Final Report MEP: DCS Tib. Ant. L Tib. Ant. L

Name:
 Day of birth: 31/07/1981
 Patient ID:
 Gender: female
 Date / Time: 03/08/2012 / 10:54:13
 Procedure ID: 152

Inomed Medizintechnik G

Stimulation Parameters

Stim. Freq. [Hz]: 1.00
 Pulse Form: Pos
 Current [mA]: 5.30
 Pulse Width [µs]: 500

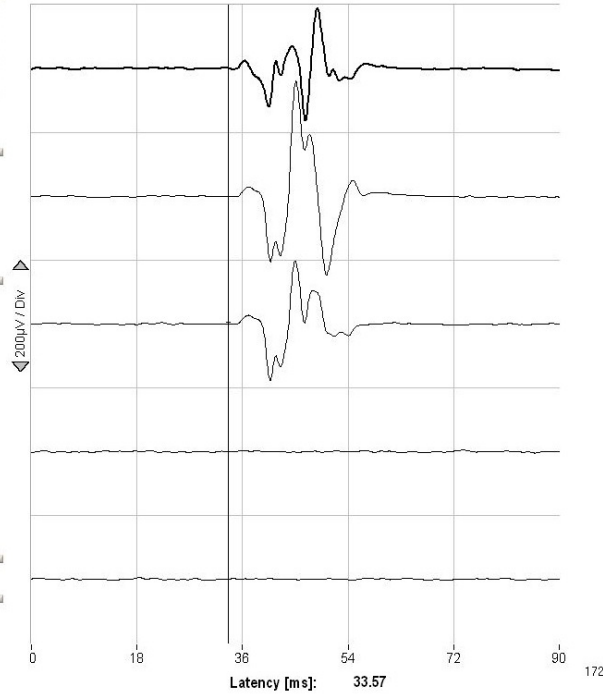
Curves Settings

Active Signal
 Tib. Ant. L / Tib. Ant.

Facilitation

Filter Settings

Notch Filter [50 Hz]:
 HFF [Hz]: 1000
 LFF [Hz]: 5.0



11/05/2016 14:19:11

Слика 18. РД ж. 31 год; Фронтални део тумора у кортикалној презентацији за ногу

Final Report MEP: TES MEP Thenar L Thenar L

Name:
 Day of birth: 29/11/1988
 Patient ID:
 Gender: male
 Date / Time: 03/12/2012 / 13:56:53
 Procedure ID: 175

Inomed Medizintechnik G

Final Report MEP: TES MEP Tib. Ant. L Tib. Ant. L

Name:
 Day of birth: 29/11/1988
 Patient ID:
 Gender: male
 Date / Time: 03/12/2012 / 13:56:53
 Procedure ID: 175

Inomed Medizintechnik G

Stimulation Parameters

Stim. Freq. [Hz]: 1.20
 Pulse Form: Pos
 Current [mA]: 119.51
 Pulse Width [µs]: 500

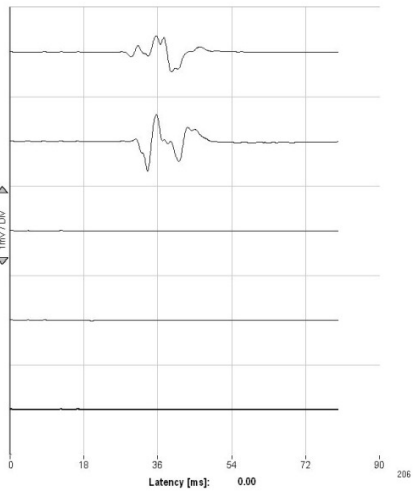
Curves Settings

Active Signal
 Thenar L / Thenar L

Facilitation

Filter Settings

Notch Filter [50 Hz]:
 HFF [Hz]: 1000
 LFF [Hz]: 5.0



11/05/2016 14:33:00

Stimulation Parameters

Stim. Freq. [Hz]: 1.20
 Pulse Form: Pos
 Current [mA]: 119.51
 Pulse Width [µs]: 500

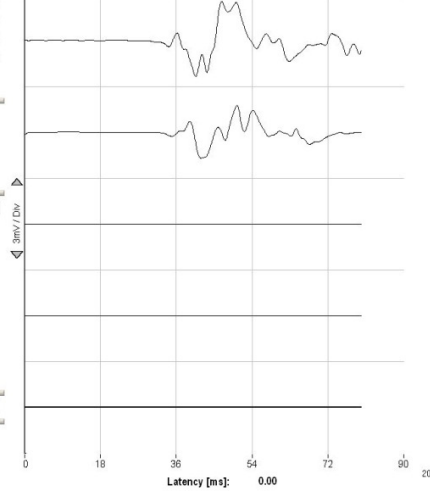
Curves Settings

Active Signal
 Tib. Ant. L / Tib. Ant.

Facilitation

Filter Settings

Notch Filter [50 Hz]:
 HFF [Hz]: 1000
 LFF [Hz]: 5.0



11/05/2016 14:32:07

Слика 19. МЖ м. 44 год; Губитак МЕП у левом АПБ и ТА због хипотензије у 15:21

4.4. Спинална група

Нови нежељени постоперативни моторни исход се десио у 100% пацијената са променама МЕР. Забележен је један лажно негативни налаз и 4 стварно позитивна налаза, што значи да је у 4 процедуре са ИОМ, нови нежељени моторни исход био прогнозиран и хируршка техника томе прилагођена. 43 ИОМ налаза су били стварно негативни. Није било лажно позитивних налаза.

Једини лажно негативни случај је шестогодишња девојчица примљена са спастичном парапарезом и могућим ходом. Хирург је направио ламинектомију са ламинопластиком од десетог до дванаестог торакалног пршљена. Мониторисани су МЕР мишића ТА и АХ и АПБ за контролу. На почетку и током целе процедуре потенцијали су били непромењени. 7 дана после хирургије пацијенткиња је могла да хода само уз помоћ због слабости. Није се жалила на бол. Три месеца после хирургије стање се вратало на преоперативно. Етиологија је била интрадурални-екстрамедуларни менингеом.

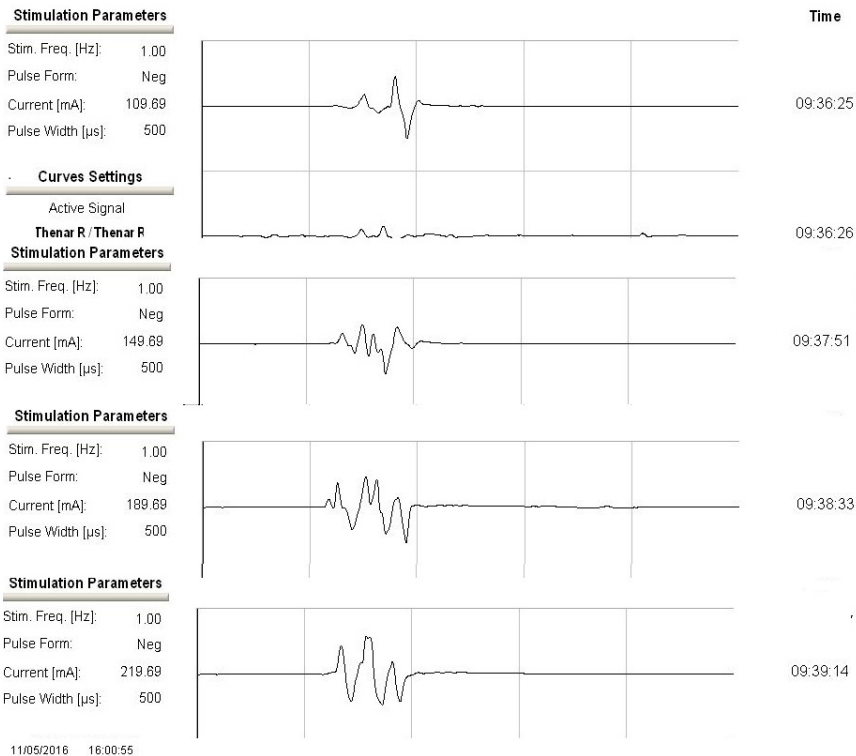
У 3 од 4 стварно позитивна случаја ([апендикс 12](#)) упозоравајући критеријум за МЕР је био повећање прага (Сл. 20). У случају пацијента старог 36 година са интрамедуларним менигеомом на деветом торакалном нивоу, нестали су МЕР леве ноге и поново се појавили после „*Time, Irrigation, Papaverine/Pressure*” (ТИП) интервенције, највише због повећања артеријског притиска (Сл. 21). Постоперативно пацијент је имао парезу леве ноге и могао је да хода уз помоћ. По отпусту из болнице потпуно се опоравио.

Аналаза спиналне групе је такође достигла статистичку значајност по Фишеровом тесту тачне вероватноће ($p < 0.0001$).

Final Report MEP: C2-C1 Thenar R Thenar R

Name: Patient ID: Date / Time: 29/11/2012 / 09:26:06
 Day of birth: 13/03/1986 Gender: male Procedure ID: 173

inomed Medizintechnik Gr



Слика 20. ДС м. 26 год: Повећање прага за десни АПБ у 9.36

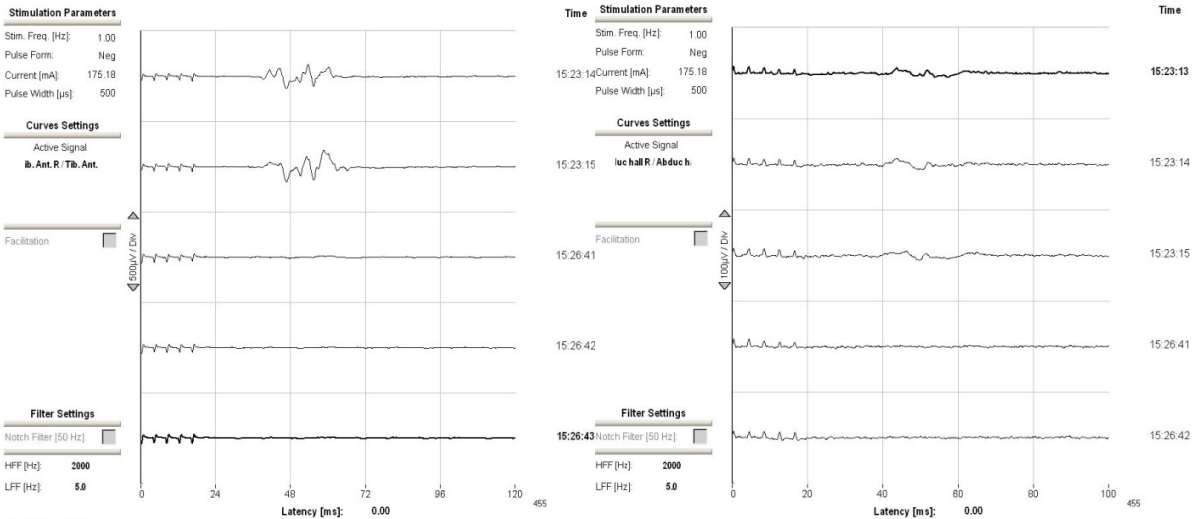
Final Report MEP: C2-C1 Tib. Ant. R Tib. Ant. R

Name: 04/01/975 Patient ID: Gender: male Date / Time: 02/03/2011 / 14:31:14 Procedure ID: 79

Final Report MEP: C2-C1 Abduc hall R Abduc hall R

Name: Marm, Miroslav Patient ID: 64101975 Gender: male Date / Time: 02/03/2011 / 14:31:14 Procedure ID: 79

inomed Medizintechnik



Слика 21. ММ м. 36 год: Губитак МЕР за десну ногу у 15:26

4.5. Сензитивност и специфичност

Користећи доле наведену формулу, сензитивност ИОМ у можданој групи је 54%, у спиналној групи 80%. Специфичност је у обе групе 100%.

$$\text{Сензитивност} = \frac{\text{Стварно позитивни}}{\text{Стварно позитивни} + \text{Лажно негативни}}$$

Ispraviti formule

$$\text{Специфичност} = \frac{\text{Стварно негативни}}{\text{Стварно негативни} + \text{Лажно позитивни}}$$

У нашој студији нови нежељени постоперативни моторни исходи су описани у 92.3% (мождана група) и 100% пацијената (спинална група) са променама евоцираних потенцијала. Било је 10 лажно негативних налаза у можданој групи и један лажно негативни налаз у спиналној групи (Таб. 1).

<p>Метод: Дизајн студије, број пацијената, тип операције</p>	<p>Резултати:</p> <p>Без промене МЕР: број нових нежељених постоперативних моторних исхода код пацијената без промена МЕР/сви случајеви без промене МЕР</p> <p>Са променом МЕР: број нових нежељених постоперативних моторних исхода код пацијената са променама МЕР /сви случајеви са променом МЕР</p> <p>Процент нежељеног исхода кад се МЕР промене</p> <p>Fisher exact test</p>
<p>Ретроспективна студија 48 узастопних пацијената код којих је ИОМ рађен током операције спиналних тумора (23 интрамедуларна, 13 интрадурална, 4 епидурална), тетрд корд синдрома (6), сколиозе (1) и компресивне мијелопатије (1).</p>	<p><u>МЕР преглед (n=48):</u></p> <p>Без промене МЕР: 1/44</p> <p>Са променом МЕР: 4/4 (100 %)</p> <p>Fisher exact test $p < 0.0001$</p>

<p>Ретроспективна студија 84 узастопних пацијената код којих је ИОМ рађен током операције можданих тумора (70), анеуризми (8), артериовенских малформација (2), апсцеса (2), глиоматозе (1) и церебралне цисте (1).</p>	<p><u>МЕП преглед (n=84):</u></p> <p>Без промене МЕП: 10/71</p> <p>Са променом МЕП: 12/13 (92.3%)</p> <p>Fisher exact test $p < 0.0001$</p>
---	---

Табела 1. Преглед доказа

5. Дискусија

5.1. Стимулација

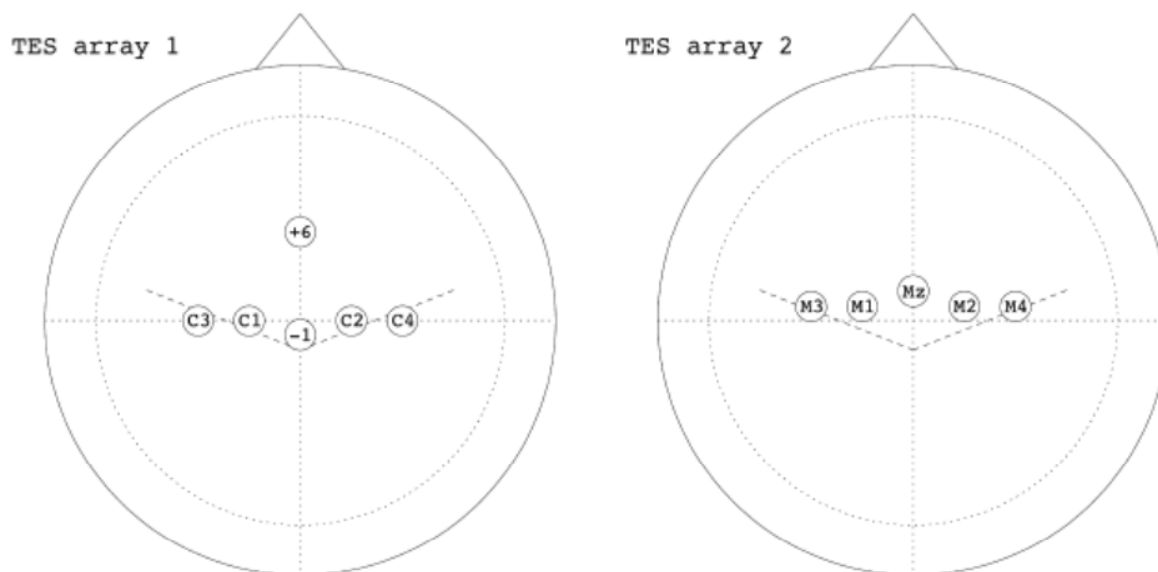
5.1.1. Електроде за стимулацију

Спиралне „*corkscrew*“ игле, праве игле и ЕЕГ електроде се користе за ТЕС. Спиралне игле се фиксарају у поглавину, са импеданцом мањом од 1 кΩ. ЕЕГ електроде се фиксирају гелом и могу да се поставе са импеданцом <2 кΩ пре уласка у операциону салу што штеди интраоперативно време (*MacDonald* и сар., 2003, 2007). Директна кортикална стимулација се спроводи субдуралним стрип електродама или сондом.

5.1.2. Монтаже за стимулацију

Анодална стимулација изазива МЕП ефикасније него катодни стимулуси кад се примени на скалп или мождану кору, док су катодни стимулуси ефикаснији за субкортикалну стимулацију (*Amassian*, 2002; *Szelényi* и сар., 2011). Зато су ТЕС и ДКС кортикалне монтаже анода-катода, субкортикалне катода-анода.

Електроде за поглавину се постављају на измерена места преко моторне коре (Сл. 22). Један начин је C3, C1, C2, C4, Cz _ 1 cm и Cz + 6 cm (*Deletis*, 2002). Неки помере мало напред места као C + 1 cm и означе их као моторна M3, M1, Mz, M2 и M4 места (*MacDonald* и сар., 2007).



Слика 22. ТЕС монтаже. У реду 1 (Deletis, 2002), -1 је Cz - 1 cm и + 6 је Cz + 6 cm. У реду 2 (MacDonald и сар., 2007), места су обележена са 'M' и налазе се на C + 1 cm локацијама, осим Mz на Cz + 2 cm због места за Cz регистрацију СЕП.

Ова места би могла да ограниче ТЕС артефакт због веће раздаљине од СЕП електрода за поглавину преко којих стимулуси стижу у „headbox“. Није позната разлика у ефикасности између С и М места. Делетис и Сала поставе цео сет електрода за ТЕС на поглавину, јер не може да се претпостави која монтажа даје мање померање пацијента. ТЕС за Д-талас не изазива померање пацијента јер један стимулус не доводи до грчења мишића.

Уобичајене монтаже за ТЕС су хемисферична, интер-хемисферична и средња линија (Сл. 22).

Хемисферичне. Хемисферичне монтаже су C3–Cz и C4–Cz (Deletis, 2002; MacDonald и сар., 2004, 2007; Dong и сар., 2005; MacDonald, 2006; Szelényi и сар., 2007). Оне стимулишу преодминантно леву и десну хемисферу и изазивају већином унилатералне МЕП. Препоручују се за испитивање укрштања (контралатерални одговори потврђују укрштање, док ипсилатерални одговори откривају неукрштање влакана) за МЕП лица и руке, али не и ноге. Ограничавају померање пацијента због низа импулса и могу да ограниче продирање струје у дубину.

Интерхемисферичне. Интерхемисферичне монтаже су C1/C2 и C3/C4 (Deletis, 2002; MacDonald, 2006; MacDonald и сар., 2007; Szelényi и сар., 2007). Оне изазивају МЕР руке, ноге и сфинктера, али се не саветују за МЕР лица због збуњујуће ексцитације фацијалиса (Dong и сар., 2005). Обично дају обостране одговоре са нижим прагом и већом амплитудом супротно од аноде. Мењање аноде дозвољава симетрични преглед, нпр. C1–C2 онда C2–C1 за десну па леву страну (обрнуто за неукрштање). Бифазични импулси производе симетричне МЕР, али не могу да испитају укрштање и могу да дају јаче померање пацијента. C1/C2 је мање потентна од C3/C4, можда због токова струје кроз поглавину. Ипак пацијент се мање помера и може да ограничи продирање струје. C3/C4 је можда потребна неким пацијентима, али је померање јаче и може да подстакне продирање струје до нивоа капсуле интерне. Прелазак на C3/C4 током хирургије може да буде потребан због слабљења МЕР са C1/2 (MacDonald и сар., 2007).

Средња линија. Монтажа средње линије је Cz _ 1 cm са Cz + 6 cm (Deletis, 2002; Szelényi и сар., 2007). Она изазива симетричне МЕР ногу са ограниченим померањем пацијента, али је мање ефикасна од интерхемисферичних стимулуса и не препоручује се за МЕР руке и лица. Може да буде у предности током хирургије задње јаме у седећем положају кад интракранијални ваздух преко конвекситета хемисфера може да смета короналној ТЕС.

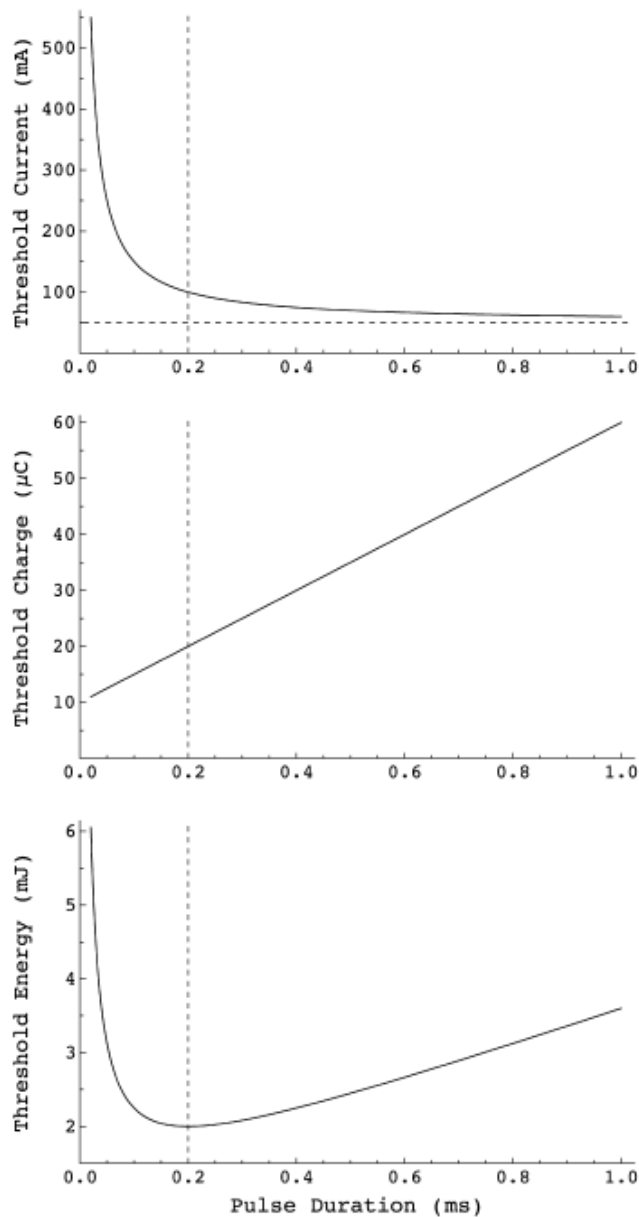
Интракранијалне монтаже. Директни кортикални и субкортикални стимулуси су углавном монополарни са сондом и референтном електродом на поглавини, иако биполарна стимулација може да изазове МЕР (Yamamoto и сар., 2004; Szelényi и сар., 2011). Интракранијални стимулуси дају унилатералне МЕР и минимално померање пацијента. Продирање и расипање струје је минимално близу прага стимулације, али расте са интензитетом; монополарна стимулација није за мапирање при високим интензитетима.

5.1.3. Параметри импулса ТЕС

Аксон и нерв се активирају проласком струје између катоде и аноде. Катода деполаризује, анода хиперполаризује оближње аксоне. Праг за активацију већих аксона је нижи, јер већи аксони имају нижи унутрашњи отпор. Праговна стимулација нерва побуђује само велика влакна. Супрамаксимална стимулација активира и мала влакна. Збирни мишићни акциони потенцијал регистрован на нерву после супрамаксималне стимулације је

сумација акционих потенцијала много аксона. Његова амплитуда варира са јачином стимулације. Кад су сва влакна ексцитирана, амплитуда збирног акционог потенцијала не расте са повећањем стимулације.

Параметри правоугаоног стимулуса су дужина импулса или трајање D у милисекундама (ms), јачина I у милиамперима (mA), набој Q у микрокулонима (μC) и енергија E у милиџулима (mJ). Набој $Q = I \times D$ је количина електрицитета и најрелевантнији параметар за стимулацију и ексцитотоксичност. За резултат једначине $E = I^2 \times D \times R \times 0.001$ у mJ, R отпор у $k\Omega$ и 0.001 су потребни кад су друге променљиве у горе наведеним јединицама. Енергија производи топлоту и најважнији је параметар за топлотну повреду. Безбедна граница Међународне комисије за електротехнику (МКЕ) је 50 mJ уз отпор од 1 $k\Omega$ (IEC, 1998). Јачина импулса довољна да изазове одговор подражљивог ткива зависи од дужине и особина прага подражљивости ткива познатих као реобаза и хронаксија. Реобаза је праговни интензитет струје при бесконачној дужини импулса D , а хронаксија је D са праговним интензитетом у вредности две реобазе. Сл. 23 приказује две функције са трајањем D од 0.02 до 1 ms уз реалне вредности реобазе, хронаксије и отпора од 50 mA, 0.2 ms и 1 $k\Omega$. Очигледно је да: (1) струјни праг опада нагло од високих вредности са кратким импулсима до реобазе са дугим импулсима, (2) празни набој расте линеарно са дужином импулса, и (3) празна енергија стрмо пада од високих вредности са дугим импулсима до минимума хронаксије и поново расте до дужих импулса. Зато кратки импулси ограничавају набој на рачун јаке струје и енергије, док дуги импулси ограничавају струју на рачун високог набоја и енергије. Дужина импулса једнака хронаксији смањује енергију док балансира струју и набој и може се сматрати оптималном.



Слика 23. Струјни праг, набој и енергија импулса дужине 0.02–1.0 ms за реобазу од 50 mA (хоризонтална испрекидана линија), хронаксију 0.2 ms (вертикалне испрекидане линије) и отпор 1 k Ω . Преузето уз дозволу издавача *Elsevier Ltd.; MacDonald и сар.*, 2013. ©2013.

Селењи и сар. (2007) су одредили средњи струјни праг за АПБ при ТЕС од 5 импулса, С3/4 монтажа, пропофол и реми/фентанил анестезија за 3 дужине импулса и 4 вредности ИСИ. Одговарајуће реобазе и хронаксије су добијене са 44 – 59 mA и 0.18 до 0.23 ms у зависности од ИСИ. Тако је средња реобаза за МЕП АПБ-а око 50 mA под уобичајеним интраоперативним условима и ТЕС МЕП имају средњу хронаксију око 0.2 ms. Максимални

излаз стимулатора од четири струјна прага за АПБ који не прелази границу безбедности од 50 mJ био би разуман дизајн стимулатора. Одговарајућа максимална струја, набој и енергија импулса за D од 0.02 до 1 ms могу се одредити са три једначине за праг, користећи израчунату средњу хронаксију од 0.2 ms и реобазу од 200 ms (4 × средња АПБ реобаза). Према овој анализи, жељени максимални излаз стимулатора би испоштовао МКЕ границу од 50 mJ са дужином импулса 0.05 – 0.80 ms. Дужина импулса близу средње хронаксије од 0.2 ms је такође оптимална.

Из историјских и регулативних разлога данас се користе две дужине импулса 0.05 ms и 0.5 ms. Обе су ефикасне, али представљају екстреме. Недостаје стимулатор са променљивом дужином импулса и максималним излазом који се подешава према дужини импулса. Комерцијални стимулатори имају фиксни максимални излаз са фиксном или променљивом дужином импулса. У другом случају, стручњаци користе дуге импулсе јер је максимална струја недовољна да константно даје МЕР са кратким импулсима. Стимулатор са довољним излазом близу процењене хронаксије од 0.2 ms није одобрен. Будуће студије треба да дају додатне податке о односу интензитет-дужина у циљу боље дефиниције реобазе и хронаксије и дизајна стимулатора.

5.1.4. Параметри интракранијалних импулса

Праговна и максимална струја је нижа са монополарном ДКС-ом са низом импулса, као што је приказано у 4 студије:

Две студије су користиле импулсе различите дужине до 20 mA са анодом пречника 1 cm и инхалационим анестетцима. Танигучи и сар. (1993) је користио ИСИ 2-4 ms и импулсе дужине 0.2-0.5 ms. Праг за моторни гирус је био 6-12 mA и варирао је са дужином, али однос интензитет – дужина није системски анализиран. Чедик и сар. (1996) је користио ИСИ 2 ms и импулсе дужине 0.2-0.4 ms. Средња вредност прага за моторни гирус је била 12 mA.

Две студије су користиле дужину 0.5 ms, ИСИ 4 ms и максимални интензитет 25 mA. Селењи и сар. (2007) су користили низ од 5 импулса и аноду пречника 0.4 cm у облику стрип електроде са 8 контаката завучене испод лобање. Средња вредност прага је била 15

mA, али није увек стимулирана моторна кора. Симон и сар. су проучавали низ од 6 импулса са анодом неодређеног дијаметра. Средња вредност прага за моторни гирус је била 8.5 mA; са пропофолом за 1.3 mA и са инхалационим анестетцима за 4.8 mA виша него у будном стању (Simon и сар., 2010). Праг је растао са дубином анестезије.

5.1.5. Константни напон, струја или набој?

Из историјских и регулативних разлога, данас се најчешће користе стимулатори са константним напоном за ТЕС МЕР мониторинг. Интензитет стимулације зависи од отпора који се мења из више разлога током операције. Зато је пожељно читавање излазне струје. Стимулатори са константним напоном постижу бржи набој (1c/s у односу на 0.1 c/s) и нижи набој за исту стимулацију (Hausmann и сар, 2002).

Стимулатори са константном струјом подешавају напон тако да се добије жељена струја, независно од отпора. Они су погоднији за интракранијалну стимулацију и зато се чешће користе за ТЕС.

Дизајн стимулатора са константним набојем би био логичан след јер је набој најрелевантнији параметар стимулације и празни набој је линеарно зависан од трајања импулса. Такав уређај би подесио напон да даје струју потребну за дужину импулса која даје одабрани набој; максимални набој би се линеарно мењао са одабраном дужином импулса.

5.1.6. Параметри низа импулса

Број импулса у низу и ИСИ у ms или фреквенција у Hz ($ISI = 1000/\text{фреквенција}$) нису стандардизовани и сваки програм бира свој начин. Додавање импулса смањује праг за МЕР и повећава амплитуду, трајање и полифазију (Сл. 6). Обично је најмање 3 импулса неопходно за добијање МЕР. Неки аутори користе 3 или 4 импулса (Calancie и сар., 1998, 2001). Други сматрају да је више импулса потребно, посебно за МЕР ногу. Зато се препоручује 5 импулса за почетак, иако је мање довољно за неке пацијенте, док је за друге потребно више импулса (Deletis, 2002; MacDonald, 2006; Mac-Donald и сар., 2003,

2007). Неки аутори користе 6-8 импулса за дуге полифазичне МЕП (*Quinones Hinojosa* и сар., 2005а).

За МЕП фаџијалиса се препоручује три импулса на почетку, али више може да буде потребно (*Dong* и сар., 2005). Средња ТЕС може да се рашири на фаџијални нерв и прави узгредне периферне одговоре кратких латенци (5–7 ms) уз појединачне импулсе. Не треба користи један импулс за мониторинг фаџијалиса и латенца МЕП фаџијалиса добијених низом импулса треба да буде дужа од 10 ms (*Dong* и сар., 2005).

Неки аутори користе ИСИ од 2 ms (*Calancie* и сар., 1998, 2001). Иако је 2 ms релативни рефракторни период за Д талас, ИСИ од 4 ms омогућава потпуни опоравак Д таласа, смањује праг за МЕП и добар је за почетак мониторинга (Table 2) (*Deletis* и сар., 2001а,б; *Szelényi* и сар., 2007). МЕП руке (али не и ноге) имају највећу амплитуду и најједноставнију морфологију са ИСИ од 1-2 ms, што може такође да разликује стимулус артефакт од МЕП фаџијалиса (*Dong* и сар., 2005; *Scheufler* и сар., 2005). Зато је логично почети са ИСИ од 1-2 ms када се прати само лице и рука. Индивидуална подешавања ИСИ могу да повећају МЕП у неких пацијената или анестезиолошким стањима (*Deletis* и сар., 2001б; *Deletis*, 2002; *MacDonald*, 2006).

У нашој студији ИСИ од 3 ms је дао најниже моторне прагове (62 ± 29 mA).

5.3. Регистрација Д-таласа

Д-таласи се региструју стерилном електродом са 3 или 4 контакта тако да различити биполарни парови могу да се изаберу за регистрацију. За хирургију кичмене мождине препоручује се мониторинг каудално и контролна електрода рострално (нпр. Сл. 1 и 13). Хирург може да постави електроде епидурално после отварања или анестезиолог може да их пласира кроз канилу пре операције (*Boyd* и сар., 1986; *Burke* и сар., 1992; *Deletis*, 1993). Субдуралне електроде се увлаче на горе од лумбалне пункције или се постављају по отварању (*Iwasaki* и сар., 2003; *Sutter* и сар., 2007). Перкутано постављање захтева радиографско праћење.

Типична регистрација користи временску епоху од 10–20 ms, 5-20 понављања и филтер од 0.2–2 Hz до 1500–3000 Hz (*Deletis*, 1993, 2002). Неки извештаји препоручују 500 Hz за филтрирање нижих фреквенција, мада то смањује амплитуду (*Burke* и сар., 1992).

5.4. Регистрација мишићних МЕР

Мишићни МЕР се региструју површним електродама, субдермалним или интрамускуларним иглама (*Deletis, 2002; MacDonald, 2006; Langeloo и сар., 2003*). Интрамускуларна регистрација даје највећу амплитуду. МЕР екстремитета се региструју у трбуху мишића паром електрода удаљених 2-3 cm. За кранијалне МЕР се саветује размак мањи од 0.5 cm да се умање сигнали из околних мишића; дупле удице могу да имају предност (*Deletis и сар., 2009*). Мишићни МЕР имају висок сигнал/шум однос и не захтевају усредњавање. Временска епоха од 100 ms и филтер од 10–100 Hz до 1500–3000 Hz се користе за МЕР екстремитета, али дужа епоха је можда потребна за патолошки продужене одговоре. Временска епоха је краћа за кранијалне МЕР. Стимулус артефакт може да сакрије кранијалне МЕР са овим параметрима; подешавање ниског филтера на 0.2–2 Hz до 150–300 Hz може да помогне (*Dong и сар., 2005*).

Регистрација МЕР руке обично укључује АПБ; први дорзални интересални мишић и абдуктор дигити миними; флексори и екстензори подлактице су алтернатива. Регистрација МЕР ноге обично укључује ТА и АХ. Додатни мишићи који обухватају више сегмената кичмене мождине, коренова или нерава могу да се користе према индикацијама. СМАР дисталних мишића се типично користе за ИОМ јер имају богатију инервацију од проксималних мишића (*Jankowska и сар., 1975*).

МЕР фацијалиса укључује орбикуларис орис и друге мишиће (*Dong и сар., 2005; Fukuda и сар., 2008*). МЕР вагуса може да се региструје у гласним жицама или крикотироидним мишићима (*Deletis и сар., 2009*). Неки аутори региструју МЕР других кранијалних нерава према индикацијама.

5.5. Утицај анестезије и системских фактора на МЕР

Анестезија и други системски фактори могу озбиљно да утичу на МЕР и доведу до погрешне интерпретације ако се не препознају.

5.5.1. Анестезија

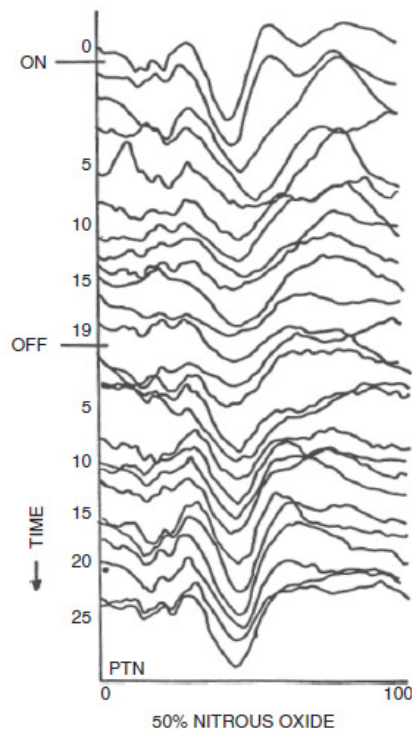
МЕП су осетљиви на анестетике на три места. Прво место дејства анестетика је моторна кора. Директна стимулација пирамидних ћелија моторне коре даје Д-таласе, док индиректна стимулација преко интернеурона даје И-таласе. Анестетици смањују И-таласе али мало утичу на Д-таласе, јер синапсе не учествују у њиховом настанку. Д-таласи могу да се добију са свим анестетцима, мада високе концентарције инхалационих анестетика умерено смањују њихову амплитуду (*Boyd и сар., 1986; Burke и сар., 1992; Deletis, 1993*).

Друго место дејства анестетика су ћелије у предњим роговима кичмене мождине. Овде се Д- и И-таласи темпорално сумирају. Ако досегну праг, ћелија предњег рога се деполаризује и даје периферни нервни акциони потенцијал. Анестетици изазивају делимичну синаптичку блокаду, због чега се теже постиже праг деполаризације. Блокада И-таласа у кори и синапсама у кичменој моздини даље смањује могућност стварања *СМАР*. Халогени инхалациони анестетици укидају МЕП преко 0.3 – 0.5 минималне алвеоларне концентрације (*MAC*) (*Haghighi и сар., 1990a, 1990b; Woodforth и сар., 1996*). Због отпорности Д-таласа ефекат анестезије на α -моторни неурон се делимично ублажава при ниским концентрацијама и транскранијалном стимулацијом са више импулса. Тако се формира више Д-таласа који се сумирају на α -моторном неурону и дају моторни одговор ако је ИСИ 2 – 5 ms (*Taniguchi и сар. 1993, Taylor и сар. 1993*).

Треће место дејства анестетика је неуромишићна спојница. Са изузетком неуромишићних блокатора, други анестетици немају ефекат на неуромишићну спојницу. Мишићна релаксација је пожељна код епидуралне регистрације и на периферним нервима.

Инхалациони анестетици имају различите профиле и испитивани су њихови ефекти на СЕП и МЕП при једнаким вредностима *MAC*. Анестетичка моћ лека се процењује *MAC*-ом при којој 50% пацијената одговара на болну драж. Према резултатима испитивања најјачи је азотни оксид>изофлуран=севофлуран=десфлуран>енфлуран>халотан (*McPherson и сар. 1985; Salzman и сар. 1986*). Друга битна разлика између ових лекова је растворљивост у ткивима (халотан>енфлуран>изофлуран>севофлуран>десфлуран). Што је лек мање растворљив, брже му се мења концентрација (*Ku и сар. 2002*). Тако дејство десфлурана почиње најбрже. Праг за мишићне МЕП је виши, а и мање успешно се добијају са инхалационим анестетцима, који се зато не препоручују (*Simon и сар., 2010*).

Азотни оксид је сто пута слабији анестетик од инхалационих лекова према МАС. Смањује N_{20} СЕП одговор више него изофлуран (Thornton и сар. 1992). Кад се користи сам, прави постепене промене амплитуде и латанце на дозно-завистан начин. Пошто је врло нерастворљив те промене су брзе као што показује сл. 24.



Слика 24. Ефекат азотног оксида на P_{40} СЕП одговор задњег тибијалног нерва. Амплитуда одговара се значајно смањује 10 – 15 мин после увођења азотног оксида и опоравља после укидања лека. Преузето уз дозволу издавача Elsevier Ltd.; Newer (Ed) 2008. ©2008.

Кад се додаје инхалационим анестетцима има негативно адитивно и синергистичко дејство на СЕП. Азотни оксид више утиче на МЕП од инхалационих анестетика (Sloan 1997), али је прихватљив у концентрацији испод 50% (Jellinek и сар. 1991).

Због негативног ефекта инхалационих анестетика на СЕП и МЕП, анестезиолози користе интравенску аналгезију (опиоиде или кетамин) уз интравенску седацију (нпр. пропофол). Циљ комплетне опште анестезије је комбинација губитка свести, аналгезије, седације, мишићне релаксације и амнезије.

Опиоиди (фентанил, алфентанил, суфентанил, морфин, меперидин, ремифентанил) омогућавају аналгезију у анестезији. Ефекат опиоидних аналгетика на евоциране потенцијале је благ. Они се везују се за опиодне рецепторе за разлику од инхалационих анестетика који делују преко *GABA* и *NMDA* путева. Због различитог механизма дејства, опиоиди изазивају слабију седацију и губитак свести у односу на инхалационе анестетике и седативе.

Кетамин је алтернатива опиоидима и инхалационим анестетцима. Даје одличну аналгезију и хипнозу али и халуцинације и повећава интракранијални притисак. Кетамин је ексцитаторни лиганд *NMDA* рецептора (антагониста *NMDA* рецептора, блокатор калцијумских канала *NMDA* рецептора) и зато појачава синаптичку функцију. Повећава СЕП амплитуду и има минималне ефекте на АЕП, ВЕП и МЕП.

Барбитурати испољавају синаптичке ефекте преко *GABA_A* рецептора. Студије су показале пад амплитуде и продужење латенце кортикалних СЕП. Немају ефекта на субкортикалне СЕП и АЕП. Снижење МЕП амплитуде или нестанак МЕП траје 45-60 мин после индукције са тиопенталом.

Други пожељни интравенски лекови су етоמידат и бензодиазепини. Бензодиазепини, нарочито мидазолам, се користи у тоталној интравенској анестезији (ТИВА) због одличне седације и амнезије. Механизам дејства је преко синаптичких и екстрасинаптичких *GABA_A* рецептора, али различит од барбитурата због мање израженог дејства на ЕЕГ. Мидазолам благо смањује кортикални СЕП.

Етоמידат се такође везује за *GABA_A* рецепторе, у мањим дозама изазива нападе код пацијената са епилепсијом, смањује продукцију кортизола и повећава СЕП и МЕП амплитуду. Ово повећање се дешава при истим дозама ТИВА потребним за седацију и амнезију. Симптом повећане кортикалне ексцитабилности је миоклонус који се јавља са етоמידатом. Кетамин и етоמידат су једини анестетици који појачавају кортикалне евоциране потенцијале. Етоמידат је одличан лек за индукцију и мониторинг МЕП.

Пропофол се везује за синаптичке и екстрасинаптичке *GABA_A* рецепторе. Врло брзо се метаболише. Даје дозно зависну ЕЕГ деперсију сличну барбитуратима. Пропофол узрокује мању супресију ексцитабилности ПМН него инхалациони анестетици. Зато су опиодна ТИВА и пропофол препоручени анестетици за мониторинг МЕП (*Calancie и сар.*, 1998, 2001;

Deletis, 2002; *Langeloo* и сар., 2003; *Szelényi* и сар., 2005, 2007; *MacDonald*, 2006; *Sala* и сар., 2006; *MacDonald* и сар., 2007). Високе дозе пропофола могу да укину евоциране потенцијале (*Logginidou* и сар. 2003). Комбинација пропофол и кетамин може да повећа МЕР амплитуду (*Kawaguchi* и *Furuya* 2004).

Продубљивање анестезије и администрација у болусима смањује или укида мишићне МЕР, док их плића анестезија повећава. Стабилна анестезија је пожељна, али подешавање може да буде медицински индиковано.

Summary of neurophysiological effects of hypnotics

		EEG	SEP	AEP	MEP
Specific GABA agonist	Propofol	Spindles, vertex-wave, B-S	↓	↓↓	↓
	Etomidate	Spindles, vertex-wave, B-S	↑	↓↓	↓
GABA and others	Halothane	B-S variable	↓↓	↓↓	↓↓
	Isoflurane	B-S	↓↓	↓↓	↓↓
	Enflurane	B-S, seizures	↓↓	↓↓	↓↓
	Sevoflurane	B-S, seizures	↓↓	↓↓	↓↓
	Desflurane	B-S	↓↓	↓↓	↓↓
	Barbiturates	B-S, epileptiform patterns	↓↓	↓↓	↓↓
	Alpha 2 agonist	Clonidine	Slow	↓	?
NMDA antagonist	Dexmedetomidine	Slow	↓	?	↓
	Nitrous oxide	Frontal beta	↓↓	–	↓↓
	Ketamine	Theta	↑	–	↓
	Xenon	Central slow	↓	↓	↓
Slow wave sleep		Spindles, vertex-wave	↓	↓	↓

Табела 2. Преглед неурофизиолошких ефеката хипнотика у моноанестезији при 1 MAC (за гасне анестетике). Спороталасно спавање је наведено за поређење. Преузето уз дозволу издавача *Elsevier Ltd.; Newer (Ed)*, 2008.©2008.

5.5.2. Неуромишићна блокада (НМБ) и МЕР

За мишићне МЕР најбоља је анестезија без НМБ (*Deletis*, 2002; *MacDonald*, 2006). У супротном може да буде делимична и контролисана, што може да буде тешко и компликује интерпретацију. Пролазна неуромишићна блокада је дозвољена за интубацију кад екстензија врата и позиција пацијента нису критични. Кад ови маневри могу да направе компресију кичмене мождине, најбоље је да се раде уз мониторинг МЕР и без НМБ.

Мишићна релаксација побољшава СЕП и епидуралну регистрацију јер укида ЕМГ активност параспиналних мишића.

Комплетна НМБ онемогућава регистрацију СМАР. Делимична блокада редукује покрет и олакшава неке хируршке процедуре. У тим случајевима је потребно пажљиво праћење блокаде неуромишићне спојнице. Кад се НМБ процењује одговором „*train of fore*” при стимулацији од 2 Hz, СМАР мониторинг је прихватљив са два од четири одговора (Calancie и сар. 1998).

Мишићни релаксант се даје континуирано у инфузији, пре него у болусима. Рекурониум кратког дејства (15 мин) има предност у односу на цисатракуриум средње дугог дејства (40 мин).

5.5.3. Утицај артеријског притиска на МЕП

Веза између артеријског крвног притиска и амплитуде МЕП захтева пажљиву анализу.

Ауторегулација у мозгу и кичменој мождини опстаје под анестезијом и одржава физиолошку перфузију у оквиру опсега средњег артеријског притиска (САП), од 50–60 до 120–150 mmHg. Зато неурони добијају потребни проток крви и њихови потенцијали се не мењају са крвним притиском у оквирима ауторегулације .

Доња граница ауторегулације (ДГА) варира од 33 mmHg до (ретко) 113 mmHg и неки анестезиолози препоручују да просечна ДГА буде 70 mmHg. Додатно, старији пацијенти, хипертензија и дајабетес могу да повећају ДГА или ублаже ауторегулацију, доводећи до линеарнијег односа између перфузије ткива и САП. Преоперативна патологија типа артеријска стеноза, тумор или компресија могу да поремете ауторегулацију.

Зато артеријски притисак постаје критичан када је пренизак за одржавање адекватне перфузије. То може да се деси кад озбиљна хипотензија превлада ауторегулацију, или са благом редукцијом САП код пацијената са високом ДГА или ублаженом ауторегулацијом.

Нерво ткиво постаје исхемично и падају МЕП; овај ефекат је обично генерализован. Слично локализована патолошка дисауторегулација може да изазове локализовану исхемију и фокални пад МЕП са умереном редукцијом САП. У обе ситуације, повећање

крвног притиска може да поврати крвоток и МЕР ако је главни узрок исхемија због недовољног САП.

Неколико техника је доступно за интраоперативни мониторинг ефекта исхемије на мозак: регионални мождани проток крви, мерење каротидног притиска и транскаранијални доплер. Мерење сатурације кисеоником у југуларним венама и блиска инфрацрвена спектроскопија откривају поремећаје оксигенације. ЕЕГ и СЕР бележе поремећај функције мозга услед хипоксије/исхемије.

5.5.4. Утицај трећих фактора на МЕР

Подударна промена САП и амплитуде МЕР није увек због исхемије. Трећи фактор има исти ефекат на оба параметра и промењив је. Најчешће, анестезиолози смање анестезију да повећају крви притисак и тако повећају МЕР; или продубе анестезију да сниже крвни притисак и такође смање МЕР. Неки други лекови за крвни притисак могу да мењају амплитуду МЕР преко афинитета за неуромодулаторне рецепторе. На пример, алфа-2-антагонисти могу да смање МЕР, док хипертензивни лек фенилефрин може да их повећа повишењем ексциtabilности моторног неурона; теоретски сличне ефекте имају ефедрин или вазопресин (*Rekling* и сар., 2000). Магнезијум сулфат снижава крвни притисак и МЕР путем неуромускуларне блокаде. Као патофизиолошки пример, акутна компресија кичмене мождине може да изазове пролазну хипертензију због норадренергичног таласа, што би такође пролазно повећало МЕР изнад притиснутог сегмента.

5.5.5. Други механизми повреде

Постоје други механизми повреде и инсистирање на повећању САП као одговор на пад МЕР може да одложи специфичну интервенцију. На пример акутна компресија кичмене мождине брзо блокира провођење и покреће временски зависно оштећење ткива ако се не отклони. Секундарна исхемија и посттрауматска неурогена хипотензија могу да следе, али чекање на повећање САП не лечи главни узрок и може да потроши драгоцену време. У таквим условима, моментални прекид хирушког маневра без подизања САП може да помогне (*MacDonald* и сар., 2007).

Истовремено подизање САП може да има смисла ако не смета или не одлаже примарни третман. Неурофизиолог треба да извуче из контекста највероватнији узрок погоршања МЕР и да предузме одговарајуће мере.

5.5.6. Утицај температуре на МЕР

Умерено ниске температуре продужавају латенце, а висике температуре их скраћују. Ефекат може да буде генерализован према температури тела, или локализован на хладан екстремитет од интравенске инфузије, или на сегмент кичмене мождине изложен хладном ваздуху или раствору. Дубока хипотермија онемогућава мишићне МЕР (*MacDonald и Janusz, 2002*).

5.5.7. Утицај других системских фактора на МЕР

Други системски фактори су мање чести али важни узроци промене МЕР. Значајно позитиван баланс течности може да узрокује едем скалпа што утиче на ТЕС и МЕР (*MacDonald и Janusz, 2002*). Озбиљан електролитни дисабаланс, хипоксемија, хиперкапнија, хипокапнија или анемија могу да узрокују погоршање МЕР.

5.6. Безбедност

Интраоперативни мониторинг МЕР је довољно сигуран за клиничку употребу у рукама експерта уз мере предострожности, али може ненамерно да повреди пацијента.

Питања безбедности укључују опасан интензитет стимулације, угриз језика, епилептичне нападе, компликације од стране инвазивних електрода, повреде изазване померањем, аритмију и релативне контраиндикације.

5.6.1. Опасан интензитет стимулације

У почетку се сматрало да ТЕС може да узрокује ексцитотоксичне, електрохемијске или топлотне повреде мозга или поглавине.

5.6.2. Ексцитотоксичност

Ексцитотоксичне повреде се дешавају кад су неурони оштећени прекомерном стимулацијом. Наше разумевање ексцитотоксичности долази од есперимената на животињама са продуженом ДКС. Они су подразумевали континуиране низове импулса фреквенце 50 Hz који су трајали сатима изнад прага повреде. Набој (Q) и густина набоја (QD) у IC/cm^2 су реципрочни кофактори који одређују праг повреде. Испод прага, možдана кора подноси стимулацију неодређено; изнад прага, озбиљност штете расте са сатима стимулације. Питање је колико су ови експерименти значајни за ИОМ. У ствари, максимални Пенфилдови и МЕР параметри за ДКС прелазе праг експерименталне повреде, али су безбедни с обзиром на клиничке или хистолошке знаке повреде (*MacDonald, 2002; MacDonald и Deletis, 2008*). Треба се држати објављених параметара и користити шире електроде да се ограничи густина набоја.

Висок набој за ТЕС може да буде токсичан ако се примени директно на možдану кору. Поглавина и лобања расипају набој 1:20 (*MacDonald, 2002*). Електроконвулзивна терапија може да направи интракранијални набој и густину набоја изнад експерименталног прага повреде, али научни став не прихвата ту могућност. Максимални објављени ТЕС МЕР параметри треба да изазову интракранијални набој и густину набоја испод експерименталног прага повреде. Зато регистровани ТЕС стимулатори могу да направе ексцитотоксичност са минималном вероватноћом.

5.6.3. Електрохемијске повреде

Електрохемијске повреде се дешавају на споју електроде и ткива и зато се тичу ДКС али не и ТЕС. Могу да се десе са импулсима ширим од 1 ms или пролонгираним монофазним низовима; бифазним низови не доводе до електрохемијске повреде (*Girvin, 1978*). Зато ширина импулса за ДКС не треба да прелази 1 ms и Пенфилд техника треба да користи бифазне импулсе (*Girvin, 1978; MacDonald и Deletis, 2008*). Кратки низови монофазних импулса за мониторинг ДКС МЕР се сматрају сигурним (*MacDonald и Deletis, 2008*).

5.6.4. Топлотне повреде

Топлотне повреде се дешавају ако енергија импулса расипа превише топлоте. Веома висока праговна енергија импулса у трајању од 0.005–0.015 ms је оштетила мождану кору у раним животињским експериментима и зато се препоручују импулси ширине 0.1 ms за ДКС (*Girvin, 1978*).

Стимулатори за ТЕС треба да поштују безбедну границу МКЕ од 50 mJ да би се избегле опекотине поглавине. У пракси се опекотине поглавине јављају са инциденцом од 0.01% и могу да буду последица залуталог електрохируршког тока (*MacDonald и Deletis, 2008*). Треба бити опрезан кад се ради са ТЕС и кратким импулсима високе енергије близу максималног интензитета.

5.6.5. Угриз језика

Угриз језика је најчешћа компликација ТЕС са низом импулса са инциденцом 0.2% (*MacDonald, 2002; MacDonald и Deletis, 2008*). Узрокован је контракцијом мастикатора преко кортикобулбарних путева и тригеминалног нерва и/или директном стимулацијом мастикатора.

Сви објављени радови укључују мотажу C3/4 (*Jones и сар., 1996; Calancie и сар., 1998; MacDonald, 2006; Duma и сар., 2009*). Можда због честе употребе, али ризик за угриз језика повећава јаче грчење мишића и близина тригеминалног нерва и темпоралних мишића са C3/4 монтажом. Друге монтаже нису без ризика.

Најчешће су контузије или лацерације језика или усне које саме зарасту; неке захтевају хируршку интервенцију. Једна фрактура вилице и две руптуре ендотрахеалног тубуса су описане (*Calancie и сар., 1998; MacDonald, 2006; Duma и сар., 2009*). Меки блокатори угриза су стандардна процедура, али не елиминишу повреде (*Duma и сар., 2009*). Чврсти блокатори угриза могу да повреду зубе или вилицу. C3/4 монтажа захтева специјалну бригу; друге монтаже су пожељније. Угриз језика треба да се наведе у информисаном пристанку.

5.6.6. Епилептични напади и касна пражњења

Кортикална стимулација може да узрокује касна пражњења која доводе до епилептичног напада. Минут или два између стимулације и напада не искључује ДКС као узрок. Низови од 50 до 60 Hz који трају више секунди су посебно епилептогени (*MacDonald, 2002*). Они су база електрононвулзивне терапије и Пенфилд технике и регуларно праве касна пражњења и доводе до напада код 5–20% пацијената (*Sartorius и Wright, 1997*).

Напади су мање вероватни са низовима кратких импулса високе фреквенце и нису описани са појединачним импулсима. Са ТЕС и низом импулса инциденца напада је 0.03%. Директни кортикални кратки низови импулса имају инциденцу напада 1% (*Szelényi и сар., 2005*). Саветује се припрема за напад са антиконвулзивима и иригација хладним раствором код ДКС. Епилептични напади треба да се наведу у инфирмисаном пристанку.

5.6.7. Компликације од стране инвазивних електрода

Инавазивне спиналне електроде носе мали али могући ризик од хеморагије, повреде или инфекције (*Mac-Donald, 2002; MacDonald и Deletis, 2008*). Корист Д-таласа превазилази овај ризик у хирургији ИМТКМ (*Sala и сар., 2006*). Ово није случај у корекцији сколиоза (*Ulkatan и сар., 2006*). Субдуралне стимулишуће електроде које склизну испод лобање могу да изазову крварење, али није описано обољење и ова техника побољшава мониторинг (*Szelényi и сар., 2005*). Информациони пристанак треба да садржи друге оправдане индикације (електрокортикографија нпр.) за инвазивне технике.

5.6.8. Повреде изазване померањем

Постоји могућност повреде услед померања пацијента изазваног низом импулса, иако нису пријављена нежељена дејства. Постоје стратегије да се смањи померање пацијента (*MacDonald, 2002; MacDonald и Deletis, 2008*): кад краниотомија дозвољава, ДКС даје фокални МЕР без генерализованих грчева. С3–Сz, С4–Сz, С1/2 и средишња ТЕС монтажа смањује померање у поређењу са С3/4. Интензитет близу прага може да помогне. Ако померање ипак смета, пажљиво се бира тренутак стимулације према слици оперативног поља и комуникацији са хирургом.

5.6.9. Аритмија

Има мало радова о срчаној аритмији изазваној ТЕС-ом са низом импулса (*MacDonald, 2002; MacDonald и Deletis, 2008*). Наводе се два теоријска механизма: (1) дубоко продирање струје у аутономне центре и (2) „паразитски“ струјни ток кроз СЕП електроде на поглавини до електрода у ногама преко хедбокса и кроз срце на повратку до главе (*MacDonald и Deletis, 2008*). Препоручује се ограничење продирања струје и коришћење посебног хедбокса за поглавину и ноге да се ограничи „паразитски“ струјни ток. Треба пазити на аритмију и разликовати је од ТЕС артефакта у ЕКГ-у (*Mac-Donald и Deletis, 2008*).

5.6.10. Релативне контраиндикације

Релативне контраиндикације за ТЕС укључују епилепсију, кортикалне лезије, дефекте лобање, интракранијалне васкуларне клипсеве, шантове, или електроде и пејсмејкере или друге имплантиране биоелектричне уређаје (*MacDonald, 2002; MacDonald и Deletis, 2008*). Нема доказа да нека од њих повећава компликације ТЕС и многи пацијенти са једним или више наведених стања су прошли МЕР мониторинг без особености. Некад се користи анализа ризика и користи: ако ризик од моторног дефицита без мониторинга МЕР превазилази неодређени додатни ризик од релативне контраиндикације, онда је оправдано коришћење информисаног пристанка.

5.7. Индикације

Индикације за мониторинг МЕР укључују сваку хирургију са ризиком за повреду моторног система. Пацијентима са хроничном парализом и оштећеном функцијом ће мало вероватно користити (*Kombos и сар., 2003; Sala и сар., 2006; MacDonald и сар., 2007*). Најчешће индикације настају током неурохируршких, ортопедских и васкуларних интервенција.

Неурохируршке индикације укључују тумор или ресекцију епилептичног фокуса близу моторне коре или кортикоспиналног пута, клипсовање интракранијалне анеуризме,

хирургију задње јаме, операције у краниоцевикалном прелазу и кичми, интрамедуларне процедуре и хирургију синдрома везане кичмене мождине и синдрома кауде еквине (*Taniguchi* и сар., 1993; *Deletis*, 2002; *Kombos* и сар., 2003; *Yamamoto* и сар., 2004; *Dong* и сар., 2005; *Sala* и сар., 2006; *Szelényi* и сар., 2005, 2006, 2007a).

Ортопедске индикације укључују хирургију кичмених деформитета или фрактуре кичме, вертебралне туморске ресекције и предњу цервикалну дисектомију (*MacDonald* и сар., 2008).

Васкуларне индикације укључују процедуре на десцендентној аорти, спиналне артериовенске малформације и каротидну ендартеректомију (*MacDonald* и *Dong*, 2008).

5.8. Корелација са исходом и утицај на исход

ИОМ друштва тренутно прикупљају податке о корелацији мониторинга МЕР и исхода, која је оспорена нераздвојивим потешкоћама у класификацији резултата и захтева пажљив опис исхода.

5.8.1. Класификација резултата

Тест – услов анализа одређује могућност да позитивни или негативни статични тест (сурогат) предвиди присуство или одсуство статичног услова (златног стандарда). С друге стране, МЕР тестови и моторни дефицит су као услов динамични и процењују се у различито време. Интраоперативни МЕР не могу да се дефинишу као моторни услов јер постоперативно моторно стање није једнако интраоперативном и може да се мења од раних до касних фаза.

Непромењени МЕР могу да буду стварно негативни кад нема дефицита и лажно негативни кад га има. Исто тако они могу да буду стварно негативни за мониторисане структуре (кичмена мождина нпр.) и лажно негативни за немониторисани дефицит (парализа радијилиса нпр.). Слично, иреверзибилно погоршање МЕР може да буде стварно

позитивно кад има дефицита и лажно позитивно кад га нема, али може да постоји разлика између мониторисаних и немониторисаних структура.

Немогуће је да се на одговарајући начин дефинише реверзибилно погоршање МЕР. Не може да буде реверзибилно стварно позитивно јер је моторно стање непознато у том тренутку. Може да буде стварно позитивно у случају постоперативног дефицита и лажно позитивно кад нема дефицита. Ипак не знамо да ли такво лажно позитивно погоршање МЕР заиста значи реверзибилни дефицит – у ком случају „лажно“ није исправан термин. Ова дилема се компликује доказом да дефицит пре настаје са продуженим (>40 мин нпр.) него са кратким реверзибилним погоршањем МЕР (*Calancie и сар., 1998; MacDonald и сар., 2007; MacDonald и Dong, 2008*).

Ако се користи тест-услов анализа, требало би посебно анализирати брзо реверзибилно, продужено реверзибилно и иреверзибилно МЕР погоршање са пажљивим објашњењем (нпр. *MacDonald и сар., 2007*). Или једноставно навести учесталост мониторисаних и немониторисаних дефицита са непромењеним МЕР и три типа погоршања.

5.8.2. Опис исхода

Препоручује се анатомска локализација и градирање дефицита. Рани исход је важан, али може да буде предмет површне процене и да се превиде мањи дефицити или да се прецени блага слабост узрокована болом или седацијом. Препоручује се средњи и дугорочни исход јер се лакше процењује и битнији је за живот пацијента и јер се неки рани дефицити повуку. Одложени постоперативни дефицити су ограничење за мониторинг.

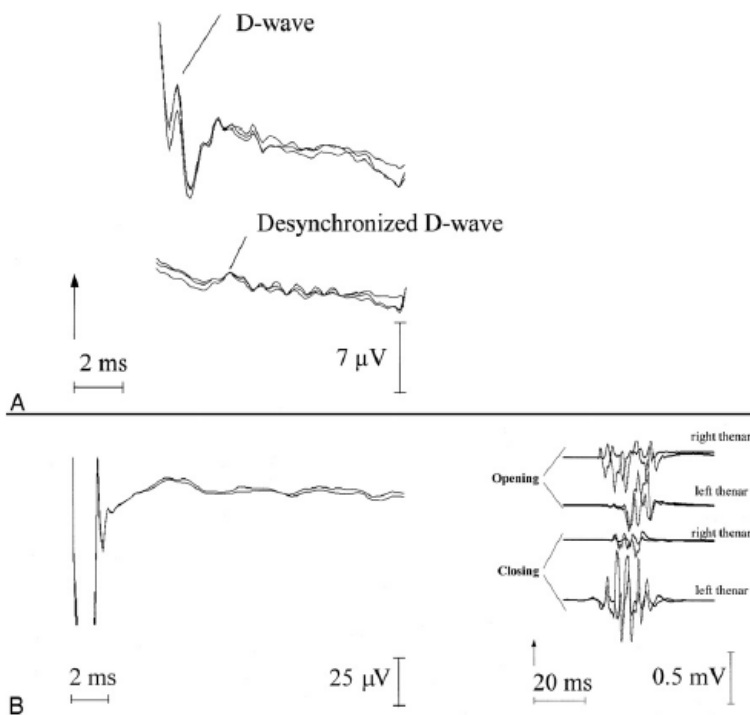
5.8.3. Корелација са исходом

5.8.3.1. Д-таласи

Постоји јасан доказ да су Д-таласи у вези са дугорочном постоперативном моторном функцијом у хирургији ИМТКМ (Table 4)(*Deletis, 2002; Kothbauer, 2002; Sala и сар., 2006*) и пери-роландичкој хирургији мозга (*Yamamoto и сар., 2004; Fujiki и сар., 2006*).

Ипак постоје ограничења која треба узети у обзир:

- Код 20% пацијената са ИТКМ или пострадијационом мијелопатијом, Д-таласи нису били присутни на почетку операције, док се региструју МЕР. Зрачење озбиљно ремети проводљивост дугих путева кичмене мождине (*Scisciolo* и сар., 1991) због десинхронизације Д-таласа. Зато се Д-талас не региструје каудално од тумора или мијелопатије (Сл. 25). У тој ситуацији, кад су Д-таласи одсутни на почетку операције, информација о кортикоспиналном тракту је недоступна и нестанак мишићних МЕР у току хирургије није критеријум за трајну или пролазну лезију моторног система.



Слика 25. А: Регистарција Д-даласа кранијално (горња слика) и каудално (доња слика) од интрамедуларног тумора кичмене мождине. В: Мали епидурално регистровани Д-талас каудално од цервикалног интрамедуларног тумора (због екстремне десинхронизације), упркос великим МЕР регистрованим у тенарима са низом од шест импулса. Преузето уз дозволу издавача *Elsevier Ltd.; Newer (Ed) 2008. ©2008.*

- Мониторинг Д-таласа није изводљив ниже од Th 10-11 сегмента кичмене мождине. Нема довољно брзих влакана кортикоспиналног тракта која дају Д-таласе довољне амплитуде за мониторинг.
- Д-таласи се не препоручују за корекцију сколиозе због лажно позитивних и негативних резултата (*Ulkatan* и сар. 2006). Аутори објашњавају пораст или пад амплитуде, без промена у мишићним МЕР, новим односом између епидуралне регистрационе електроде и кичмене мождине после корекције сколиозе.
- Мекдоналд је открио да су МЕР и СЕР сензитивнији за сегментну исхемију кичмене мождине од Д-таласа (*MacDonald* и *Janusz*, 2002). У истом раду је описан лажно позитиван мониторинг Д-таласа због едема скалпа.
- Перкутано постављање епидуралне електроде може да буде напорно за анестезију.
- Изражене дуралне адхезије током реоперације или после зрачења кичмене мождине могу да спрече постављање епидуралне електроде.

5.8.3.2. Мишићни МЕР

Доступни докази показују да интраоперативни мишићни МЕР показују добру мада не савршену корелацију са раном постоперативном мишићном функцијом. То је тачно за хирургију ИМТКМ (Тбл. 3) (*Deletis*, 2002; *Kothbauer*, 2002; *Quiñones-Hinojosa* и сар., 2005; *Sala* и сар., 2006), ортопедску хирургију кичме (*Calancie* и сар., 1998, 2001; *Langeloo* и сар., 2003; *MacDonald* и сар., 2007; *Sutter* и сар., 2007), хирургију десцендентне аорте (*MacDonald* и *Janusz*, 2002; *Dong* и сар., 2002; *Mac-Donald* и *Dong*, 2008), мониторинг кичмене мождине уопште (*Nuwer* и сар., 2012), супратенторијалну и хирургију задње јаме (*Kombos* и сар., 2003; *Quiñones-Hinojosa* и сар., 2004; *Szelényi* и сар., 2010) и мониторинг фацијалиса (*Dong* и сар., 2005; *Fukuda* и сар., 2008).

Предности мониторинга МЕР у односу на Д-талас су следеће:

- Евоцирани СМАР зависе од ЦМН и ПМН, укључујући коренове, док Д-таласи прате само интегритет кортикоспиналног пута.
- Унилатерални нестанак СМАР указује на унилатералну повреду моторног система, што није случај са Д-таласима.

- Транскранијално евоцирани *СМАР* могу да се региструју на најнижим сакралним кореновима, укључујући екстерни анални сфинктер. Д-таласи су ограничени на торакалну кичмену мождину.
- Постављање мишићних електрода је једноставно и мање ризично од епидуралне електроде.

Ограничења регистрације *СМАР* су:

- Идентични транскранијални стимулуси дају *СМАР* различите амплитуде и морфологије. *СМАР* варијабилност се објашњава активацијом малог броја, различитих са сваком стимулацијом, моторних неурона кичмене мождине ниског прага (*Woodforth* и сар. 1996; *Van Dongen* и сар. 1999).
- *СМАР* су осетљивији на халогенске анестетике него Д-таласи.
- Комплетна неуромишићна блокада онемогућава регистрацију *СМАР*. Мишићни артефакти компромитују регистрацију СЕП у анестезији без релаксације.
- Регистрација *СМАР* је углавном праћена померањем пацијента. Зато се МЕП мониторинг ради повремено, а не континуирано јер померање смета хирургу. Д-таласи се прате са комплетном релаксацијом и континуирано.

5.8.4. Утицај на исход

Многи радови цитирани у одељку [5.8.3.2](#) садрже промене реверзибилног погоршања МЕП без нових моторних дефицита што је посредан доказ за превенцију повреде. Они такође садрже јасан доказ да се погоршање МЕП често дешава пре и некад без промена СЕП. То даје већу шансу за рано откривање, интервенцију и спречавање моторног дефицита.

Доказивање позитивног утицаја на исход је тешко због практичних и етичких баријера за рандомизовано клиничко испитивање (*Sala* и сар., 2006). Без обзира на то, убедљив доказ може да се добије из упитника, систематичних прегледа, мета-анализа или студија случаја. Табела 3 приказује моторни исход код 93 пацијента после операција интрамедуларног тумора кичмене мождине са комбинованом техником Д-таласа и мишићних МЕП (*Kothbauer* и сар. 1998). Током ове врсте хирургије, мишићни МЕП обично нестану пре

значајне промене Д-таласа. Нестанак МЕР упозорава хирурга на опрез, али му даје могућност да настави дисекцију до пада Д-таласа на 50% почетне вредности, кад се доноси одлука агресивно вађење или не. Са критеријумом за престанак хирургије на 50% пада Д-таласа, ни један од 93 пацијента није имао трајни моторни дефицит, 38% је имало пролазни моторни дефицит што је прогнозирао нестанак МЕР.

Д-талас	Мишићни МЕР	Постоп. моторни статус
непромењен	очувани	непромењен
непромењен	изгубљени уни или билат.	пролазни моторни дефицит
30 – 50 % пад	очувани	непромењен
30 – 50 % пад	изгубљени уни или билат.	пролазни моторни дефицит
> 50% пад	изгубљени билатерално	трајни моторни дефицит

Табела 3. Приципи интерпретације комбинованих МЕР налаза Преузето уз дозволу издавача *Elsevier Ltd.; Newer (Ed) 2008.©2008.*

Добро дизајнирана историјска студија случаја у хирургији ИМТКМ је показала значајно бољи дуготрајни исход са комбинованим мониторингом мишићних МЕР и Д-таласа него без мониторинга (*Sala и сар., 2006а*). Такође је рад из хирургије десцендентне аорте пружио доказ за смањену стопу параплегије са мониторингом мишићних МЕР него без мониторинга или са другим ИОМ техникама (*MacDonald и Dong, 2008*).

5.9. Интерпретација резултата и критеријуми

5.9.1. Збуњујући фактори

Збуњујући фактори могу да изазову нестанак или смањење МЕР и треба их размотрити пре него што се погоршање припише хирургији. Рострални или контралатерални МЕР могу да помогну у препознавању неких од ових фактора (*MacDonald и сар., 2003, 2007*).

Постепена генерализована редукција МЕР упућује на системске факторе као анестезија или слабљење (MacDonald и Janusz, 2002; MacDonald и сар., 2003, 2007, 2008; Lyon и сар., 2005; MacDonald, 2006). Нагла генерализована редукција се среће код неуспешне стимулације, лекова у болусима, нагле хипотензије, НМБ или обостраног интракранијалног ваздуха током хирургије задње јаме у седећем положају. Кортикални СЕР и ЕЕГ записи указују на системске промене. ЕЕГ покрива целу мождану кору, СЕР је ограничен на соматосензитивну кору. „Train-of-four“ тестирање процењује НМБ. Рендген лобање открива интракранијални ваздух. Фокално погоршање МЕР је знак хируршке неуролошке компликације, али може бити последица локалних збуњујућих фактора (MacDonald, 2006; MacDonald и сар., 2007). На пример, неуспешно провођење кроз периферне нерве због лоше позиције рамена или притиска на руку или исхемије (MacDonald и Janusz, 2002; MacDonald и сар., 2003, 2007); премештање каудалне електроде може да изазове редукцију амплитуде Д-таласа на шта указује дужа летенца. Додатно исправљање сколиотичне кичме може да направи лажну редукцију торакалног епидуралног Д-таласа до 70% (Ulkatan и сар., 2006). То се приписује повећаном одстојању између кичмене мождине и електроде јер се кичмена мождина помера у ново-проширеном кичменом каналу. Периферни СЕР откривају ове проблеме (MacDonald и сар., 2007, 2008). Неки збуњујући фактори су потенцијално штетни, као озбиљна хипотензија или узроци неуспешног периферног провођења. Њихово исправљање може да спречи повреду.

ТЕС МЕР се тешко добијају код пацијената са мијелопатијом или церебралном парализом.

5.9.2. Интерпретација Д-таласа

Стандардна девијација амплитуде Д-таласа је само 8 % од мерења до мерења и зато је интерпретација заснована на промени амплитуде релативно једноставна (Burke и сар., 1995). Очување Д-таласа пружа добре доказе за интегритет кортикоспиналног пута.

Ипак то не искључује нужно (1) кортикомоторни неуронски испад или пормећај кола И-таласа, (2) поремећај провођења изнад места интракранијалне активације кортикоспиналних аксона или испод електроде за регистрацију, (3) поремећај ДМН, (4)

периферни поремећај провођења, (5) погоршање претходне хемипарезе ако ТЕС Д-таласи долазе предоминантно од здраве стране или (6) одложени постоперативни моторни дефицит (*Deletis, 2002; MacDonald, 2006*).

Смањење Д-таласа, које не може да се објасни збуњујућим факторима, значи делимични поремећај провођења кортикоспиналног пута изнад места регистрације (*Deletis, 2002*). Критеријум упозорења за хирургију ИМТКМ је смањење од 50% што је критично за дугорочни моторни исход према ретроспективним студијама (*Deletis, 2002; Kothbauer, 2002; Sala и сар., 2006*). Критеријум за хирургију у пери-роландичкој регији са ДКС и мониторингом цервикалног Д-таласа је 30-40% смањења из истог разлога (*Yamamoto и сар., 2004; Fujiki и сар., 2006*). Смањење од 20-30% је била ранија препорука у хирургији сколоиза заснована на истовременом снимању Д-талас и спиналних СЕП истом електродом у циљу избегавања лажно позитивних налаза (*Burke и сар., 1992; Burke и Hicks, 1998; Burke, 2008*). Ипак је *Iwasaki и сар.* (2003) предложио 50%, а *Ulkatan и сар.* (2006) је описао лажно смањење > 50% после исправљања кривине. Зато тренутно не постоји доследан критеријум за хирургију сколиоза.

5.9.3. Интерпретација мишићних МЕП

Насупрот мониторингу СЕП где се идентични одговори добијају узаступним стимулацијама, МЕП добијени ТЕС-ом показују значајну варијабилност од мерења до мерења због активације различитих пирамидних ћелија и спиналних моторних неурона. Усредњавање не побољшава квалитет регистрације као код СЕП. Усредњавање умањује шум, али даје композицију СМАР различите морфологије.

ИОМ није савршена дијагностика. Процент лажно негативних резултата је 1 % у корекцији сколиозе, у другим процедурама већи. Различитост, осетљивост на анестизију, слабљење и велика осетљивост чине интерпретацију мишићних МЕП тешком и контраверзном (*MacDonald, 2006*). Стварно позитивни резултати (тачна прогноза постоперативног дефицита) се такође дешавају. У том случају ИОМ укључује аларм, али пацијент има неуролошки дефицит иако су предузете одговарајуће мере.

Лажно негативни случајеви су кад пацијент има неуролошки дефицит, а није имао промене потенцијала. Некада је узрок погоршање непосредно после операције или повреда немониторисаних структура или ИОМ тим није препознао промене потенцијала. Једна потешкоћа је избегавање лажних резултата. Друга потешкоћа су различити предложени критеријуми и чињеница да су различити критеријуми потребни за различите сценарије у мониторингу.

5.9.3.1. Избегавање лажних резултата

Лажно негативни резултати су ретки у рукама експерта и обично су последица ограничења типа немониторисаних периферних нерава или појединачних коренова и одложених постоперативних дефицита (*MacDonald* и сар., 2007; *Sutter* и сар., 2007). Зато се не препоручује прогноза у вези неадекватно мониторисаних структура или постоперативних компликација. Хирург треба да буде упознат са овим ограничењима. Катастрофални лажно негативни резултати су ретки (*Nuwer* и сар., 2012). Техничке и интраоперативне грешке нестручног особља који су користили полуаутоматски ИОМ уређај су узрок једне лажно негативне параплегије (*Modi* и сар., 2009). Стручност и прописни инструменти спречавају такве несреће.

Лажно позитивно погоршање МЕР је ретко у рукама експерта. Ипак неколико пацијената са ИМТКМ је имало иреверзибилни нестанак МЕР без нове слабости (*Kothbauer*, 2002). Такође је неколико лажно позитивних резултата било везано за критеријум амплитуде (*Langeloo* и сар., 2003) или прага (*Calancie* и *Molano*, 2008). *Ким* и сар. (2007) су нашли пет од шест иреверзибилних нестанака МЕР током хирургије цервикалне мијелопатије у необичном раду. Користили су инхалационе анестетике и само монтажу C1/C2 за ТЕС, без неурофизиолога и нису препознали редукцију МЕР која нарочито погађа пацијенте са мијелопатијом. Овај рад потенцира важност стручности и оптималне методологије који спречавају лажно позитивне резултате и илуструју бојазан да их инхалациона анестезија можда подстиче.

Лажно позитивни резултати су озбиљни за хирурга јер могу да ометају процедуру и доведу у питање његово поверење у МЕР упозорења, што доводи до катастрофалног пропуста да се интервенише за истинско погоршање МЕР.

Критеријуми за интерпретацију могу да утучу на лажне резултате. Саветује се избор одговарајућих критеријума за тип хирургије који се заснива на објављеним доказима. Препоручује се осећај одговорности за избегавање дефицита али и постизање успешног хирушког лечења без непотребног уплитања мониторинга.

5.9.3.2. Механизми патолошког погоршања мишићних МЕР

Неколико механизма, укључујући (1) поремећај кола кортикалних И-таласа, (2) поремећај кортикомоторних неурона, (3) оштећено провођење пирамидног пута, (4) прекид синаптичке фацилитације, (5) поремећај ПМН и (6) периферни поремећај провођења, могу да узрокују патолошко погоршање мишићних МЕР.

5.9.3.3. Критеријуми за интерпретацију мишићних МЕР

Очуваност. Нова слабост је мало вероватна уз очуване (неприметно погоршане) мишићне МЕР. Ипак, има ограничења у случају повреде изнад места интракранијалне активације, радикулопатије, благе повреде фацијалног нерва, немониторисане повреде периферног нерва или одложених постоперативних дефицита (*Dong* и сар., 2005; *MacDonald*, 2006; *Szelényi* и сар., 2006; *MacDonald* и сар., 2007).

Присуство. Присуство мишићног одговора означава функционалну везу између места активације пирамидног пута и мишића. Парализа је мало вероватна, у складу са ограничењима споменутим за очување. Ипак, присуство не искључује парезу због повреде мозга, можданог стабла, фацијалног нерва, коренова или периферних нерава. Постоје контрадикторни подаци о кичменој мождини: неке студије тврде да стално присутни МЕР искључују нове дефиците кичмене мождине (*Deletis*, 2002; *Dong* и сар., 2002; *Kothbauer*, 2002; *MacDonald* и *Janusz*, 2002; *Sala* и сар., 2006; *Ulkatan* и сар., 2006; *MacDonald* и сар., 2007; *MacDonald* и *Dong*, 2008), док друге показују да погоршање још увек присутних МЕР

може да корелира са парцијалном повредом кичмене мождине и слабошћу (*Langeloo* и сар., 2003,2007; *Quiñones-Hinojosa* и сар., 2005; *Calancie* и *Molano*, 2008). Овај раскорак је још увек необјашњен.

Нестанак. Нестанак је губитак из вида МЕР на екрану исте осетљивости који је био стално присутан. Овакав нестанак је увек главни упозоравајући критеријум, јер је неповратан нестанак весник нове слабости, али не обавезно тешке или трајне (*Kothbauer*, 2002; *Quiñones-Hinojosa* и сар., 2005; *Sala* и сар., 2006; *MacDonald* и сар., 2007). Нестанак је био предложен као главни упозоравајући критеријум за мониторинг кичмене мождине због (1) варијабилности других критеријума, (2) високе осетљивости на поремећаје ЦМН, (3) вероватноће да ће патофизиологија утицати на многе кортикоспиналне аксоне јер је пут мали у кичменој мождини и (4) брзог пропадања исхемичних ПМН. У ствари нагли нестанак је упоредив са другим евоцираним потенцијалима и често је први знак упозерења кичмене мождине иако очигледно погоршање може да претходи. (Сл. 3) (*MacDonald* и *Janusz*, 2002; *Calancie* и *Molano*, 2008; *MacDonald* и сар., 2007).

Неколико радова подржава нестанак као довољно специфичан и сензитиван критеријум за хирургију ИМТКМ, десцендентне аорте, као и за ортопедску хирургију кичме. Сензитивност мишићних МЕР да открију постоперативни моторни дефицит је 100 % у горе цитираној студији – присутан МЕР значи одсуство моторног дефицита код свих 58 пацијената, специфичност 91% - нестанак МЕР је био у вези са постоперативним моторним дефицитом код 30 од 35 пацијената; 5 лажно позитивних резултата (*Kothbauer* и сар. 1998). Много је објављених примера реверзибилног нестанка МЕР без дефицита (*Deletis*, 2002; *Dong* и сар., 2002; *Kothbauer*, 2002; *MacDonald* и *Janusz*, 2002; *Sala* и сар., 2006; *MacDonald* и сар., 2007; *MacDonald* и *Dong*, 2008). Други аутори су против јер парцијална повреда кичмене мождине може да узрокује погоршање са очуваним МЕР (*Langeloo* и сар., 2003, 2007; *Quiñones-Hinojosa* и сар., 2005; *Calancie* и *Molano*, 2008). Поново је раскорак још увек необјашњен.

Смањење амплитуде. Критеријуми базирани на паду амплитуде испод почетне вредности су предложени за све типове мониторинга. Критике указују на особине (варијабилност,

осетљивост и слабљење МЕР) које отежавају процену како и кад је амплитуда патолошки смањена. Нема договора о границама које иду од >50% до >80%; чак је граница од 80% дала лажно позитивни резултат у рукама експерта (*Langeloo* и сар., 2003, 2007; *Dong* и сар., 2005; *Szelényi* и сар., 2010). Напори за ублажавање тих проблема укључују избор репрезентативне или просечне почетне вредности, стални пад током неколико мерења, укључујући контролна мерења и наглашавање фокалног опадања амплитуде. Неквантификован приступ подразумева недвосмислено опадање које превазилази варијације између мерења: са великим варијацијама, само је нестанак МЕР недвосмислен, али са мање варијација смањење амплитуде може да буде очигледно (*MacDonald* и сар., 2003).

Повећање прага стимулације. Критеријуми, засновани на прагу који достиже или превазилази поретходну договорену границу изнад почетне вредности, су предложени за неколико типова мониторинга. Теоретска основа је да највећи кортикоспинални аксони имају најнижи праг и да су најподложнији оштећењу и зато повећање прага пружа највећу сензитивност (*Calancie* и сар., 1998).

Најразвијенији критеријум је повећање прага за 100 V или више стимулатором константне снаге, са монтажом С3/4, 3 до 4 импулса ширине 0.05 ms и ИСИ од 2 ms, анестезијом пропофол/ремифентанил/азот-субоксид без НМБ (*Calancie* и сар., 1998, 2001). Највећа серија је објавила сензитивност 100% и специфичност 98% за рану постоперативну слабост у ортопедској и неурохирургији кичме (*Calancie* и *Molano*, 2008). Повећање прага је било у вези са умереном слабошћу, док је истовремени или одложени нестанак МЕР корелирао са израженијом слабошћу. Два повећања прага стимулације од укупно 93 су била лажно позитивна.

Техничке критике: тестирање прага траје минут и одлаже повратну информацију у поређењу с другим методама. Пропорционално повећање варира са почетним прагом од мишића до мишића и повећање у процентима није испитано. Други параметри импулса и низа који утичу на праг морају да буду константни и није јасно како се овај критеријум примењује на друге методе.

Друге критике се тичу фактора који компромитују праћење прага: прагови показују варијабилност (*Calancie* и сар., 1998), виши су са инхалационом анестезијом него са ТИВА-ом и расту са дубином анестезије (*Simon* и сар., 2010). Редукција МЕП може поступно да повећа прагове за 100 V или више, посебно код пацијената са мијелопатијом (*Lyon* и сар., 2005). На основу објављених резултата, очекивало би се више лажно негативних резултата у односу на друге критеријуме и овај раскорак је тренутно необјашњив. Пошто веома сензитиван тест прави више лажно позитивних резултата, висока специфичност је изненађење.

У нашој ретроспективној студији код 11 од 12 стварно позитивних спиналних случајева ([апендикс 9](#)) упозоравајући критеријум је био повећање прага за мишићне МЕП. У једном случају МЕП су нестали због хипотензије. У 3 од 4 стварно позитивна мождана случаја ([апендикс 12](#)) упозоравајући критеријум за МЕП је био повећање прага.

Упрошћење морфологије. Критеријум заснован на поједностављењу морфологије од дугих полифазних до кратких бифазних МЕП описан је у студији са ИМТКМ (*Quiñones-Hinojosa* и сар., 2005). Теоретска основа је да патолошки губитак моторних јединица може да редукује полифазичност без утицаја на амплитуду МЕП. У студији је за дуге полифазне МЕП коришћен стимулатор констатне снаге, монтажа С1/2, 6 до 8 импулса ширине 0.05 ms и ИСИ од 2.8 до 4 ms, анестезија пропофол/ремифентанил/азот-субоксид без НМБ. Знак упозорења је било акутно упрошћење са повећањем прага за 100 V или више или са нестанком МЕП.

Упрошћење морфологије са увећањем прага је било у вези са благом раном слабошћу и дугорочним опоравком. Нестанак је корелирао са већом раном и дугорочном слабошћу укључујући парализу, али су блага слабост и опоравак такође описани. Забележена су два лажно негативна резултата за немониторисане мишиће, али без лажно позитивних упрошћења. Висок степен субтоталне ресекције од 43% показује да су неке процедуре биле прерано прекинуте због овог критеријума.

Критике указују на факторе који компромитују праћење морфологије: морфологија МЕП се разликује међу пацијентима и мишићима и варира са параметрима стимулације (*MacDonald*, 2006; *Langeloo* и сар., 2007). Спонтане разлике укључују прелазе из

полифазних у бифазне МЕР, а неки МЕР су бифазни од почетка (*Langeloo и сар., 2007*). Током ортопедске хирургије описан је пад амплитуде без промене морфологије са повредом нервног корена (*Langeloo и сар., 2003; MacDonald и сар., 2012*).

Ми информишемо хирурга о свакој промени, нарочито амплитуде или морфологије, која не може да се објасни системским или анестезиолошким ефектом, а превазилази основно варирање за пацијента.

6. ИОМ сценарији

Према доступним доказима, различити критеријуми за МЕР су можда потребни у различитим ситуацијама. Циљ мониторинга је превенција дефицита без беспотребног задржавања хируршког третмана. У том циљу критеријуми не треба да буду ни превише специфични ни превише сензитивни за дате прилике.

6.1. Супратенторијална хирургија

Због честе локализације супратенторијалних тумора близу елоквентних регија и због њихових инфилтративних особина, веровало се да су мале шансе за комплетно уклањање и велики ризик за постоперативне секвеле. У више радова је објављено 15% до 20% трајних и озбиљних дефицита по уклањању интра-аксијалних тумора. Методе функционалног мапирања су недавно уведене у циљу побољшања односа користи и ризика од хирургије. Циљ је проучавање организације кортикалних елоквентних регија и планирање ресекције према онколошким и функционалним границама. Развој преоперативних неинвазивних техника функционалног неуроимиџинга као позитронска емисиона томографија (*PET*), функционална магнетна резонанца (*fMRI*) и магнетоенцефалографија (*MEG*) омућиле су мапирање целог мозга. Ипак прикупљени докази указују да поузданост ових метода није оптимална (сензитивност за индентификацију сензомоторних поља је 82% до 100%, за индентификацију говорних зона 66% до 100%). Функционална неуронавигација је интеграција *PET*, *fMRI* и *MEG* у

стереотаксичку хирургију без рама. И поред тачности од 1 до 4 mm, треба бити опрезан са волуминозним туморима због интраоперативног померања мозга, ефекта масе, гравитације, величине ресекције и цурења ликвора. Интраоперативни ултразвук и магнетна резонанца смањују ефекат померања мозга.

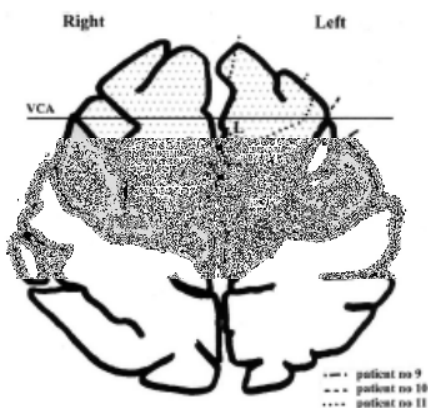
Због ограничења функционалног неуроимицинга, интраоперативна неурофизиологија се препоручује у хирургији тумора близу елоквентних структура.

„Phase reversal” СЕП тачно локализује централни сулкус у 91% до 94% случајева (Cedzich и сар. 1996). Сензитивност СЕП мониторинга је 79% и негативна прогностичка вредност 96% (Wiedermayer и сар. 2004). ТЕС МЕП не региструје дефицит у немониторисаним мишићима. ИОМ не мапира језик, меморију и друге више мождане функције. Због ових недостатака ИОМ-а, додатна ДКС са тоталном или локалном анестезијом се све више користи у хирургији тумора елоквентних регија. За ДКС се користи биполарни стимулатор са врховима раздвојеним 5 mm и следећим параметрима стимулације: фреквенција 60 Hz, ширина импулса 1 ms, интензитет 6-18 mA са ТИВА-ом, 2-6 mA са локалном анестезијом. ДКС омогућава мапирање моторне функције; соматосензитивне функције (пацијент описује дисестезије интраоперативно); и когнитивних функција. Примери когнитивних функција су језик (спонтани говор, именоване објеката, разумевање, читање, писање итд.), рачунање, меморија, или чак визуелно-просторно процесуирање. Испитивање се ради на будним пацијентима и електрична стимулација изазива пролазни поремећај когнитивне функције ако је стимулисан функционални епицентар (Ojemann и сар. 1989). Битно је да логопед у операционој сали дефинише поремећаје говора узроковане ДКС-ом, нпр. прекид говора, анартрија, говорна апраксија, фонолошки поремећаји, семантичка парафразија, персеверације, аномија, дискалкулија итд. Тако ДКС у реалном времену открива елоквентну кору по отварању дуре матер и пре ресекције и поставља границе редукције глиома. ДКС такође мапира и чува субкортикалне путеве који су неопходни за сензомоторне, језичке и друге когнитивне функције. Зато је важно да пацијент буде будан у току уклањања глиома. Недостаци ДКС-е су трајање и замор пацијента.

ИОМ је помогао боље разумевање патофизиологије делова мозга захваћених тумором.

Суплементарна моторна ареа (СМА), испред примарне моторне коре за ногу, је регион укључен у планирање покрета. Њена ресекција изазива класичан СМА синдром (Laplante и

сар. 1977) са комплетном акинезијом и мутизмом 30 минита после ресекције код будних пацијента. Десетог дана после хирургије овај синдром се одједном и спонтано повлачи. Доказана је соматотопија СМА од напред према назад: језик, лице, рука, нога (Сл. 26) (*Fontaine* и сар. 2002). Сад је могуће пре хирургије предвидети СМА синдром, тежину и облик овог пролазног постоперативног дефицита (само мутизам, мутизам и акинезија руке, или акинезија руке и ноге).



Слика 26. СМА соматотопија. У десној СМА се налази нога (IL), рука (SL), и лице (f). У левој доминантној СМА се налази нога (IL), рука (SL), лице (f) и језик (L). РМА, примарна моторна кора. Преузето из *Fontaine* и сар., 2002.

Инсула је често захваћена нискоградусним глиомима. ИОМ и *fMRI* су показали улогу предње инсуларне коре доминантне хемисфере у језичким задацима код здравих добровољаца (*Wise* и сар. 1999). ДКС инсуларне коре је изазвала поремећаје артикулације. Зато је ресекција фронтотемпоралних инсуларних глиома леве доминантне хемисфере некада инкомплетна.

ДКС доминантне премоторне коре је дала аномију (дорзално) и поремећаје артикулације (вентрално) (*Duffau* и сар. 2003b).

Улога супрамаргиналног и ангуларног гируса у множењу и одузимању је доказана мапирањем код пацијента са левим постериорним паријеталним глиомом (*Duffau* и сар. 2002b).

Верникеово говорно поље се мапира код тумора у горњем темпоралном гирусу. Пацијенту се покажу три слике које треба да споји концептуално, нпр. пирамида, палма и јелка (*Gatingol* и сар. 2004).

Брокино поље има различите функције; *pars opercularis* - фонолошко прецесуирање, *pars triangularis* – синаптичко процесуирање и *pars orbitaris* – широка семантичка мрежа.

Ресекција фронталног центра за усмеравање погледа на супротну страну даје пролазни дефицит који се потпуно опоравља за неколико недеља.

ДКС десног супрамаргиналног гируса и горњег темпоралног гируса даје пролазни леви ниглект.

Преоперативни церебрални пластицитет. Многи нискоградусни глиоми који се огласе епилептичким нападима не дају неуролошки дефицит упркос туморској инвазији елоквентних структура. Преоперативни *fMRI* показује да споро растуће лезије узрокују прогресивно функционално реобликовање мозга (*Duffau* и сар. 2005). Могућа су три начина преоперативне функционалне прерасподеле мозга код пацијената без дефицита. Први начин: функција је у тумору због инфилтративне природе глиома, што ограничава ресекцију. Други начин: елеоквентне зоне су прерасподељене око тумора, могућа је субтотална ресекција са пролазним последицама и оправком за неколико месеци. Трећи начин: преоперативна компензација од удаљених поља у оквиру исте хемисфере или контралатералног хомологног елоквентног поља. Могућа је тотална ресекција са пролазним дефицитима. Било је могуће уклањање глиома који захвата *pars opercularis* и *pars triangularis* Брокине зоне без афазије због перилезионе реорганизације поља за језик (*Duffau* и сар., 2005). Било је могуће уклањање примарне сензомоторне зоне за лице у недоминантној хемисфери без централне парализе фацијалиса јер су субкортикална пирамидна влакна за руку на граници ресекције преузела кортикалну презентацију лица. Тотална ресекција глиома који захватају фронто-темпоралне инсуларне структуре и стријатум је прошла без трајне парализе и поремећаја покрета.

Интраоперативни пластицитет. Код неколико пацијената са фронталном лезијом, опажено је акутно откривање додатних поља у оквиру истог прецентралног гируса одмах после уклањања лезије (и добијени су исти одговори као стимулацијом суседних поља), иако је стимулација пре ресекције дала одговор само на неколико места на прецентралном гирусу (*Duffau* 2001a). Интраоперативно акутно откривање додатних поља може да има важну функционалну улогу. Функционална реорганизација током прве операције може да

буде корисна за ширу ресекцију током следеће операције, без последица. У случају прецентралног глиома, прва ресекција је била некомплетна због кортикалне презентације за руку. Годинама касније током реоперације ДКС је показала реобликовање моторне коре са додатним пољима која су преузела функцију и тако је била могућа тотална ресекција без дефицита (*Duffau* и сар. 2002а). Дуготрајни пластицитет индикован хируршком ресекцијом или континуираним растом глиома других елоквентних зона се користи за проширену ресекцију током друге операције кад тотална ресекција није била могућа у првом захвату. Нпр. тумори примарне соматосензитивне коре и језичких зона су уклоњени без дефицита код реоперисаних пацијената (*Duffau* и сар. 2003а).

ИОМ има прогностичку улогу у вези са постоперативним опоравком (*Duffau* 2001b). Пацијент са метастазом ембрионалног карцинома тестиса је примљен због крварења у тумору и акутне комплетне хемиплегије. Током хитне хирургије рађен је ИОМ и ДКС упркос хемиплегији. ДКС-ом је добијена рука са 16 mА на фронталном делу тумора, што је омогућило да се сачува примарна моторна кора после тоталне ресекције тумора. Постоперативно пацијент се комплетно опоравио после недељу дана.

Постоперативни пластицитет. Неколико пацијената са пролазним СМА синдромом је испитано после ресекције глиома у СМА. *fMRI* је показао активност СМА и премоторног кортекса контралатерално од лезије, у односу на преоперативни налаз. Могуће је да контралатерални хомолог учествовао у функционалној компензацији и опоравку (*Krainik* и сар. 2004). Битно је да неурохирурзи знају за пре-, интра- и постоперативни пластицитет јер се коришћењем овог динамског потенцијала мозга могу проширити индикације и границе ресекције тумора у елоквентним зонама без неуролошког дефицита (*Duffau* и сар. 2005).

Упркос честом, пролазном погоршању функције одмах после операције, три месеца после хирургије, више од 95% пацијената поврати нормални неуролошки статус. Сви ови пацијенти воде нормалан социо-професионални живот. Тимови широм света који користе ИОМ имају стопу од мање од 5 % трајних постоперативних последица. Стопа последица је од 13% до 27.5% код других који не користе ИОМ (средња вредност 19%) (*Nuwer* 2008).

Циљеви мониторинга у супратенторијалној и хирургији možданог стабла су локализација моторне коре, процена близине субкортикалних и кортикоспиналних влакана и избегавање моторног дефицита без угрожавања хируршког третмана.

За мапирање možдане коре, најнижи праг мишићних МЕР поуздано локализује моторну кору (*Taniguchi* и сар., 1993; *Cedzich* и сар., 1996; *Kombos* и сар., 2003; *Szelényi* и сар., 2006, 2010, 2011; *Simon* и сар., 2010). За мапирање субкортикалних структура, праг мишићних МЕР је отприлике 1 mA по mm удаљености од кортикоспиналног пута користећи низ од пет монополарних импулса ширине 0.2 до 0.5 ms и ИСИ од 3 - 4 ms (*Szelényi* и сар., 2011).

За мониторинг цервикалних Д-таласа добијених ДКС-ом, смањење амплитуде >30–40% је главни критеријум (*Yamamoto* и сар., 2004; *Fujiki* и сар., 2006). За мониторинг мишићних МЕР, главни критеријуми су нестанак или доследно смањење амплитуде у случају варијабилности од мерења до мерења, или доследно смањење испод претходних амплитуда ако варијабилност прелази 50% (*Szelényi* и сар., 2006, 2010, 2011). Акутно повећање прага може да буде значајно (*Quiñones-Hinojosa* и сар., 2004; *Szelényi* и сар., 2010). Нема објављених доказа за морфолошки критеријум.

Разлог за различите критеријуме у односу на кичмену možдину може да буде велики број кортикалних и површних субкортикалних моторних структура које чине вероватнијом парцијалну повреду и умерено погоршање. Мање лезије кортикоспиналног пута у капсули интерни могу да узрокују драматичније погоршање слично кичменој možдини. Ова хипотеза је поткрепљена МР доказом да површне лезије углавном смањују амплитуду док дубље лезије типично доводе до нестанка МЕР (*Szelényi* и сар., 2010).

6.2. Хирургија možданог стабла

СЕР, АЕР и МЕР електрофизиолошки покривају само 20% попречног пресека између понто-медуларног и понто-мезенцефаличног споја и не могу да идентификују и мапирају функционалне структуре на површини možданог стабла пре хируршке ресекције интрааксијалних лезија у možданом стаблу (*Strauss* и сар., 1994). Ово је од велике важности јер неуролошки дефицит може да се деси услед механичке или васкуларне лезије нервних путева и једара приликом дисекције површних структура, и пре ресекције

лезија у можданом стаблу. Зато је идентификација површних структура пресудна јер се већини интрааксијалних лезија прилази кроз четврту комору па је пут између епендима и лезије у ризику. Најважније је мапирати фацијални брежуљак (*colliculus facialis*) испод кога лежи абдуценс. Слободна зона уласка у мождано стабло је неколико милиметара изнад и испод фацијалног брежуљка. Близу је медијални лонгитудинални фасцикулус, вентрално и медијално је парапонтинска ретикуларна формација и латерално вестибуларна једра. Зато повреда ове регије доводи до дисфункције фацијалиса, поремећаја једра абдуценса, очних покрета и вестибуларне функције. Једро фацијалиса је 0.25 mm, а једро хипоглосуса 0.5 до 2.6 mm испод површине (*Strauss* и сар., 1994). Оба једра се мапирају ниском струјом. ЕМГ се региструје у мишићима орбикуларис окули и орис за VII нерв, у задњем фарингеалном зиду за IX и X нерв и у језику за XII нерв. У понсу парализа фацијалиса, абдуценса и коњугованог покрета очима може да утиче на квалитет живота. У медули облонгати дефицити доње групе кранијалних једара (XII, IX/X) су озбиљне компликације опасне по живот.

Директна нервна стимулација (ДНС) је поуздана и сигурна техника за идентификацију једара и влакана на улазу у мождано стабло. Препоручује се биполарна стимулација константне струје (трајање стимулуса 100 – 400 μ s, фреквенца до 10 Hz, интензитет 2-5 mA). Мапирање ромбоидне фосе почиње са 2 mA. По идентификацији фацијалног брежуљка, мапирање кранијалних нерава се наставља са 0.05 mA. За XII нерв је потребно више од 1 mA. Јача стимулација је мање специфична и има дифузан ефекат. Ми користимо за регистрацију пар иглених електрода фиксираних фластером. За кранијалне нерве IX/X електроде се пласирају у меко непце, за рукурентни ларингеални нерв електрода се лепи на тубус, за XII нерв у језик, за VII нерв у мишиће орбикуларис окули и орбикуларис орис, за V нерв у масетер. Континуирани вишеканални ЕМГ мониторинг не указује поуздано на повреду. Сваку продужену ЕМГ активност (неуротоничка пражњења) треба сматрати потенцијално штетном.

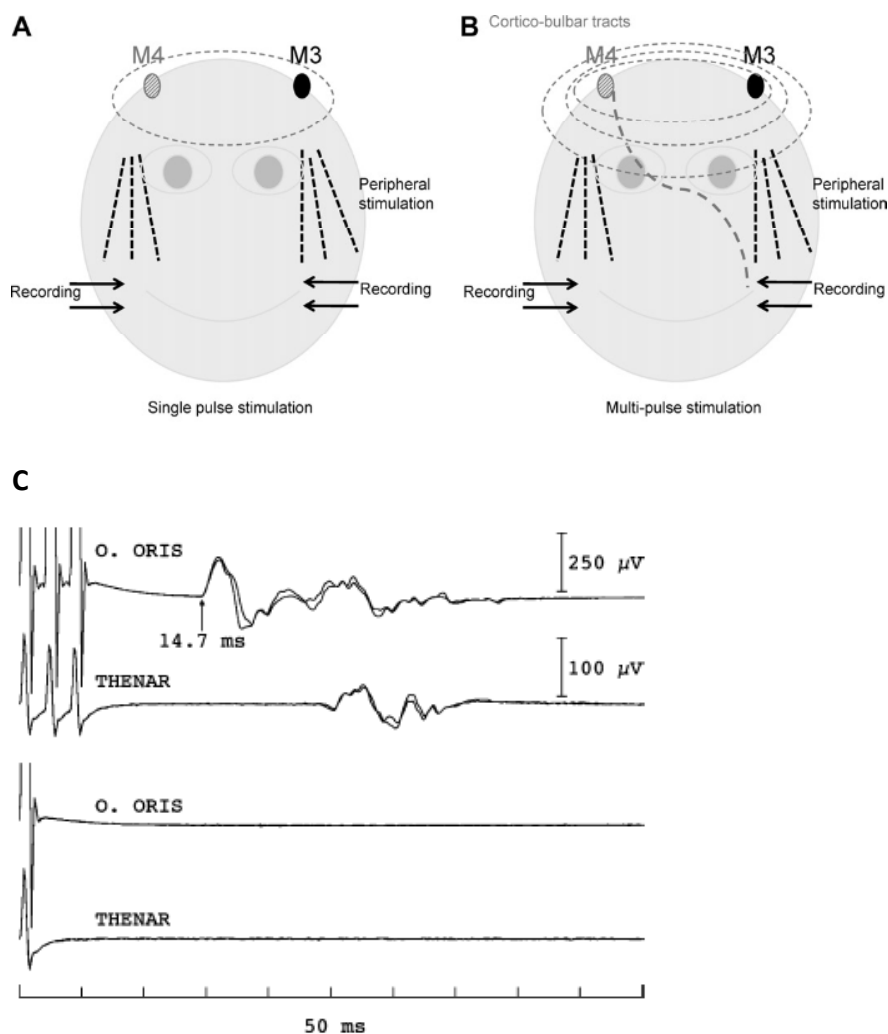
Са горе наведеним параметрима забележен је један случај асимптоматске вентрикуларне екстрасистоле због стимулације парасимпатичког моторног једра вагусног нерва.

СЕП и АЕП не покривају цело мождано стабло, иако заједно имају већу сензитивност за исхемију у поређењу са сваком методом посебно (*Manninen* и сар., 1994). Пирмадни тракт

иде кроз вентралне церебралне педункуле, фибре лонгитудиналес и пирамидну декузацију вентрално лоцирану у продуженој моздини, јасно ограничен од булботаламичких и спиноталамичких влакана лемнискус медијалиса и од аудиторних путева и једара латералног лемнискуса и трапезоидног тела. Зато функционални интегритет кортикоспиналних влакана не може да обезбеди мониторинг СЕП и АЕП.

За ТЕС МЕР се препоручује монтажа С3/4-Cz + 2 cm, тј. 2 cm испред позиција интернационалног 10-10 система. Латералније позиције дају ефикаснију стимулацију кортикоспиналних и кортикобулбарних путева, али и веће померање пацијента. Јачином струје до 100 mA се добијају одговори. Ако пацијент седи, субдурална колекција ваздуха може да повећа импеданцу у 10 % случајева и онемогући мониторинг МЕР.

Директна стимулација кортикоспиналних влакана је катодна за разлику од ДКС. За регистрацију МЕР користимо субдермалне игле. У хирургији мозданог стабла се користи континуирани мониторинг кортикобулбарног пута са регистрацијом на лицу, меком непцу и језику. ТЕС МЕР решава неизвесности у вези са континуираним ЕМГ мониторингом кранијалних нерава, али стимулише и ПМН. Један импулс истог интензитета као и низ импулса искључује стимулацију ПМН, ако не изазове моторни одговор латенце 5 – 7 ms (Сл. 27). Типична МЕР латенца је 12 – 16 ms.



Сл. 27. ТЕС и периферна нервна стимулација. (А) Један импулс не активира моторну кору, него се шири на лице и изазива периферну активацију фаџијалиса или директну мишићну стимулацију. (В) Низ импулса активира моторну кору и кортикобулбарне путеве и изазива МЕП фаџијалиса. (С) МЕП фаџијалиса у левом орбикуларис орису. Први запис је МЕП латенце 14.7 ms и амплитуде 300 mV добијен ТЕС параметрима 3 импулса, ИСИ 2 ms и 150 V, монтажа анода на M₄, катода на M₃. Други запис је МЕП тенара. На трећем и четвртном запису недостају МЕП орбикуларис ориса и тенара са једним импулсом и истим интензитетом, што доказује централно порекло МЕП. Преузето из *Matthies* и сар., 2011 и *Dong* и сар. 2005.

ТЕС МЕП амплитуда је мање стабилна од амплитуде СМАР. Критеријум 50% амплитуде за пад МЕП није увек примењив за мождано стабло. За мониторинг кортикубулбарног тракта, са нижим амплитудама и нижим односом сигнал/шум, Донг и сар. предлажу строжији критеријум 35% (*Dong* и сар., 2005). Изгледа да кортиконуклеарни МЕП одговори не представљају сва циљна влакна и зато је могућа блага пареза упркос очуваним одговорима као и делом очувана функција упркос иреверзибилном губитку МЕП.

Мониторинг Д-таласа није неопходан јер је семи-квантитативни однос између мишићних МЕР одговора и моторне функције сличан као у супратенторијалној хирургији.

Кортикоспинални/кортиконуклеарни мониторинг је обавезан код лезија у близини вентралног или вентролатералног дела можданог стабла. Индикација за ИОМ су интра- и екстрааксијалне лезије, укључујући глиоме, епендимоме, петрокливалне и менингеоме формена магнума, епидермоидне цисте, каверноме, артериовенске малформације и велике анеуризме вертебралне или базиларне артерије.

Ишемија је главни узрок новог моторног дефицита у хирургији можданог стабла. Узроци ишемије су неадекватна ретракција, електрокоагулација, манипулација крвним судовима током дисекције.

Венска конгестија може да узрокује одложени дефицит. Зато се у случају погоршања МЕР привремено прекида дисекција, уклањају ретрактори и апликује папаверин на спастичне судове. Са раном интервенцијом, погоршање МЕР је пролазно и не мора се очекивати трајни нови дефицит. Стабилни МЕР дозвољавају ширу ресекцију без бојазни од новог дефицита.

6.3. Мониторинг фаџијалног нерва

Директна лацерација нерва током дисекције, термална лезија ласером или дијамантским дрилом и истезање могући су узроци јатрогене повреде фаџијалиса. Конгениталне аномалије, тумори и инфламација могу да истање и умање нерв и повећавају инциденцу јатрогене повреде.

Технике за мониторинг фаџијалиса су интраоперативни ЕМГ, регистрација збирног мишићног акционог потенцијала (СМАР) и МЕР фаџијалиса.

Интраоперативни ЕМГ се користи на два начина. Први је механички, термички изазвана или спонтана ЕМГ активност. Други је електрична стимулација приказаног фаџијалног нерва.

Механички изазвана или спонтана ЕМГ активност описује активност моторне јединице у мишићима фаџијалиса као одговор на хируршку манипулацију нервом. То су високо-

фреквентна избијања акционих потенција моторне јединице (МУАР) или неуротоничка пражњења.

6.3.1. Типови механички изазване ЕМГ активности

Механички изазвана ЕМГ активност током ресекције тумора или иригације се региструје код већине пацијената. Постоје два типа – „burst” и „train”. „Burst” активност се карактерише кратким, синхроним испадима потенцијала моторне јединице. Ова активност је повезана са директном механичком (тупом) траумом нерва, иригацијом или електрокаутером. „Train” активност се састоји од дужих (неколико минута) асинхронизованих пражњења групе моторних јединица и повезана је са тракцијом, компресијом, контузијом нерва, топлотом каутера или сипањем физиолошког раствора. „Train” активност се даље дели на низове високе фреквенције (50-100 Hz), зване бомбардер и низове ниске фреквенције (1-50 Hz), чији звук подсећа на спремање кокица.

6.3.2. Интерпретација спонтане ЕМГ активности

„Burst” активност мале амплитуде (<500 μ V) не значи ризик за нерв, али указује на близину нерва, у току бушења нпр. „Burst” активност већа од 500 μ V је ризична и хирург треба да промени технику или место дисекције. „Train” активност услед тракције или дисекције у близини нерва треба пријавити хирургу. „Train” активност на почетку може да нестане са отварањем дуре и дренарањем ликвора. „Train” активност мале амплитуде је добар знак јер указује на здрав нерв у близини. Амплитуда већа од 500 μ V је повезана са повредом. На повреду указује и нерв који у току дисекције постане мање осетљив на механичке стимулусе. Симултани пораст спонтане ЕМГ активности на свим каналима указује на плитку анестезију.

6.3.3. Електрична стимулација фацијалног нерва

Електрична стимулација производи синхронизовану збирну активност у одговарајућем мишићу звану збирни мишићни акциони потенцијал (СМАР). Мерење прага, латенце и амплитуде СМАР се користи у бројним студијама за испитивање прогностичке вредности

интраоперативног мониторинга фаџијалиса. Приликом стимулације фаџијалиса најдебља влакна са најмањим отпором се прва регрутују. Минимална стимулација даје праговни одговор. Супрапраговна стимулација регрутује тања влакна, активира се више моторних јединица и повећава се амплитуда *СМАР*.

6.3.4. Идентификација и мапирање курса фаџијалиса

Идентификација није проблем код релативно очуване анатомије (хирургија средњег ува и микроваскуларне декомпресије). У случају конгениталне аномалије или тумора идентификација није могућа. Ако се нерв лоцира пре дисекције, праговни интензитет се повећа три пута током дисекције. Ако се не види нерв, мапира се интензитетом од 0.3 до 1.0 V. Ако се не добије одговор са 1.0 V, дисекција је безбедна.

6.3.5. Разликовање фаџијалиса од других нерава у понтоцеребеларном углу

Тумор може да помери тригеминус рострално и близу фаџијалиса. Стимулација моторних влакана тригеминуса производи ЕМГ одговоре у масетеру и темпоралним мишићима. Одговори у овим великим мишићима производе артефакте запреминског провођења на каналима за фаџијалис. Ипак два нерва се разликују по латенци: тригеминус 3-4 ms, фаџијалис 6-8 ms. Директном стимулацијом вестибулокохлеарног нерва са више од 0.7 V, добија се одговор у мишићима фаџијалиса, што је значајно изнад прага за фаџијалис.

6.3.6. Стимулација пре биполарне електрокоагулације

Иако биполарни каутери мање шире струју од монополарних, ширење топлоте услед конвекције или кондукције може да повреди нерв. Биполарни уређаји праве шум који онемогућава ЕМГ мониторинг фаџијалиса кад је у великој опасности. Зато пре каутеризације треба проверити поље интензитетом до 1 V.

6.3.7. Прогноза постоперативне функције фаџијалиса

Проучавана је прогностичка вредност различитих параметара *СМАР* (праговна стимулација на крају дисекције проксимално на стаблу и дистално у интерном акустичном каналу (*МАИ*),

„peak-to-peak” амплитуда и латенца). Однос амплитуде проксималне (на стаблу) и дисталне (MAI) стимулације већи од 0.3 и праг проксималне стимулације $\leq 3\text{mA}$ су добри прогностички фактори за постоперативну функцију фаџијалиса (Goldbrunner и сар., 2000).

6.3.8. Стимулација фаџијалиса после епизоде спонтане активности

Промена почетног прага или амплитуде проксимално од места дисекције, после спонтане активности, је индикација да је манипулација повредила нерв. Спонтана активност може да изостане приликом механичке иритације фаџијалиса код великих тумора и растегнутог фаџијалиса. Зато се препоручује електрична стимулација нерва и поређење са почетним вредностима.

6.3.9. Процена дебљине кости током бушења MAI

Смањен праг ($<0.5\text{ mV}$) значи да је врх бургије близу нерва. Мониторинг МЕР фаџијалног нерва заједно са ЕМГ техником даје тест интегритета фаџијалног нерва независан од хирурга. На основу доступних доказа, главни критеријуми су нестанак или доследно смањење амплитуде $>50\%$ ако дозвољава претходна стабилност или доследно смањење амплитуде ако варијабилност прелази 50% (Akagami и сар., 2005; Dong и сар., 2005; Liu и сар., 2007; Fukuda и сар., 2008; Matthies и сар., 2011). Нема објављених доказа за празни или морфолошки критеријум. Ова ситуација се разликује од мониторинга пирамидног пута или нервних коренова јер је интраоперативна повреда дистално од ПМН и фаџијални нерв једино инервише регистровани мишић. Зато се очекује редукција амплитуде СМАР пропорционална броју оштећених влакана. У ствари већа редукција корелира са јачом слабошћу мишића лица. Аксони дистално од поведе подлежу Валеријановој дегенерацији за четири дана. Одмах после повреде, дистални аксони још увек одговарају на електричну стимулацију. Фаџијални МЕР тестирају подгрупу моторних аксона и парцијална повреда би могла али не мора да учествује у одговору. Зато корелација није савршена. На пример, очуваност не искључује благу слабост и нестанак не значи обавезно парализу.

6.4. Хирургија базе лобање

Неколико кранијалних нерава и мождано стабло су у ризику приликом приласка бази лобање. Технике за мониторинг су спонтани и евоцирани ЕМГ, ВЕП, АЕП, СЕП, МЕП и ултразвучни доплер за идентификацију курса крвних судова.

Спонтани ЕМГ. Кранијални нерви генеришу акционе потенцијале у току хируршке манипулације. Захваћена нервна влакна се понашају као механорецептори јер се натријумски канали аксона са оштећеним перинеуријумом лакше отварају на растезање него здрави аксони. ЕМГ активност у току дисекције звана неуротоничко пражњење значи да је близу измењен нерв који је склон постоперативној дисфункцији. Ипак моторни неурон није прекинут и очекује се опоравак. Аудитивни мониторинг је нарочито значајан за нуротоничко пражњење.

Евоцирани ЕМГ. Препоручује се монополарна стимулација до 4 mA, ширина импулса 100-200 ms, фреквеца 1 Hz. После стимулус артефакта следи бифазни *СМАР* са латенцом која зависи од брзине провођења и растојања стимулатора од нерва. Лажно позитивни резултати су могући кад је веза нерва са можданим стаблом прекинута (у том случају се стимулише нерв на изласку из можданог стабла) и кад се запреминским провођењем региструје *СМАР* у погрешном мишићу правом електродом. Пример је стимулација тригеминалног нерва која се региструје у мишићу орбикуларис орис. Два одговора се разликују по латенци: 4 ms за тригеминус, 6 ms за фацијалис. ЕМГ одговор може да буде одсутан из више рзлога: стимулатор је далеко од нерва, мали интензитет стимулације, техничке сметње (недостаје стимулус артефакт или изостаје директна мишићна стимулација), неуромишићна блокада.

ВЕП. Регистрација ВЕП је могућа само у плиткој анестезији. Мишићна релаксација побољшава квалитет снимка. Ретина се активира наочарима са диодима које емитују светлост („*light emitting diodes*“, *LED*). Црвена трептућа светлост пролази кроз затворене капке.

АЕП можданог стабла. Региструје се обострано и у случају једностране глувоће. Параметри стимулације: клик од 90 - 100 dB са симултаним маскирањем супротног ува са

60 – 90 dB, трајање стимулуса 100 – 200 μ s, фреквенца 11 – 20 Hz. АЕП се региструје *corck screw* електродама на мастоидима и референтном електродом на вертексу Cz.

I талас одговора најдисталнијем крају кохлеарног нерва. II талас одговара кохлеарном једру. III талас потиче из горњег оливарног комплекса, каудални понс. IV и V талас потичу из доњег коликулуса, рострални понс. VI и VII су одсутни код неких здравих особа, потичу из медијалног геникулатног једра у мезенцефалону. Латенца и волтажа таласа III – V су битни за базу лобање.

СЕП. Имају битну улогу код померања или компресије можданог стабла у хирургији задње јаме што доводи до пролазне исхемије.

МЕП. Ретко се користи осим за велике туморе у задњој јами.

6.5. Хирургија интрамедуларних тумора кичмене мождине

Са микрохируршком техником и ласером, ултразвучном аспирацијом и ИОМ-ом, микрохируршка ресекција ИМТКМ је примарни третман за ове туморе. Радиотерапија се примењује само код рекурентних или малигних тумора.

ИМТКМ су већином бенигни (астроцитоме код деце и епендимоме код одраслих) и комплетно уклањање значи опстанак, зато је рана парализа прихватљива ако следи дугорочни опоравак. Циљ мониторинга је избегавање дугорочног дефицита без беспотребног ограничења ресекције. Препоручује се комбиновани мониторинг МЕП и Д-таласа јер је дугорочни исход био бољи без ограничења ресекције тумора (само 24% субтоталних) у историјској „*case control*” студији и не постоје слични подаци о ефикасности за друге мониторинг технике (*Deletis, 2002; Kothbauer, 2002; Sala и сар., 2006*). Кад Д-таласи нису доступни, ослањамо се на мишићне МЕП уз напомену да чак њихов нестанак може да значи добру дугорочну прогнозу.

За цервикалне туморе радимо рутински ИОМ: МЕП сва четири екстремитета и Д-талас каудало од тумора. Испод нивоа T1 само су мишићи ногу у ризику, али тенари служе као контрола да би разликовали да ли је узрок погоршања сигнала хируршки маневар или системски фактор. Из истог разлога постављамо, кад је могуће, другу епидуралну электроду рострално од тумора.

На основу доступних доказа препоручују се следећи критеријуми: (1) >50% редукције Д-таласа је главни критеријум који налаже напоре за опоравак и може да оправда престанак ресекције; (2) Нестанак МЕР је главни критеријум који налаже напоре за опоравак али се ресекција наставља док је амплитуда Д-таласа изнад 50%; неповратни нестанак може да оправда престанак ресекције ако Д-таласи нису доступни; (3) Изражено смањење амплитуде, акутно повећање прага или упрошћење морфологије МЕР, у зависности од технике мониторинга и искуства, могу да буду мањи критеријуми који налажу напоре за опоравак али не би могли да оправдају престанак ресекције и могли би да повећају лажно позитивне резултате.

Специфичност мониторинга МЕР расте са бројем мишића. Ако нпр. пратимо само МЕР мишића тибјалис антериор у току хирургије у торакалном делу и МЕР нестану у току уклањања тумора уз присутан Д-талас, прогноза би била транзиторна параплегија. Ако би регистровали МЕР у мушићу абдуктор халуцис, видели би да је сигнал присутан.

После нестанка МЕР, ако се сигнал одмах врати, ресекција се наставља на другом месту. Ако се не врати, хируршко поље се испере топлим физиолошким раствором. Ако ова интервенција не успе, треба подићи артеријски притисак за 10 – 15 mmHg. Ако се МЕР не врате и Д-талас има почетну амплитуду, ресекција може да се настави, али је прогноза транзиторни моторни дефицит.

Најчешће прво порасте праг за МЕР, па нестају МЕР и следи постепени пад амплитуде Д-таласа. Истовремени нагли пад амплитуде Д-таласа и нестанак МЕР је реткост и може да буде у вези са васкуларном лезијом пре него хируршким меневром.

„ТИП“ је акроним за *time, irrigation, papaverine/pressure*. Интервенција се примењује за опоравак несталих МЕР или погоршаних СЕР. Ресекцију треба прекинути чим нестану МЕР и падне амплитуда Д-таласа, док се не врате сигнали. Испирање топлим физиолошким раствором раствара екстрацелуларни калцијум и чисти продукте крви и метаболите. Калцијум се акумулира цепањем ћелијских мембрана и у току деполаризације и блокира провођење акционих потенцијала. Локална примена папаверина или нимодипина и повећање артеријског притиска повећају локалну перфузију и спречавају исхемију.

Операцију треба прекинути кад амплитуда Д-таласа падне на 50% почетне вредности. Ако ресекција није комплетна, остатак тумора треба одстранити у следећој интервенцији.

У 30% случајева Д-талас је одсутан од почетка уз нормалне МЕР. Феномен се зове десинхронизација Д-таласа и чешћи је после зрачења кичмене мождине, кад је ИМТКМ у вези са великом сириномгијеличном цистом или у случају рекурентних тумора кад је кичмена мождина већ претрпела операцију. У тим ситуацијама брза влакна кортикоспиналног пута проводе Д-талас различитим брзинама и зато региструјућа епидурална електрода снима само десинхронизоване силазеће таласе. У том случају преостаје само мониторинг МЕР. Нажалост, нестанак МЕР не може да прогнозира пролазни или трајни постоперативни дефицит. Мудро је прекинути операцију и оставити резудални тумор за следећу интервенцију.

Осим комбинованог мониторинга МЕР и Д-таласа, постоје друге стратегије у литератури. Један критеријум је повећање прага стимулације. Недостатак овог критеријума је велика варијабилност МЕР после ТЕС због полисинаптичког пута и велике сензитивности на анестезију. Широке варијације амплитуде и латенце могу да се очекују и код неуролошки здравих пацијената. Други критеријум је упрошћење морфологије МЕР. Горе је наведена студија без Д-таласа са праћењем МЕР морфологије уз критеријум све или ништа (*Quiñones-Hinojosa* и сар., 2005). Осам пацијената је имало промену МЕР од полифазних до бифазних и благо погоршање моторног статуса на отпусту које је било транзиторно. Питање је да ли је спроведена адекватна физикална терапија постоперативно. Коришћењем овог критеријума проценат тоталне ресекције је био 57% што је мање него у другим серијама. Потребно је унапређење МЕР критеријума за постоперативни исход и превенцију неуролошког дефицита. Превише сензитиван критеријум рано прекида ресекцију. Могућност благе пролазне парезе је прихватљива цена за тотално уклањање епендимома, кавернома и хемангиобластома.

6.6. Синдром везане кичмене мождине и друге лезије кауде еквине

Синдром везане кичмене мождине (*tethered cord syndrome*, ТКС) је последица везивања каудалног краја кичмене мождине за кичмени стуб. То изазива истезање кичмене мождине и поремећени оксидативни метаболизам. Обично се виђа код деце. Код

одраслих прави моторне, сензорне и дисфункције сфинктера. Хируршко ослобађање „везане“ кичмене мождине спречава даље погоршање и опоравак дефицита.

Друге лезије као интра- и екстрадурални тумори, коштане лезије, конгениталне малформације, дегенеративне промене, стечене инфекције и траума могу да дају симптоме сличне ТКС. У наведеним случајевима симптоми потичу од притиска на кауду еквину или поједине нервне коренове.

Хирургија ТКС и других лезија кауде еквине укључује пажљиву дисекцију јер лезија захвата лумбарне и сакралне нервне коренове. ИОМ идентификује и штити коренове.

Везивање кичмене мождине је често у вези са спиналним дисрафизмом и другим конгениталним поремећајима кичмене мождине. Спинални дисрафизам је последица поремећеног развоја кичмене мождине у првим недељама гестације. Неурална туба се формира 21. дана гестације и затвара се за 6 до 7 недеља. На рођењу кичмена мождина се завршава на нивоу L1/L2, а филум терминале атрофира. Отворени спинални дисрафизам је последица некомплетног затварања неуралне тубе у вези са околном кожом. Мијеломенингокела је евидентна на интраутерином ултразвуку и на рођењу. Хируршка корекција брзо по рођењу у исто време ослобађа кичмену мождину. Затворени спинални дисрафизам је група стања у којима кожа прекрива спиналну малформацију: липоменингомијелокела, дермални синус, дијастематомијелија, мијелоцистокела, задебљани филум терминале. Кад је затворени спинални дисрафизам у вези са ТКС дијагноза се тежа поставља, али је једнако важна због ране операције.

Симптоми ТКС су различити и укључују више система органа. Неуролошки симптоми и знаци су: слабост ногу, поремећај хода, угашени или асиметрични рефлекси и атрофија; губитак сензибилитета и парестезије у ногама и седалном пределу; ургенција микције, инконтинција, честе уринарне инфекције, опстипација. Спазам и хиперрефлексија су знаци захваћене кичмене мождине. Удружени мускулоскелетни поремећаји су пес еквиноварус, сколиоза, асиметрична дужина ногу, сублуксација кука. Удружене кутане манифестације које помажу у дијагнози су субкутани липоми, дермални синус, капиларни хемангиом и хипертрихоза. МР лумбосакралне кичме је метода избора за дијагностику.

Очување сакралних нервних коренова је најважније код пресецања филум терминале. Они инервишу бешику, уретрални и анални сфинктер. Парасимпатикус контрахује детрусор

мокраћне бешике, опушта унутрашњи уретрални сфинктер и помаже мокрење. Симпатикус опушта детрусор. Пудендални нерв са влакнима из S2, S3 и S4 сегмента инервише спољашњи уретрални (перинелни нерв) и анални сфинктер (доњи ректални нерв).

ИОМ за ТКС и друге лезије кауде еквине подразумева моторну и сензорну инервацију ногу и сфинктера. Мониторинг нервних коренова подразумева ЕМГ њиховог миотома: квадрицепс феморис (ректус феморис) за L2, L3 и L4; тибиалис антериор за L4, L5; екстензор халуцис лонгус за L5, S1; бицепс феморис и глутеус максимус за L5, S1, S2; и медијални гастрокнемиус за S1, S2. Глутеус максимус је важан као главни екстензор кука. Ми користимо субдермалне иглене електроде за регистрацију због брже апликације и боље регистрације неуротоничких пражњења. Користимо две врсте ЕМГ мониторинга: спонтани и евоцирани ЕМГ. Спонтани ЕМГ региструје кратке испаде спонтанте активности („burst“) који указују на близину нерва. Дужи низови неуротоничких пражњења („train“) указују на повреду нерва. Користимо биполарну стимулацију због фокалног струјног снопа. Монополарни стимулатори нису прецизни али су корисни за мапирање нерава у великим туморима близу кауде еквине. Филум терминале стимулишемо стимулатором константне струје интензитетом 0.1 до 10 mA, дужина импулса 200 μ s, по препоруци Фон Коха и сар. (*Von Koch* и сар., 2002). Критеријум за пресецање филума терминале је одсуство ЕМГ сигнала при сто пута јачој стумалицији од прага стимулације за нервни корен.

СЕП тибијалиса може да користи за идентификацију сензитивних коренова. Котбауер и сар. су директно стимулисали коренове и регистровали одговор P₂₀ на поглавини (*Kothbauer* и сар. 1994). СЕП грана пудендалног нерва са регистрацијом на дорзалним кореновима је важан у селективној дорзалној ризотомији.

За ЕМГ регистрацију у спољашњем аналном сфинктеру користимо пар субдермалних иглених електрода. Спољашњи уретрални сфинктер је тежи за мониторинг. Красјуков и сар. су электроду у облику прстена ставили на уринарни катетер 1-2 cm испод балона (*Krassiuokov* и сар., 2004). Кад је катетер у бешици, надува се балон и нежно пувуче напоље да електрода лежи на спољашњем уретралном сфинктеру. Аутори препоручују да уролог поставља ову электроду. За мониторинг функције детрусора се користи

интравезикуларни притисак. У свим студијама које су користиле мониторинг сфинктера објављена је веома ниска инциденца дисфункције сфинктера.

6.7. Мониторинг нервних коренова

Повреде нервних коренова могу да узрокују редукцију амплитуде МЕР одговарајућег миотома (*Sutter и сар., 2007; Lieberman и сар., 2008; MacDonald и сар., 2012*). Ипак због преклапања радикуларне инервације, ограниченог узорка, збуњујућих фактора и варијабилности, ефекти иду од редукције амплитуде до нестанка МЕР и лажни резултати се очекују (*MacDonald и сар., 2012*). Нема објављених критеријума.

Процена интегритета нервних коренова је важна функција ИОМ-а, нарочито у евалуацији и реконструкцији брахијалног плексуса. Витална информација за хирурга је да ли је нервни корен у функционалној вези са кичменом моздином. Присуство или одсуство функционалне везе диктира различите приступе. СЕР и МЕР се користе за процену интегритета нервних коренова.

Нервни корен се стимулише што ближе интравертебралном форамену (катода проксимално) за регистарцију СЕР на кичменој моздини и поглавини. СЕР процењује само дебела влакна дорзалних колумни. Електроде на поглавини се постављају на С3' и С4' са референтном електродом на Fz (интернационални систем 10-10). Ова мерења треба да се понове 20 – 50 пута због мале амлитуде. Онај који држи стимулатор на нервном корену треба да сачека 20 – 50 мерења. Интензитет стимулације је 10 до 20 mA, фреквенца 1.1–1.9 Hz. Екран треба подесити на 2–3 ms и 2–5 mV по епохи, филтере на 3 kHz за високе фреквенце и 30 Hz за ниске.

ТЕС МЕР могу да се региструју дистално од интравертебралног форамена, на истом месту где се стимулише СЕР. Препоручени параметри стимулације: анодна стимулација кратког трајања (0.05 ms), монтажа С3 and С4, 2 до 5 импулса са ИСИ 1 ms интензитет 200–600 V (*MultiPulse Cortical Stimulator D185, Digitmer, Ltd*). Биполарном кукастом електродом смо снимили нервне МЕР на корену С5 на изласку из интервертебралног форамена. Екран треба подесити на 5 ms и 10 mV по епохи, филтере на 10 kHz за високе фреквенце и 2 Hz за ниске фреквенце.

7. Особље и акредитација

На основу мишљења експерта и клиничких доказа особље које спроводи мониторинг МЕР треба да има одговарајућу едукацију, тренинг, искуство и квалификације. Професионално лице (лекар, неурофизиолог) треба да буде одговоран за супервизију и интерпретацију, а техничко лице може да спроводи снимање.

Релевантна диплома се препоручује према локалном закону. Треба увести акредитацију за ИОМ тамо где не постоји. Могући корисни модели су *American Board of Clinical Neurophysiology* и *American Board of Neurophysiologic Monitoring*. Они имају професионалне ИОМ сертификате, а *American Board of Registration for Electroneurodiagnostic Technologists* нуди ИОМ сертификате за техничаре. Ове акредитације се препоручују у САД; заинтересовани интернационални кандидати могу да се квалификују. Препоручује се континуирана едукација и развој институцијских правила и процедура за мониторинг МЕР. Тренинг младог лекара треба да укључи технике у операционој сали и како да употреби те технике у различитим хируршким процедурама. После тренинга лекар треба да разуме:

- основну анатомију, физиологију и фармакологију мониторисаних путева у хирургији
- различите неурофизиолошке технике за ИОМ
- како да користи ИОМ у циљу предвиђања и спречавања нежељеног неуролошког исхода
- како да користи ИОМ у циљу лоцирања и препознавања неуролошких структура током хирургије
- утицај анестезије, системских и пратећих болести
- како да обучи и надзире техничара за ИОМ
- нормалне варијације и критеријуме за аларм

Лекар треба да има обимно клиничко искуство у коришћењу следећих ИОМ техника:

- ЕЕГ
- ЕКОГ
- СЕР мониторинг кичмене мождине
- СЕР реверзија фаза

- МЕР
- АЕР
- ЕМГ мониторинг кранијалних нерава
- ЕМГ кичмених коренова
- стимулација педикуларних шрафова
- периферне брзине нервне проводљивости
- постављање дубоких можданих стимулатора
- мониторинг са удаљеног места

Лекар треба да има обимно клиничко искуство у коришћењу ИОМ техника у следећим индикацијама:

- клипсовање церебралних анеуризама
- ресекција церебралних тумора
- хирургија епилепсија
- дубока мождана стимулација
- ресекција тумора на бази лобање и у задњој јами
- корекција сколиоза
- декомпресија цервикалне мијелопатије
- хирургија периферних нерава
- каротидна ендартеректомија
- хирургија аорте и срца

8. Документација

Документација треба да буде у складу са болничким и државним правилима за архивирање података. Документација треба да садржи: демографске податке, дијагнозу, преоперативни неуролошки статус, тип хирургије, опрему, процедуре и особље, записе, анестезију и ниво, физиолошки променљиве факторе, МЕР упозорења, интервенције и

исход. Благовремени извештај потписан од професионалног лица треба да стоји у медицинској документацији и да буде обевезан.

9. Преглед препорука

А. Адекватно квалификовано особље треба да региструје и интерпретира интраоперативне МЕР.

Б. Интраоперативне МЕР технике су довољно безбедне за клиничку употребу у квалификованим рукама ако се поштују мере предострожности.

В. Интраоперативни МЕР су успостављена пракса за локализацију моторне коре, процену близине влакана кортиспиналног пута и мониторинг моторних путева током хируршких процедура са ризиком за повреду моторног система у мозгу, можданом стаблу, кичменој мождини или фацијалном нерву.

Г. Тотална интравенска анестезија (пропофол и опиоидни аналгетици) је оптимална за мониторинг мишићних МЕР. Бензодиазепини, кетамин и етомидат могу да буду погодне интравенске алтернативе. Инхалациони анестетици су непожељни и не препоручују се осим ако су неопходни. Ово не искључује развој нових анестетичких протокола.

Д. При интерпретацији треба узети у обзир ограничења и збуњујуће факторе:

1. Анестетици у свакодневној употреби, физиолошки параметри и други збуњујућу фактори утичу на МЕР. Мониторинг треба да укључи праћење анестетичких доза и физиолошких параметара и контролне ростралне или контралатералне МЕР кад је могуће.

2. Мишићни МЕР показују знатну суштинску варијабилност и склоност ка постепеној редукцији амплитуде и повећању прага.

3. Интраоперативни МЕР не могу да прогнозирају моторни дефицит неадекватно мониторисаних структура или који је настао постоперативно.

Ђ. Критеријуми упозорења за Д-таласе су засновани на редукцији амплитуде у одсуству збуњујућих фактора.

1. Хирургија интрамедуларних тумора кичмене мождине: редукција >50% .

2. Хирургија мозга са цервикалним Д-таласима добијеним ДКС-ом: редукција >30–40%.

3. Ортопедска хирургија кичме: без установљених критеријума.

Е. Критеријуми упозорења за мишићне МЕР треба да се прилагоде ситуацији и засновани су на погоршању које јасно превазилази спонтану варијабилност без збуњујућих фактора.

1. Кичмена мождина: Нестанак је увек главни критеријум. У зависности од технике мониторинга и искуства:

i. за хирургију ИМТКМ значајно смањење амплитуде, акутно повећање прага или упрошћење морфологије могу да буду додатни мањи критеријуми.

ii. за ортопедску хирургију кичме, значајно смањење амплитуде или акутно повећање прага могу да буду додатни мањи критеријуми.

iii. за хирургију десцендентне аорте значајно смањење амплитуде може да буде додатни мањи критеријум.

2. Мозак и мождано стабло: Главни критеријуми укључују нестанак или доследно смањење амплитуде >50% кад је одговор стабилан или смањење амплитуде које јасно превазилази варијабилност кад су одговори нестабилани. Акутно повећање прага може да буде релевантно.

3. Фацијални нерв: Главни критеријуми укључују нестанак или доследно смањење амплитуде >50% кад је одговор довољно стабилан.

4. Нервни коренови: Нема утврђених критеријума.

10. Закључак

Ова студија је прва показала зависност потребне јачине ТЕС од вредности ИСИ у интраоперативном МЕР мониторингу. Зависност има добро дефинисани минимум за сва мерења. Представљен је математички модел и доказана је његова експериментална адекватност. Најнижи праг стимулације за добијање МЕР мишића ББ, ЕДК, АПБ и ТА је постигнут низом од 5 импулса и интензитетом од 70 до 92 mA.

Показали смо да је ИСИ од 3 ms дао најниже моторне прагове (62 ± 29 mA).

Други део студије снажно подржава водич ААН и АСНМ закључком да су промене МЕР значајно повезане са новим нежељеним постоперативним моторним исходима.

РЕФЕРЕНЦЕ

Akagami R, Dong CC, Westerberg BD. Localized transcranial electrical motor evoked potentials for monitoring cranial nerves in cranial base surgery. *Neurosurgery* 2005;57(1 Suppl.):78–85.

Amassian VE. Animal and human motor system neurophysiology related to intraoperative monitoring. In: Deletis V, Shils JL, editors. *Neurophysiology in neurosurgery*. San Diego: Academic Press; 2002. p. 3–23.

Boyd SG, Rothwell JC, Cowan JM et al. A method of monitoring function in corticospinal pathways during scoliosis surgery with a note on motor conduction velocities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49:251–7.

Burke D, Hicks RG, Stephen JP. Corticospinal volleys evoked by anodal and cathodal stimulation of the human motor cortex. *J Physiol* 1990;425:283–99.

Burke D, Hicks R, Stephen J et al. Assessment of corticospinal and somatosensory conduction simultaneously during scoliosis surgery. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992;85:388–96.

Burke D, Hicks R, Stephen J et al. Trial-to-trial variability of corticospinal volleys in human subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995;97:231–7.

Burke D, Hicks RG. Surgical monitoring of motor pathways. *J Clin Neurophysiol* 1998;15:194–205.

Burke D. Recording MEPs to transcranial electric stimulation and SEPs to peripheral nerve stimulation simultaneously from the spinal cord. In: Nuwer MR, editor. *Intraoperative monitoring of neural function*. Vol. 8, *Handbook of clinical neurophysiology*. Amsterdam: Elsevier; 2008. p. 252–9.

Calancie B, Harris W, Broton JG et al. “Thresholdlevel” multipulse transcranial electrical stimulation of motor cortex for intraoperative monitoring of spinal motor tracts: description of method and comparison to somatosensory evoked potential monitoring. *J Neurosurg* 1998; 88(3): 457–70.

Calancie B, Harris W, Brindle GF et al. Threshold-level repetitive transcranial electrical stimulation for intraoperative monitoring of central motor conduction. *J Neurosurg* 2001; 95(2 Suppl.): 161–8.

Cedzich C, Taniguchi M, Schäfer S et al. Somatosensory evoked potential phase reversal and direct motor cortex stimulation during surgery in and around the central region. *Neurosurgery* 1996; 38: 962–970.

Deletis V. Intraoperative Monitoring of the Functional Integrity of the Motor Pathways. In: Devinsky O, Beric A, Dogali M, editors. *Electrical and magnetic stimulation of the brain and spinal cord*. New York: Raven Press Ltd.; 1993. p. 201–14.

Deletis V, Isgum V, Amassian VE. Neurophysiological mechanisms underlying motor evoked potentials in anesthetized humans. Part 1. Recovery time of corticospinal tract direct waves elicited by pairs of transcranial electrical stimuli. *Clin Neurophysiol* 2001a;112:438–44.

Deletis V, Rodi Z, Amassian VE. Neurophysiological mechanisms underlying motor evoked potentials in anesthetized humans. Part 2. Relationship between epidurally and muscle recorded MEPs in man. *Clin Neurophysiol* 2001b;112:445–52.

Deletis V. Intraoperative neurophysiology and methodologies used to monitor the functional integrity of the motor system. In: Deletis V, Shils JL, editors. *Neurophysiology in neurosurgery*. San Diego: Academic Press; 2002. p. 25–51.

Deletis D, Sala F. Corticospinal tract monitoring with D- and I-waves from the spinal cord and muscle MEPs from limb muscles. In: Nuwer MR, editor. *Intraoperative Monitoring of neural function*. Vol. 8, *Handbook of clinical neurophysiology*. Amsterdam: Elsevier; 2008. p. 235–51.

Deletis V, Fernandez-Conejero I, Ulkatan S et al. Methodology for intraoperatively eliciting motor evoked potentials in the vocal muscles by electrical stimulation of the corticobulbar tract. *Clin Neurophysiol* 2009;120:336–41.

Di Lazzaro V, Profice P, Pilato F et al. The effects of motor cortex rTMS on corticospinal descending activity. *Clin Neurophysiol* 2010;121:464–73.

Dong CCJ, MacDonald DB, Akagami R et al. Intraoperative facial motor evoked potential monitoring with transcranial electrical stimulation during skull base surgery. *Clin Neurophysiol* 2005;116:588–596.

Donohue ML, Murtagh-Schaffer C, Basta J et al. Pulse train stimulation for detecting medial malpositioning of thoracic pedicle screws. *Spine (Phila Pa 1976)* 2008;33:E378–85.

Duffau H. Acute functional reorganization of the human motor cortex during resection of central lesions: a study using intraoperative brain mapping. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001a; 70: 506-513.

Duffau H. Recovery from complete hemiplegia following resection of a retrocentral metastasis: the prognostic value of intraoperative cortical stimulation. *J Neurosurg* 2001b; 95: 1050-1052.

Duffau H. Lessons from brain mapping in surgery for low-grade glioma: insights into associations between tumor and brain plasticity. *Lancet Neurol* 2005; 4 : 476-486.

Duffau C, Denvil L, Capelle L et al. Long term reshaping of language, sensory, and motor maps after glioma resection: a new parameter to integrate in the surgical strategy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002a; 72: 511-516.

Duffau C, Denvil L, Lopes M et al. Intraoperative mapping of the cortical areas involved in multiplication and subtraction: an electrostimulation study in a patient with a left parietal glioma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002b; 73: 733-738.

Duffau C, Capelle L, Denvil L et al. Functional recovery after surgical resection of low-grade gliomas in eloquent brain: hypothesis of brain compensation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003a; 74: 901-907.

Duffau C, Capelle L, Denvil L et al. The role of dominant premotor cortex in language: a study using intraoperative functional mapping in awake patients. *Neuroimage* 2003b; 20: 1903-1914.

Duffau H, Gatingol P, Mandonnet E et al. New insights in the anatomo-functional connectivity of the semantic system: a study using cortico-subcortical electrostimulations. *Brain* 2005; 128: 797-810.

Fontaine D, Capelle L and Duffau H. Somatotopy of the supplementary motor area: evidence from correlation of the extent of surgical resection with the clinical patterns of deficit. *Neurosurgery* 2002; 50: 297-303.

Fritsch G, Hitzig E. Electric excitability of the cerebrum (Über die elektrische Erregbarkeit des Grosshirns). *Epilepsy Behav* 2009;15:123–30.

Fujiki M, Furukawa Y, Kamida T et al. Intraoperative corticomuscular motor evoked potentials for evaluation of motor function: a comparison with corticospinal D and I waves. *J Neurosurg* 2006;104:85–92.

Fukuda M, Oishi M, Takao T et al. Facial nerve motor-evoked potential monitoring during skull base surgery predicts facial nerve outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:1066–70.

Gatingol P, Capelle L, Le Binhan R. Double dissociation between picture naming and comprehension: an electrostimulation study. *Neuroreport* 2004; 15: 191-195.

Girvin JP. A review of basic aspects concerning chronic cerebral stimulation. In: Cooper IS, editor. *Cerebellar stimulation in man*. New York: Raven Press; 1978. p. 1–12.

Goldbrunner RH, Schlake HP, Milewski C et al. Quantitative parameters of intraoperative electromyography predict facial nerve outcomes for vestibular schwannoma surgery. *Neurosurgery* 2000;46(5):1140–6, discussion 1146–8.

Haglund MM, Ojemann GA and Hochman DW. Optical imaging of epileptiform and functional activity in human cerebral cortex. *Nature* 1992; 358: 668-671.

Haghigi SS, Medsen R, Green KD et al. Suppression of motor evoked potentials by inhalation anesthetics. *J Neurosurg Anesthesiol* 1990a; 2: 73-76.

Haghigi SS, Green KD, Oro JJ et al. Depressive effect of isoflurane anesthesia on motor evoked potentials. *Neurosurgery* 1990b; 26 (6): 993-997.

Heckman CJ, Mottram C, Quinlan K et al. Motoneuron excitability: the importance of neuromodulatory inputs. *Clin Neurophysiol* 2009;120:2040–54.

Hausmann ON, Min K, Boos N et al. Transcranial electrical stimulation: significance of fast versus slow charge delivery for intra-operative monitoring. *Clin Neurophysiol* 2002; 113:1532-1535.

Iwasaki H, Tamaki T, Yoshida M et al. Efficacy and limitations of current methods of intraoperative spinal cord monitoring. *J Orthop Sci* 2003;8:635–42.

Jankowska E, Padel Y and Tanaka R. Projections of pyramidal tract cells to alpha-motoneurons innervating hind-limb muscles in the monkey. *J Physiol (Lond.)* 1975; 249: 637-667.

Jellinek D, Platt M, Jewkes D et al. Effect of nitrous oxide on motor evoked potentials recorded from skeletal muscle in patients under total anesthesia with intravenously administered propofol. *Neurosurgery* 1991; 29 (4): 558-562.

Joksimovic B, Szelenyi A, Seifert V et al. Transcranial electric stimulation for intraoperative motor evoked potential monitoring: dependence of required stimulation current on interstimulus interval value. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg* 2015; 76:190-8.

Jones SJ, Harrison R, Koh KF et al. Motor evoked potential monitoring during spinal surgery: responses of distal limb muscles to transcranial cortical stimulation with pulse trains. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996;100:375–83.

Kawaguchi M and Furuya H. Intraoperative spinal cord monitoring of motor function with myogenic motor evoked potentials: a consideration in anesthesia. *J Anesth* 2004; 18 (1): 18-28.

Keles GE, Lundin DA, Lambor KR et al. Intraoperative subcortical stimulation mapping for hemispheric peritrolandic gliomas located within or adjacent to the descending motor pathways: evaluation of morbidity and assesment of functional outcome in 294 patients. *J Neurosurg* 2004; 100: 396-375.

Kim DH, Zaremski J, Kwon B et al. Risk factors for false positive transcranial motor evoked potential monitoring alerts during surgical treatment of cervical myelopathy. *Spine (Phila Pa 1976)* 2007;32:3041–6.

Kombos T, Suess O, Kern BC et al. Comparison between monopolar and bipolar electrical stimulation of the motor cortex. *Acta Neurochir. (Wien)* 1999; 141: 1295–1301.

Kombos T, Suess O, Funk T et al. Intra-operative mapping of the motor cortex during surgery in and around the motor cortex. *Acta Neurochir (Wien)* 2000; 142: 263–268.

Kombos T, Kopetsch O, Suess O et al. Does preoperative paresis influence intraoperative monitoring of the motor cortex? *J Clin Neurophysiol* 2003;20:129–34.

Krainik A, Duffau H, Capelle L et al. Role of the healthy hemisphere in recovery after resection of the supplementary motor area. *Neurology* 2004; 62: 1323-1332.

Krassioukov AV, Sarjeant R, Arkia H et al. Multimodality intraoperative monitoring during complex lumbosacral procedures: indications, techniques, and long term follow-up review of 61 consecutive cases. *J Neurosurg Spine* 2004; 1: 243-253.

Kothbauer K, Schmid UD, Seiler RW et al. Intraoperative motor and sensory monitoring of the cauda equina. *Neurosurgery* 1994; 34: 702-707; discussion 7.

Kothbauer KF, Deletis V and Epstein FJ. Motorevoked potential monitoring for intramedullary spinal cord tumor surgery: correlation of clinical and neurophysiological data in a series of 100 consecutive procedures. *Neurosurgery* 1998; Focus 4: Article 1.

Kothbauer KF. Motor evoked potential monitoring for intramedullary spinal cord tumor surgery. In: Deletis V, Shils JL, editors. *Neurophysiology in neurosurgery*. San Diego: Academic Press; 2002. p. 73–92.

Ku AS, Hu Y, Irwin MG et al. Effect of sevoflurane/nitrous oxide versus propofol anesthesia on somatosensory evoked potential monitoring of the spinal cord during surgery to correct scoliosis. *Br J Anaesth* 2002; 88 (4): 502-507.

Langeloo DD, Lelivelt A, Journée HL et al. Transcranial electrical motor-evoked potential monitoring during surgery for spinal deformity: a study of 145 patients. *Spine* 2003;28:1043–50.

Langeloo DD, Journée HL, de Kleuver M et al. Criteria for transcranial electrical motor evoked potential monitoring during spinal deformity surgery. A review and discussion of the literature. *Neurophysiol Clin* 2007;37:431–9.

Laplane D, Talairach J, Meininger V et al. Clinical consequences of corticectomies involving the supplementary motor area in men. *J Neurol Sci* 1977; 34: 301-314.

Leppanen R, Madigan R, Sears C et al. Intraoperative collision studies demonstrate descending spinal cord stimulation evoked potentials and ascending somatosensory evoked potentials are mediated through common pathways. *J Clin Neurophysiol* 1999;16:170.

Leppanen RE. American Society of Neurophysiological Monitoring. Intraoperative monitoring of segmental spinal nerve root function with free-run and electrically-triggered electromyography and spinal cord function with reflexes and F-responses. A position statement by the American Society of Neurophysiological Monitoring. *J Clin Monit Comput* 2005;19:437–61.

Lips J, De Haan P, Bouma GJ et al. Delayed detection of motor pathway dysfunction after selective reduction of thoracic spinal cord blood flow in pigs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:531–8.

Liu BY, Tian YJ, Liu W et al. Intraoperative facial motor evoked potentials monitoring with transcranial electrical stimulation for preservation of facial nerve function in patients with large acoustic neuroma. *Chin Med J* 2007;120 (4):323-325.

Logginidou HG, Li BH, Li DP et al. Propofol suppresses the cortical somatosensory evoked potentials in rats. *Anesth Analg* 2003; 97 (6): 1784-1788.

Lyon R, Feiner J, Lieberman JA. Progressive suppression of motor evoked potentials during general anesthesia: the phenomenon of “anesthetic fade”. *J Neurosurg Anesthesiol* 2005;17:13–9.

MacDonald DB. Safety of intraoperative transcranial electric stimulation motor evoked potential monitoring. *J Clin Neurophysiol* 2002;19:416–29.

MacDonald DB, Janusz M. An approach to intraoperative neurophysiologic monitoring of thoracoabdominal aneurysm surgery. *J Clin Neurophysiol* 2002;19:43–54.

MacDonald Z, Al Zayed DB, Khoudeir I et al. Monitoring scoliosis surgery with combined multiple pulse transcranial electric motor and cortical somatosensory-evoked potentials from the lower and upper extremities. *Spine* 2003;28:194–203.

MacDonald DB, Streletz L, Al-Zayed Z et al. Intraoperative neurophysiologic discovery of uncrossed sensory and motor pathways in a patient with horizontal gaze palsy and scoliosis. *Clin Neurophysiol* 2004;115:576–82.

MacDonald DB. Intraoperative motor evoked potential monitoring: overview and update. *J Clin Monit Comput* 2006;20:347–77.

MacDonald DB, Al Zayed Z, Al Saddigi A. Four-limb muscle motor evoked potential and optimized somatosensory evoked potential monitoring with decussation assessment: results in 206 thoracolumbar spine surgeries. *Eur Spine J* 2007;16:S171–87.

MacDonald DB, Deletis V. Safety issues during surgical monitoring. In: Nuwer MR, editor. *Intraoperative monitoring of neural function*. Vol. 8, *Handbook of clinical neurophysiology*. Amsterdam: Elsevier; 2008. p. 929–45.

MacDonald DB, Dong CC. Spinal cord monitoring of descending aortic procedures. In: Nuwer MR, editor. *Intraoperative monitoring of neural function*. Vol. 8, *Handbook of clinical neurophysiology*. Amsterdam: Elsevier; 2008. p. 857–70.

MacDonald DB, Stigsby B, Homoud I et al. Utility of motor evoked potentials in nerve root monitoring. *J Clin Neurophysiol* 2012;29:118–25.

MacDonald DB, Skinner S, Shils J et al. Intraoperative motor evoked potential monitoring - A position statement by the American Society of Neurophysiological Monitoring. *Clin Neurophysiol* 2013; 124(12):2291-2316.

Manninen PH, Patterson S, Lam AM et al. Evoked potential monitoring during posterior fossa aneurysm surgery: a comparison of two modalities. *Can J Anaesth* 1994; 41 (2): 92-97. C.

Matthies C, Raslana F, Schweitzer T et al. Facial motor evoked potentials in cerebellopontine angle surgery: Technique, pitfalls and predictive value. *Clin Neurol Neurosurg* 2011; 113: 872– 879.

McPherson RW, Mahla M et al. Effects of enflurane, isoflurane, and nitous oxide on somatosensory evoked potentials during fentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 1985; 62 (5): 626-633.

Modi HN, Suh SW, Yang JH et al. False-negative transcranial motor-evoked potentials during scoliosis surgery causing paralysis: a case report with literature review. *Spine* 2009;34:E896–900.

Nuwer MR, Dawson EG, Carlson LG et al. Somatosensory evoked potential spinal cord monitoring reduces neurologic deficits after scoliosis surgery: results of a large multicenter survey. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995;96:6–11.

Nuwer MR, Emerson RG, Galloway G et al. Evidence-based guideline update: Intraoperative spinal monitoring with somatosensory and transcranial electrical motor evoked potentials. *Neurology* 2012; 78: 585-589.

Nuwer MR (ed). *Intraoperative monitoring of neural function*. Amsterdam 2008: Elsevier.

Ojemann GA. Individual variability in cortical localization of language. *J Neurosurg* 1979; 50: 164-169.

Ojemann G, Letich E and Berger M. Cortical language localization in left dominant hemisphere. An electrical stimulation mapping investigation in 117 patients. *J Neurosurg* 1989; 71: 316-326.

Patton HD, Amassian VE. Single and multiple unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation. *J Neurophysiol* 1954;17:345-63.

Pechstein U, Cedzich C, Nadstawek J et al. Transcranial high-frequency repetitive electrical stimulation for recording myogenic motor evoked potentials with the patient under general anesthesia. *Neurosurgery* 1996;39:335-43.

Pouratian C, Cannestra AF, Bookheimer SY et al. Variability of intraoperative electrocortical mapping parameters across and within individuals. *J Neurosurg* 2004; 101: 458-466.

Quinones-Hinojosa A, Gulati M, Lyon R et al. Spinal cord mapping as an adjunct for resection of intramedullary tumors: surgical technique with case illustrations. *Neurosurgery* 2002; 51: 1199-1206.

Quinones-Hinojosa A, Lyon R, Zada G et al. Changes in transcranial motor evoked potentials during intramedullary spinal cord tumor resection correlate with postoperative motor function. *Neurosurgery* 2005a; 56:982-93.

Quinones-Hinojosa A, Lyon R, Du R et al. Intraoperative motor mapping of the cerebral peduncle during resection of the midbrain cavernous malformation: technical case report. *Neurosurgery* 2005b; 36 (ONS Suppl. 2): ONS-439.

Rekling JC, Funk GD, Bayliss DA et al. Synaptic control of motoneuronal excitability. *Physiol Rev* 2000;80:767-852.

Rodi Z, Deletis V, Morota N et al. Motor evoked potentials during brain surgery. *Pflügers Arch* 1996;431(6 Suppl. 2):R291-2.

Rothwell J, Burke D, Hicks R et al. Transcranial electrical stimulation of the motor cortex in man: further evidence for the site of activation. *J Physiol* 1994;481:243-50.

Sala F, Krzan MJ, Deletis V. Intraoperative neurophysiological monitoring in pediatric neurosurgery: why, when, how? *Childs's Nerv Syst* 2002; 18: 264-287.

Sala F, Palandri G, Basso E et al. Motor evoked potential monitoring improves outcome after surgery for intramedullary spinal cord tumors: a historical control study. *Neurosurgery* 2006;58:1129-43.

Salzman SK, Beckman AL, Marks HG et al. Effects of halothane on intraoperative scalp-recorded somatosensory evoked potentials to posterior tibial nerve stimulation in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1986; 65 (1): 36-45.

Schekutiev, G and Schmid, UD. Coaxial insulated bipolar electrode for monopolar and bipolar mapping of neural tissue: technical note with emphasis on the principles of intra-operative stimulation. *Acta Neurochir (Wien)* 1996; 138: 470–474.

Scheufler KM, Reinacher PC, Blumrich W et al. The modifying effects of stimulation pattern and propofol plasma concentration on motor-evoked potentials. *Anesth Analg* 2005; 100(2): 440–7.

Schirmer CM, Shils JL, Arle JE et al. Heuristic map of myotomal innervation in humans using direct intraoperative nerve root stimulation. *J Neurosurg Spine* 2011;15:64–70.

Scisciolo G, Bartelli M, Magrini S et al. Long term nervous system damage from radioation of the spinal cord: an electrophysiological study. *J Neurol* 1991; 238: 9-15.

Schekutiev G and Schmid UD. Coaxial insulated bipolar electrode for monopolar and bipolar mapping of neural tissue: technical note with emphasis on the principles of intra-operative stimulation. *Acta Neurochir* 1996; 138: 470-474.

Simon MV, Michaelides C, Wang S et al. The effects of EEG suppression and anesthetics on stimulus thresholds in functional cortical motor mapping. *Clin Neurophysiol* 2010;121:784–92.

Sloan TB. Evoked Potentials. In: MA Albin (Ed.) *Textbook of Neuroanesthesia with Neurosurgical and Neuroscience Perspectives*. McGraw-Hill, New York 1997; pp 221-276.

Strauss, C, Romstock, J and Fahlbusch, R (Eds.) Intraoperative mapping of the floor of the IVth ventricle. In: CM Loftus and VC Traynelis, *Intraoperative Monitoring Techniques in Neurosurgery*. McGraw-Hill, New York 1994, pp. 213–218.

Sutter M, Eggspuehler A, Muller A et al. Multimodal intraoperative monitoring: an overview and proposal of methodology based on 1,017 cases. *Eur Spine J* 2007;16:S153–61.

Szelényi A, Kothbauer K, de Camargo AB et al. Motor evoked potential monitoring during cerebral aneurysm surgery: technical aspects and comparison of transcranial and direct cortical stimulation. *Neurosurgery* 2005;57(4 Suppl.):331–8.

Szelényi A, Langer D, Kothbauer K et al. Monitoring of muscle motor evoked potentials during cerebral aneurysm surgery: intraoperative changes and postoperative outcome. *J Neurosurg* 2006;105:675–81.

Szelényi A, Kothbauer K, Deletis V. Transcranial electric stimulation for intraoperative motor evoked potential monitoring: Stimulation parameters and electrode montages. *Clin Neurophysiol* 2007a; 118: 1586–95.

Szelényi A, Joksimovic B, Seifert V. Intraoperative risk of seizures associated with transient direct cortical stimulation in patients with symptomatic epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 2007b; 24: 39–43.

Szelényi A, Hattingen E, Weidauer S et al. Intraoperative motor evoked potential alteration in intracranial tumor surgery and its relation to signal alteration in postoperative magnetic resonance imaging. *Neurosurgery* 2010;67:302–13.

Szelényi A, Senft C, Jordan M et al. Intra-operative subcortical electrical stimulation: a comparison of two methods. *Clin Neurophysiol* 2011;122:1470–5.

Taniguchi M, Cedzich C, Schramm J. Modification of cortical stimulation for motor evoked potentials under general anesthesia: technical description. *Neurosurgery* 1993; 32 (2): 219-226.

Taylor BA, Fennelly ME, Taylor A et al. Temporal summation – the key to motor evoked potential spinal cord monitoring in humans. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1993; 56 (1): 104-106.

Thornton C, Creagh-Barry P, Jordan C et al. Somatosensory and auditory evoked responses recorded simultaneously: different effects of nitrous oxide and isoflurane. *Br J Anaesth* 1992; 68 (5): 508-514.

Uematsu S, Lesser R, Fisher RS et al. Motor and sensory cortex in humans: topography studied with chronic subdural stimulation. *Neurosurgery* 1992; 31: 59-71.

Ulkatan S, Neuwirth M, Bitan F et al. Monitoring of scoliosis surgery with epidurally recorded motor evoked potentials (D wave) revealed false results. *Clin Neurophysiol* 2006; 117 (9): 2093-2101.

Van Dongen EP, Ter Beek HT, Schepens MA, et al. Effect of nitrous oxide on myogenic motor potentials evoked by a six pulse train of transcranial electrical stimuli: a possible monitor for aortic surgery. *Br J Anaesth* 1999; 82: 323–328.

Von Koch CS, Quinones-Hinojosa A, Gulati M et al. Clinical outcome in children undergoing tethered cord release utilizing intraoperative neurophysiological monitoring. *Pediatr Neurosurg* 2002; 37: 81-86.

Vulliemoz S, Raineteau O, Jabaudon D. Reaching beyond the midline: why are human brains cross wired? *Lancet Neurol* 2005;4:87–99.

Wood CC, Spencer DD, Allison T et al. Localization of human sensorimotor cortex during surgery by cortical surface recording of somatosensory evoked potentials. *J Neurosurg* 1988; 68: 99-111.

Woodforth IJ, Hicks RG, Crawford MR et al. Variability of motor evoked potentials recorded during nitrous oxide anesthesia from tibialis anterior muscle after transcranial electrical stimulation. *Anesth Analg* 1996; 82 (4): 744-749.

Wiedemayer H, Sandalcioğlu IE, Armbruster W et al. False negative findings in intraoperative SEP monitoring: analysis of 658 consecutive neurosurgical cases and review of published reports. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 280-286.

Wise RJ, Greene J, Buchel C et al. Brain regions involved in articulation. *Lancet* 1999; 353: 1057-1061.

Yamamoto T, Katayama Y, Nagaoka T et al. Intraoperative monitoring of the corticospinal motor evoked potential (D-wave): clinical index for postoperative motor function and functional recovery. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2004;44:170–80.

Yammamoto T, Fukaya C and Katayama Y. Monitoring neurosurgical procedure using D-wave technique – Japan experience. In: Paper presented at the Vth International Symposium on Intraoperative Neurophysiological Monitoring in Neurosurgery. November 16, 2006, New York, NY.

Yingling CD, Ojemann S, Dodson B et al. Identification of motor pathways during tumor surgery facilitated by multichannel electromyographic recording. *J. Neurosurgery* 1999; 91: 922-927.

Апендикс 1. Моторни прагови у свим испитаним мишићима добијени оптималном монтажом са 5, 3 и 2 импулса у низу и ИСИ од 1, 2, 3, 4, 5 и 10 ms.

ISI	Pulses	mA before			mA after		
		n	Mean	SD	n	Mean	SD
1	2	27	154.70	78.83	27	185.85	78.96
	3	27	102.56	54.22	27	126.89	75.68
	5	27	79.52	46.08	27	118.22	77.76
2	2	27	132.93	84.27	27	172.96	87.84
	3	27	88.96	63.29	27	109.85	75.22
	5	27	63.44	29.50	27	107.93	81.71
3	2	27	137.48	87.62	27	171.19	89.06
	3	27	91.81	66.47	27	118.78	77.34
	5	27	61.85	28.72	27	106.30	82.41
4	2	27	141.41	85.31	27	177.33	88.48
	3	27	91.63	58.18	27	127.11	80.69
	5	27	64.33	30.10	27	103.81	77.55
5	2	27	153.22	85.11	27	180.70	86.56
	3	27	99.07	64.39	27	130.67	78.54
	5	27	69.85	32.02	27	110.00	82.39
10	2	27	196.67	75.92	27	206.70	75.90
	3	27	137.37	75.49	27	161.44	77.98
	5	27	108.37	60.71	27	148.04	86.03

Све групе резултата су упоређене Фридмановом једнофакторском анализом варијансе. Ако је разлика била статистички значајна, р-вредности у табелама 2 и 3 су рачунате Вилкоксоновим тестом еквивалентних парова.

Апендикс 2. p-вредности пре краниотомије.

ISI	Pulses	1			2			3			4			5			10		
		2	3	5	2	3	5	2	3	5	2	3	5	2	3	5	2	3	5
1	2		<0.001	<0.001	<0.001			0.003			0.006			0.256			0.008		
	3			0.003		<0.001			0.003			0.02			0.086			0.011	
	5						<0.001		0.297				<0.001			0.006			<0.001
2	2					<0.001	<0.001	0.875			0.011			0.001			<0.001		
	3							0.02		0.812			0.115		0.02			0.002	
	5										0.149			0.614		0.001			<0.001
3	2								<0.001	<0.001	0.002			<0.001			<0.001		
	3										0.004		0.009		0.005				
	5												0.018		<0.001		<0.001	<0.001	
4	2											<0.001	<0.001		0.005		<0.001		
	3												0.001		0.098			<0.001	
	5														<0.001				<0.001
5	2													<0.001	<0.001	0.001			
	3														0.003		<0.001		
	5																		<0.001
10	2																	0.001	<0.001
	3																		0.009
	5																		

Апендикс 3. p-вредности после затварања дуре матер.

ISI	Pulses	1			2			3			4			5			10		
		2	3	5	2	3	5	2	3	5	2	3	5	2	3	5	2	3	5
1	2		0.001	<0.001	0.002			0.002			0.023			0.05			0.054		
	3			<0.001		0.001			0.042			0.509			0.575			0.001	
	5						0.001			0.002			0.006			0.175			0.001
2	2					<0.001	<0.001	0.017			0.115			0.034			0.001		
	3							0.024		0.192			0.012			0.004			<0.001
	5									0.11			0.686			0.147			0.001
3	2								0.001	<0.001		0.01		0.004			0.001		
	3									0.001		0.01			0.001				<0.001
	5												0.101			0.005			<0.001
4	2											<0.001	<0.001	0.007			0.002		
	3												<0.001		0.007				<0.001
	5														0.01				<0.001
5	2														0.001	<0.001	0.002		
	3															0.001			<0.001
	5																		<0.001
10	2																	<0.001	<0.001
	3																		0.004
	5																		

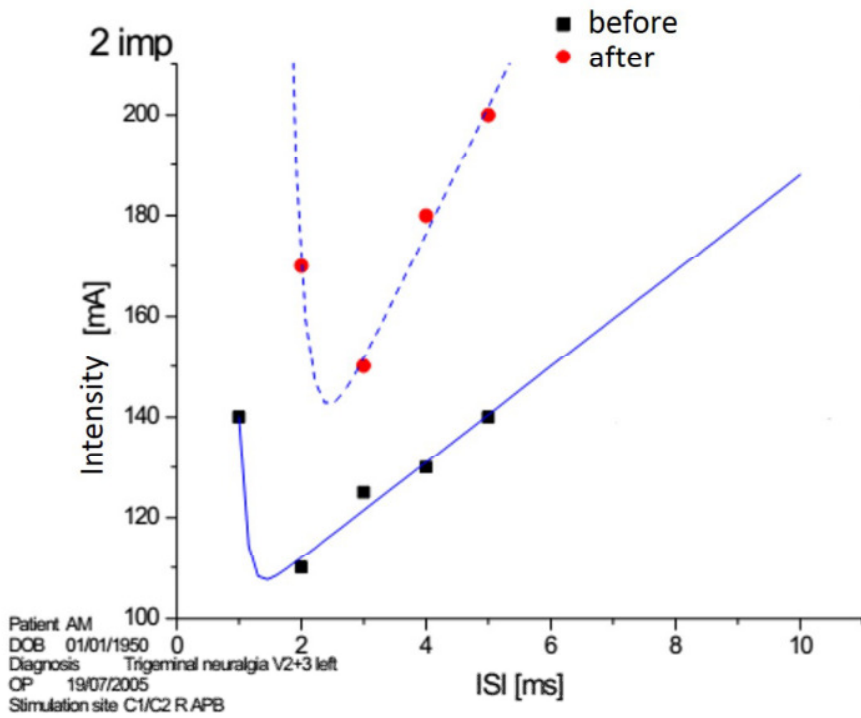
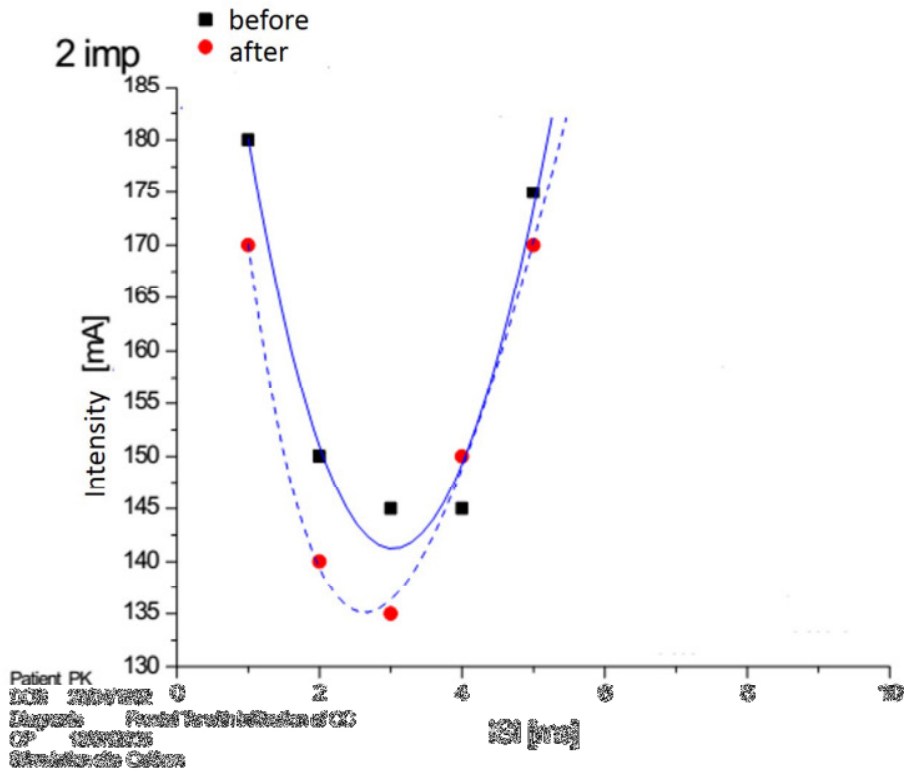
Апендикс 4. Дистрибуција етиологије у мозданој групи од 84 пацијента.

Етиологија	Број
Glioblastoma Multiforme	21
Astrocytoma gr. II	9
Ca metastasis	7
Meningeoma	5
Oligoastrocytoma gr. II	3
Astrocytoma anaplastic	3
Cavernoma	2
Oligoastrocytoma anaplastic	2
Astrocytoma gr. III	1
Ganglioma gr. I	1
Oligodendroglioma gr. II	1
Ganglioma gr. I	1
Lymphoma	1
Gliomatosis	1
Abcesuss	2
Cystis cerebri	1
Анеуризма АЦМ	8
Артериовенска малформација	2
Непозната	13
Укупно	84

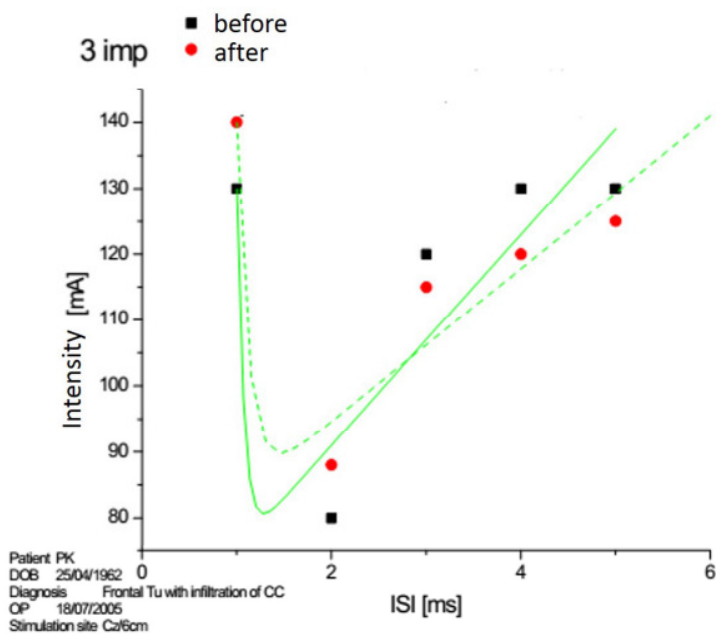
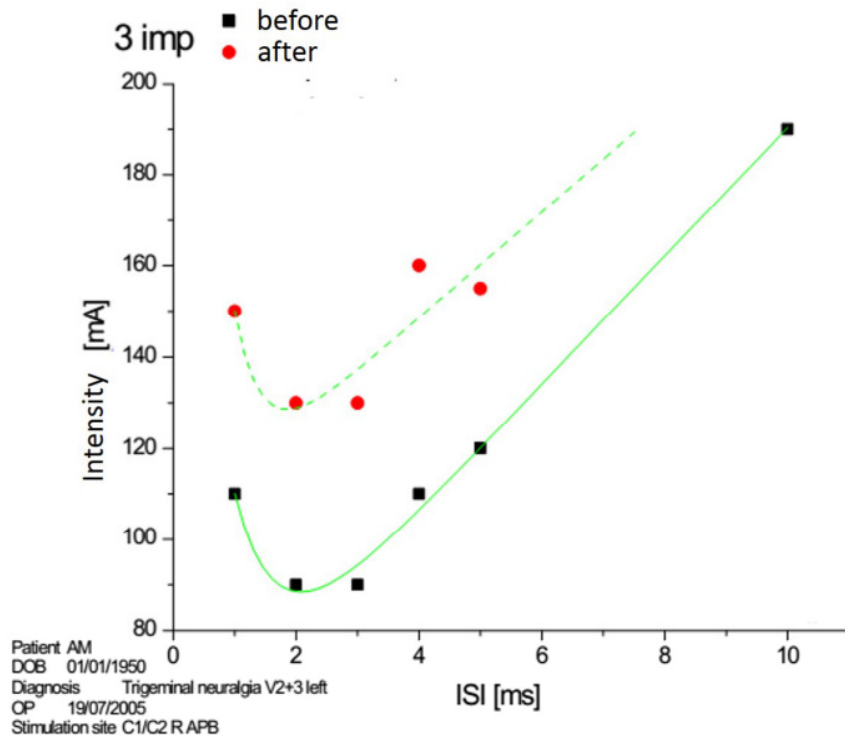
Апендикс 5. Дистрибуција етиологије у спиналној групи од 48 пацијента.

Локализација	Укупно	Етиологија	Број
Епидурална	4	Ca matastasis	1
		Medulloblastoma	1
		Meningeoma	1
		Непозната	1
Интрадурална- екстрамедуларна	13	Ependymoma	4
		Meningeoma	3
		Neurinoma	3
		Neurofibroma	1
		Pilocytic Astrocytoma	1
		Непозната	1
		Непозната	8
Интрамедуларна	23	Ependymoma	7
		Astrocytoma	3
		Haemangioblastoma	2
		Haemangioma	1
		Meningeoma	1
		Ca metastasis	1
		Тетрд корд синдром	6
Сколиоза	1		
Компресивна мијелопатија	1		

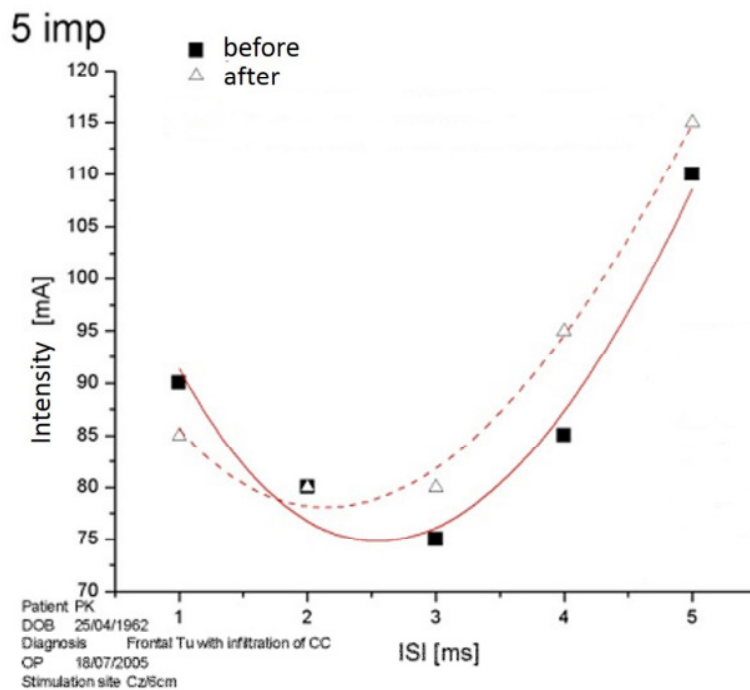
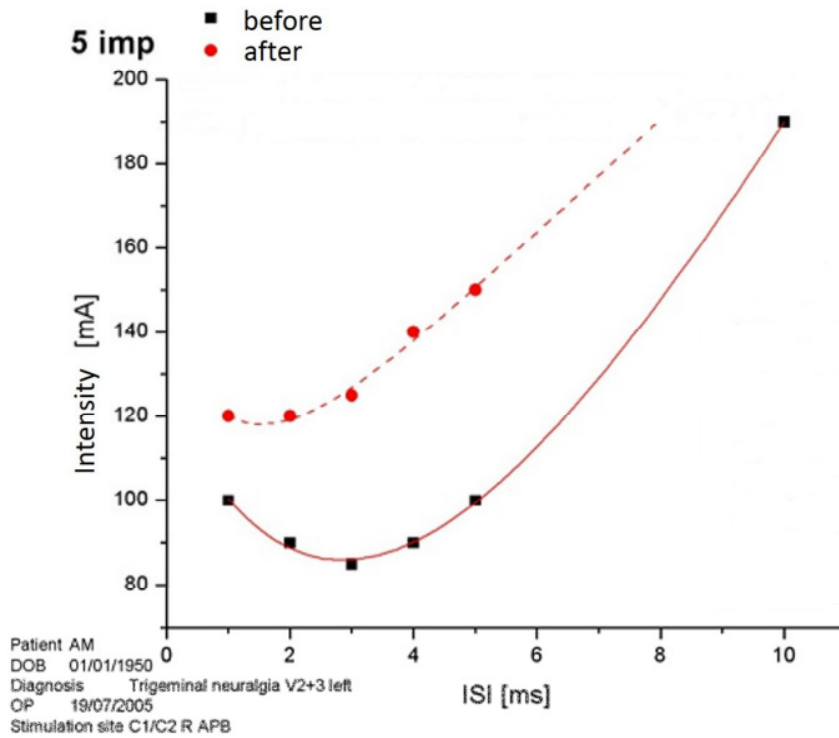
Апендикс 6. Однос између интензитета струје и интерстимулус интервала (ИСИ) за 2 импулса.



Апендикс 7. Однос између интензитета струје и интерстимулус интервала (ИСИ) за 3 импулса.



Апендикс 8. Однос између интензитета струје и интерстимулус интервала (ИСИ) за 5 импулса.



Апендикс 9. Детаљан опис 12 стварно позитивних налаза у можданој групи.

Пацијент	Локализација	Хистопатологија	Постојећи моторни дефицит	Промене МЕР	Нови нежељени моторни исход	Опоровак
ДТ м. 38 год	Л фронтално	GBM	Дисфазија, блага десна хемипареца	Повећање прага	Афазија, деснострани хемиплегија	Комплетан
ДЕ м. 32 год	Л паријетално	GBM	Десни централни фацијалис, блага деснострани хемипареца	Повећање прага	Моноплегија десне ноге и пареза десног рамена	Exitus letalis
СБ м. 33 год	Л темпорално	AVM	НЕ	Повећање прага	Дисфазија, монопареза десне руке	Дисфазија
МЦ м. 33 год	Л фронтотријет	AVM	НЕ	Повећање прага	Дисфазија, блага деснострани хемипареца	Gamma knife, парипаретичан ход
РД ж. 31 год	Д фронтотријет	Astrocytoma gr. II	НЕ	Фронтални део тумора у кортикалној презентацији за ногу, повећање прага	Пареза левог стопала	Комплетан
МЈ м. 44 год	Д темпорално	GBM	Лева хомонимна хемианопсија, блага левострани хемипареца, хода уз помоћ	Губитак МЕР због хипотензије	Левострани хемиплегија	Стање пре операције
РС м. 56 год	Л паријетално	GBM	НЕ	Повећање прага	7 дана ретенција ЦСТ, 8. дана афазија и тешка деснострани хемипареца	Умерена деснострани хемипареца (крурални тип)
ДС ж. 54 год	Д фронтотријет	Carcinoma metastasis	Блага левострани хемипареца (брахиофацијални тип)	Повећање прага	Тешка пареза леве руке	Блага пареза леве руке
АЈ ж. 32 год	Л фронтално	Oligodendroglioma gr. II	НЕ	ДКС 15 mA: десни мишићи лица и руке, повећање прага	Тешка дисфазија и деснострани хемипареца због епидуралног хематома и колекције крвавог ликвора	НЕ
ЗР ж. 43 год	Л фронтотријет	Astrocytoma diffusum gr. II	НЕ	Повећање прага	Деснострани хемипареца	Комплетан
ДП ж. 56 год	Л фронтотријет	Meningeoma	НЕ	Повећање прага	Тешка дисфазија и деснострани хемипареца, сопор због ICH	Моторна дисфазија, умерена деснострани хемипареца
ДН м. 66 год	Д фронтално	GBM	Леви централни фацијалис, блага левострани хемипареца (крурални тип)	Повећање прага	Умерена левострани хемипареца	Стање пре операције

Апендикс 10. Детаљан опис 10 лажно негативних налаза у можданој групи.

Пацијент	Локализација	Хистопатологија	Постојећи моторни дефицит	Промене МЭП	Нови нежељени моторни исход	Опоровак
БО м. 23 год	Л паријетално	Astrocytoma anaplasticum	Девијација језика у десно, блага деснострани хемипареза	НЕ	Деснострани хемиплегија	НЕ
РМ ж. 67 год	Д паријетално	Carcinoma metastasis	Леви централни фацијалис, средња слабост леве ноге	НЕ	Моноплегија леве ноге	НЕ
НМ ж. 69 год	Д паријетално	Ganglioglioma gr. I	НЕ	НЕ	Блага левострани хемипареза	Комплетан
ЕЛ ж. 29 год	Д фронтпаријет	Astrocytoma gr. II	Блага левострани хемипареза, ход на широј основи	НЕ	Умерена левострани хемипареза	НЕ
МВ м. 35 год	Л фронтпаријет	GBM	НЕ	НЕ	Дисфазија, тешка деснострани хемипареза	НЕ
ЛК ф. 60 год	Д паријетално	GBM	Леви централни фацијалис, блага левострани хемипареза	НЕ	Умерена левострани хемипареза	НЕ
АМ ж. 56 год	Сфеноидална регија	Meningeoma	VOS amaurosis, OS пареза III и VI нерва	НЕ	ОД офталмоплегија, психоорганични синдром, умерена деснострани хемипареза	НЕ
МД ж. 47 год	Д фронтпаријет	GBM	Леви централни фацијалис, средња левострани хемипареза (круралног типа), немогућ ход	НЕ	Хемипареза леве руке и ноге	Делимичан
БИ м. 56 год	Л паријетално	GBM	Десни централни фацијалис, блага деснострани монопраза руке	НЕ	Дисфазија	НЕ
БВ ж. 32 год	Л темпорално	Astrocytoma anaplasticum gr. III	Дисфазија	НЕ	Дисфазија, умерена деснострани хемипареза	НЕ

Апендикс 11. Детаљан опис 5 постоперативних компликација у можданој групи.

Пацијент	Локализација	Хистопатологија	Постојећи моторни дефицит	Промене МЕР	Нови нежељени моторни исход	Опоровак
ИХ ж. 58 год	Десна АСМ	Aneurysma. SAN	НЕ	СЕП НЕ	После 7 дана вазоспазам: леви централни фацијалис, пареза леве руке	Блага левострана хемипареза
ЗП ж. 58 год	Лева АСМ	Aneurysma. SAN	Десни централни фацијалис, умерена деснострана хемипареза (крурални тип), GCS 11	СЕП НЕ	Вазоспазам	exitus letalis
БМ ж. 28 год	Fossa Silvii	Oligodendroglioma gr. III	НЕ	НЕ	Левострана хемиплегија због хематома у туморској колевци	Блага левострана хемипареза, хода уз помоћ
ЈТ м. 60 год	Л фронтпаријет	GBM	Моторна дисфазија, блага деснострана хемипареза (крурални тип)	НЕ	3 сата после операције епи напад, тешка деснострана хемипареза због епидуралног и субдуралног хематома	Стање пре операције
БС м. 41 год	Л фронтпаријет	GBM	НЕ	НЕ	Дисфазија због хематома у туморској колевци	НЕ

Апендикс 12. Детаљан опис 4 стварно позитивних налаза у спиналној групи.

Пацијент	Локализација	Ниво	Хистопатологија	Постојећи моторни дефицит	Промене МЕР	Нови нежељени моторни исход	Опоровак
ММ м. 36 год	им	Th9	Meningeoma	Блага парепареза, више лева нога, нормалан ход	Губитак МЕР	Пареза леве ноге, хода уз помоћ	Комплетан
АМ ж. 64 год	е	Th12-L1	Carcinoma metastasis	Монопареза леве ноге, може да стоји, не може да хода	Повећање прага	Плегија леве ноге	НЕ
ДС м. 26 год	им	C2-C6	Ependymoma	Спастична парепареза, самосталан ход	Повећање прага	После 2 дана пареплегија	НЕ
АК м. 21 год	им	C6-C7	Disseminatio meduloblastoma	Пареза погледа у десно, хоризонталн Ну у лево, блага левостране хемипареза, ход на широј основи	Повећање прага	Пролазна слабост леве руке	Атаксија

им: интрамедуларни тумори; ид-ем: интрадурални-екстремедуларни; е: епидурални

11. Прилози

11.1. КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАТИКА

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ

ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА У КРАГУЈЕВЦУ

Редни број – РБ:

Идентификациони број – ИБР:

Тип документације – ТД : Монографска публикација

Тип записа – ТЗ : Текстуални штампани материјал

Врста рада – ВР : Доктроска дисертација

Аутор – АУ : Бобан Јоксимовић

Ментор/коментор – МН : проф. др Лукас Расулић

Наслов рада – НР : Прогностичка улога интраоперативног мониторинга у неурохирургији мозга и кичмене мождине

Језик публикације – ЈП : српски/ћирилица

Језик извода – ЈИ : српски/енглески

Земља публиковања – ЗП : Србија

Уже географско подручје – УГП : Централна Србија

Година – ГО: 2017

Издавач – ИЗ : Ауторски репринт

Место и адреса – МС : 34000 Крагујевац, Светозара Марковића 69

Физички опис рада – ФО : 137 страница, 11 поглавља, 32 слике и 12 табела

Научна област – НО: Медицина

Научна дисциплина – НД : Неуронауке/клиничка неурофизиологија

Предметна одредница/ кључне речи - ПО: интраоперативни мониторинг, моторни евоцирани потенцијали

УДК

Чува се - ЧУ: У библиотеци Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу

Важна напомена - ВН:

Извод - ИД:

УВОД

Први део нашег рада је одређивање оптималних параметара транскранијалне електричне стимулације (ТЕС) за добијање моторних евоцираних потенцијала (МЕП) код одраслих пацијената са нормалним моторним статусом.

У другом делу смо испитали да ли су промене МЕР добијених оптималним параметрима у вези са новим нежељеним постоперативним моторним исходима у хирургији мозга и кичмене мождине.

МЕТОД

У првом делу студије тестирали смо интраоперативно различити број импулса и вредности интерстимулус интервала (ИСИ) код 22 пацијента са клинички нормалном моторном функцијом. Прагови МЕР су одређени при дужини импулса од 0.5 ms и ИСИ од 1, 2, 3, 4, 5 и 10 ms са низом од 2, 3, и 5 монофазних импулса константне струје до 220 mA пре краниотомије и после затварања дуре матер.

Други део студије је укључио 84 пацијента са патолошким процесима у мозгу и 48 пацијената са патолошким процесима у кичми. Користили смо ISIS IOM систем са стимулатором константне струје за ТЕС, и за регистрацију МЕР.

РЕЗУЛТАТИ

Најнижи праг за евоцирање МЕР у испитиваним мишићима постигли смо низом од 5 импулса и ИСИ од 3 ms. У доступним водичима за интраоперативни мониторинг (ИОМ) стандард је 5 импулса и ИСИ од 4 ms. Сви графици односа интензитета струје (mA) и ИСИ (ms) показали су тренд исте експоненцијалне функције.

За израчунавање сензитивности и специфичности ИОМ-а одредили смо број нових нежељених постоперативних моторних исхода у можданог и спиналног групи пацијената са променама МЕР (стварно позитивни) и без промена МЕР (лажно негативни), као и број пацијената са променама МЕР, али без нежељених исхода (лажно позитивни).

Одредили смо да повећање прага стимулације доминира као упозоравајући критеријум у већини стварно позитивних случајева.

ЗАКЉУЧАК

Низ од 5 импулса и ИСИ од 3 ms дају најниже моторне прагове код одраслих пацијената са нормалним моторним статусом. Показали смо, по први пут, однос одговарајућег интензитета струје и ИСИ. ИОМ има мању сензитивност у групи пацијената са можданом патологијом, него са спиналном. Специфичност ИОМ-а у обе групе је близу 100%.

Кључне речи: интраоперативни мониторинг, моторни евоцирани потенцијали

Датум прихватања теме од стране ННВ - ДП: 30.9.2015.

Датум одбране - ДО:

Чланови комисије - КО:

1. доц. др Светлана Милетић-Дракулић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Неурологија, председник
2. проф. др Даница Грујичић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Хирургија, члан
3. доц. др Татјана Вуловић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан
4. доц. др Александра Јуришић-Шкевин, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физикална медицина и рехабилитација, члан
5. др Јасна Шапоњић, научни саветник, Одељење за неуробиологију, Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“, Универзитет у Београду, члан

11.2. KEY WORDS DOCUMENTATION

UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC

FACULTY OF MEDICAL SCIENCES KRAGUJEVAC

Accession number - ANO:

Identification number - INO:

Documentation type - DT: Monographic publication

Type of record - TR: Textual printed material

Contents code - CC: PhD Thesis

Author - AU: Boban Joksimovic, MD

Menthor/co-mentor – MN: Lukas Rasulic, MD, PhD

Title – IT: Predictive value of intraoperative monitoring in neurosurgery of brain and spinal cord

Language of text – LT: Serbian/Cyrilic

Language of abstract - LA: Serbian/English

Country of publication - CP: Serbia

Locality of publication – LP : Central Serbia

Publication year – PY : 2017

Publisher – PU : Author reprint

Publication place – PP : 34000 Kragujevac, Svetozara Markovica 69

Physical description – PD: 137 pages, 11 chapters, 32 figures and 12 tables

Scientific field – SF : Medicine

Scientific discipline – SD : Neuroscience/Clinical Neurophysiology

Subject/key words – SKW : intraoperative monitoring, motor evoked potentials

UDC

Holding data: Library of the Faculty of medical sciences, University of Kragujevac, Serbia

Note - N:

Abstract - AB:

INTRODUCTION

The first part of our study is determination of transcranial electric stimulation (TES) optimal parameters for eliciting muscle motor evoked potentials (MEPs) in adult patients with normal motor status.

In the second part we evaluated whether MEP changes obtained with optimal parameters are related to new adverse postoperative motor outcomes in brain and spinal surgery.

METHODS

In the first part of the study we tested intraoperatively the different monophasic constant current pulses duration and ISI in 22 patients with clinically normal motor function. Motor thresholds of contralateral muscle MEPs were determined at 0.5 ms pulse duration and ISIs of 1, 2, 3, 4, 5 and 10 ms using a train of 2, 3 and 5 monophasic constant current pulses of 62 to 104 mA before craniotomy and after closure of dura mater.

Second part of the study included 84 brain cases and 48 spinal cases. A constant current stimulator was used for TES, and for recording of MEPs.

RESULTS

The lowest stimulation threshold to elicit MEPs in the examined muscles is achieved with a train of 5 pulses ISI of 3 ms. All current intensity (mA) and ISI (ms) relations graphs showed a trend of the same exponential function.

New adverse postoperative motor outcomes in the brain and spinal group with MEP changes (true positive cases) and without MEP changes (false negative cases) as well as patients with MEP changes but without adverse events (false positive cases) were defined in order to calculate IOM sensitivity and specificity.

In majority of true positive cases warning criterion for MEPs was a threshold elevation.

CONCLUSION

In adult neurosurgical patients with a normal motor status, a train of 5 pulses and an ISI of 3 ms provide the lowest motor thresholds. We evidenced the dependence of required stimulation current on ISI value for the first time.

IOM has less sensitivity in the spinal group comparing to brain group. Specificity in both groups are approximately 100%.

Key words: intraoperative monitoring, motor evoked potentials

Accepted by the Scientific Board on - ASB: 30.9.2015.

Defended on - DE:

Thesis defended board

(Degree/name/surname/title/faculty) – DB:

1. Associate Professor Svetlana Miletić-Drakulić, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Chairman
2. Full Professor Danica Grujicic, Faculty of Medicine, University of Belgrade, member
3. Associate Professor Tatjana Vulovic, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, member
4. Associate Professor Aleksandra Jurisic-Skevin, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, member
5. Research Professor Jasna Saponjic, Institute for Biological Research-Sinisa Stankovic, University of Belgrade, member

БИОГРАФИЈА

Др Бобан Јоксимовић је рођен 03. 05. 1975. године у Приштини. Медицински факултет Универзитета у Београду је уписао 1994. и завршио 2001. године. Специјалистички испит из неурологије је одбранио 2010. године на Медицинском факултету Универзитета у Новом Саду. 2005. године је завршио едукацију из интраоперативне неурофизиологије на Клиници за неурохирургију, Гете Универзитета, Франкфурт на Мајни код др Андрее Селењи. 2007. године је провео 6 месеци у лабораторији за моторни кортекс професора Улфа Цимана, на истој клиници. 2008. је увео интраоперативни мониторинг (ИОМ) у употребу у Клинички центар Србије и Клинички центар Војводине. ИОМ подразумева мониторинг моторне и сензитивне функције, говора и слуха током неурохируршких процедура, као и електрокортикографију код операција епилепсије. Од 2017. године бави се електромионеурографијом. Има 9 година искуства из интраоперативне неурофизиологије и преко 800 операција из области неурохирургије, ортопедије, васкуларне и ендокрине хирургије. Има 11 година искуства у студијама II и III фазе клиничких испитивања лекова.

Говори енглески и немачки језик.

БИБЛИОГРАФИЈА

1. Rasulic L, Savic A, Vitosevic F, Samardzic M, Zivkovic B, Micovic M, Bascarevic V, Puzovic V, Joksimovic B, Novakovic N, Lepic M, Mandic-Rajcevic S, Iatrogenic Peripheral Nerve Injuries - Surgical Treatment and Outcome: 10-Years' Experience, World Neurosurg. 2017 Apr; u štampi. M21
2. Joksimovic B, Damjanovic A, Damjanovic A, Rasulic L. Transcranial Electric Stimulation for Intraoperative Motor Evoked Potential Monitoring: Dependence of Required Stimulation Current on Interstimulus Interval Value. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg. 2015 May;76(3):190-8. M23
3. Szelenyi A, Joksimovic B, Seifert V. Intraoperative risk of seizures associated with transient direct cortical stimulation in patients with symptomatic epilepsy. J Clin Neurophysiol 2007; 24(1):39-43. M23
4. Mesaros S, Pekmezovic T, Radulovic M, Joksimovic B, Stojsavljevic N, Drulovic J, Kostic P. Multiple Sclerosis databasing in Belgrade, Serbia. Multiple Sclerosis 2004 (Supp. 2); 10: S159. M21

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Бобан Јоксимовић, изјављујем да докторска дисертација под насловом:

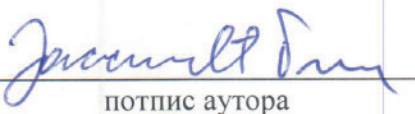
Прогностичка улога интраоперативног мониторинга у неурохирургији
мозга и кичмене мождине

која је одбрањена на Факултету медицинских наука,
Универзитета у Крагујевцу представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада.*

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,
- да умножени примерак докторске дисертације у штампаној и електронској форми у чијем се прилогу налази ова Изјава садржи докторску дисертацију истоветну одбрањеној докторској дисертацији.

У Крагујевцу, 22.8.2017. године,


потпис аутора

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Бобан Јоксимовић,

дозвољавам

не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

Прогностичка улога интраоперативног мониторинга у неурохирургији
мозга и кичмене мождине

која је одбрањена на Факултету медицинских наука,

Универзитета у Крагујевцу, и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

дозвољавам

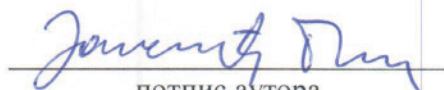
не дозвољавам¹

¹ Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада²

У Крагујевцу _____, 22.8.2017. године,


потпис аутора

² Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: [http://creativecommons.org/rs/](http://creativecommons.org.rs/)