

FIZIOLOGIA ȘI SANOCREATOLOGIA**FUNCȚIILE COGNITIVE LA COPII CU TUMORI CEREBELARE ÎN PERIOADA POSTOPERATORIE SUB INFLUENȚA CORTEXINULUI ȘI TRENINGULUI COGNITIV/MOTOR****Litovcenco Anatolii***Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie al Academiei de Științe a Moldovei***Introducere**

Tumorile fosei posterioare constituie la copii până la 60% din toate tumorile intracraniene [4]. Se consideră că sporirea eficienței tratamentului în această patologie (tehnologii noi neurochirurgicale, metode de radio- și chimioterapie etc.) cu salvarea vieții în cazuri grave conduce la creșterea procentului de pacienți cu dereglări neurocognitive.

Una din primele investigații ale funcțiilor cognitive la copii cu tumori cerebelare a fost realizată de Hirsch J.F. și colaboratorii [11] – în primii 5 ani după intervențiile chirurgicale, la peste o jumătate din cei 57 de pacienți cu meduloblastom a fost evidențiat un nivel scăzut al indicelui IQ. La copii cu procese tumorale cerebelare în perioada postoperatorie aproximativ în 24% cazuri există probleme severe în sfera cognitivă [1, 14].

Gradul de diminuare a funcțiilor cognitive la copii cu procese tumorale cerebeloase depinde de mai mulți factori: volumul și localizarea tumorii, gradul de lezare în timpul intervenției chirurgicale, complicațiile de diferită gravitate (meningite etc.), realizarea intervențiilor chirurgicale repetate, aplicarea diferențiată a metodelor de neuroreabilitare în perioada postoperatorie [8, 15].

Gradul și dinamica dereglărilor cognitive în afectarea cerebelului pot coincide sau pot să nu coincidă cu gradul dereglărilor locomotorii. Unii autori au demonstrat existența legăturii strânse între funcțiile cognitive și gradul deficitului motor [6, 16], alții delimitează dereglările cognitive și motorii [7]. Un studiu special a evidențiat particularitățile funcțiilor locomotorii și ale memoriei la animale după extirparea structurilor vestibulare cerebelare (*lingula, nodulus, uvula, flocculus*). Îndată după extirpare erau dereglate grav atât funcțiile motorii, în special coordonarea mișcărilor, cât și funcțiile de memorare, în special la stimuli vestibulari și vestibulo-kinetici [18]. Peste un an funcțiile locomotorii se restabileau aproape complet, însă dereglările memoriei de scurtă durată la stimuli vestibulari și vestibulo-kinetici erau destul de pronunțate. Deci la aceste animale în diferite perioade la distanță după lezarea cerebelului apărea o disociere între funcțiile locomotorii și cognitive.

Investigațiile experimentale demonstrează că circuitele cerebeloase pot fi modificate în procesul antrenamentului – cerebelul având funcții importante în procesele de păstrare și reproducere a reacțiilor condiționate [5,18].

Cerebelul este un centru crucial în procesul de învățare a mișcărilor. Comanda generală a mișcărilor este dată de către centrii cerebrale superiori, patternurile sunt produse de cele mai înalte niveluri ale creierului, iar detaliile de execuție ale acestora

se află sub controlul mecanismelor subcorticale și cerebeloase.

După cum s-a demonstrat, la copiii cu tumori cerebelare în perioada postoperatorie la distanță persistă diferite dereglări cognitiv-afective, care creează dificultăți în adaptarea socială a copiilor [13]. Elaborarea programelor noi de neuroreabilitare cognitivă la această categorie de pacienți în baza asocierii metodelor farmacoterapice și nou formalgice este actuală atât în aspect practic, cât și teoretic

Scopul studiului constă în evidențierea influenței treningului cognitiv/motor asupra proceselor de compensare ale funcțiilor cognitive la copiii cu tumori cerebelare în perioada postoperatorie la distanță.

Material și metode de cercetare

Au fost investigați 36 copii cu tumori cerebelare cu vârsta de la 6 până la 14 ani. Am analizat funcțiile cognitive legate de activitatea lobilor frontali și zonelor temporo-parieto-occipitale („sfera vizuală largă”). Toți copiii au fost investigați aplicând teste neuropsihologice (atenția; memoria auditiv-verbală; fluența verbală; identificarea fonemelor cu și fără limitarea articulației verbale interne; viteza gândirii; programarea și controlul activității psihice) conform recomandărilor școlii medicale Harvard [9].

Copiii studiați au fost divizați în două grupe: 1) copii care primeau farmacoterapie cu includerea cortexinului în asociere cu treningul cognitiv/motor (13 copii cu afectarea emisferelor cerebelare și 6 copii cu afectarea vermisului); 2) copii care primeau tratament obișnuit în asociere cu realizarea treningului cognitiv/motor fără includerea cortexinului (12 copii cu lezarea emisferelor cerebelare și 5 copii cu lezarea vermisului).

În studiul prezent funcțiile cognitive în perioada postoperatorie au fost analizate pe parcursul primului an după intervențiile chirurgicale. Alegerea acestui termen reiese din faptul că după intervențiile chirurgicale cerebelare, la unii bolnavi este posibilă o ameliorare vădită aproximativ în primele șase luni, fapt ce se explică prin existența perioadei neuroplastice active [21]. Pe de altă parte, tumora cerebelară poate fi considerată ca definitiv tratată în cazul când recidiva nu s-a produs în primele nouă luni după înlăturarea ei [2]. Alegerea termenului de un an reiese și din faptul că, după cum am stabilit la o parte din bolnavi, în perioada postoperatorie la distanță dereglările cognitive se pot agrava, este posibilă transformarea semnelor abortive și subclinice în dereglări destul de pronunțate.

În calitate de remediu nootrop în perioada postoperatorie la distanță am indicat cortexinul, care este un complex de fracții polipeptidice, obținute din cortexul cerebral al bovinelor sau porcinelor în vârstă de până la 12 luni.

Cortexinul are compoziție multicomponentă, prezentată prin neuropeptide biologice active și aminoacizi, care au o acțiune sumară multifuncțională și un tropism înalt față de țesuturile cerebrale. Preparatul acționează specific asupra cortexului cerebral, manifestă acțiune cerebroprotectoare, nootropă și anticonvulsivă, ameliorează memoria, accelerează procesele regenerative cerebrale [19, 20].

Preparatul se administrează intramuscular (10 mg) timp de zece zile, cura de tratament se repetă la fiecare 3-4 luni pe parcursul unui an. În timpul tratamentului nu au fost depistate reacții alergice sau alte complicații.

Treningul cognitiv/motor în studiul nostru a fost realizat cu scopul de a activa procesele de reglare a funcțiilor psihomotorii (exerciții cu mișcări fine ale degetelor

mâinii, exerciţii vestibulo-motorii, exerciţii de activare a muşchilor trunchiului etc). Am aplicat cele mai simple variante ale treningului cognitiv direcţionate spre ameliorarea atenţiei:

- testul Şulte (comutarea atenţiei);
- metoda de înlocuire a unei cifre cu un cuvânt (de exemplu, în timpul numărării de la 1 la 100 copilul trebuie să schimbe cifra 4 cu cuvântul „masă” etc);
- metoda Burdon (marcarea unei anumite litere în textul citit etc);
- numirea cuvintelor în sens invers („soare – eraos” etc).

Pentru treningul memoriei am aplicat metodele uşor aplicate de copii:

- metoda „cuvintelor cuere” (la început se memorizează o serie de cuvinte „cuere” cu care apoi se va face asocierea altor cuvinte, pentru a le memoriza etc);
- metoda „primelor litere” (se memorizează primele litere ale cuvintelor pentru a forma din ele cuvinte etc);
- metoda istoriilor simple şi scurte (se compune o istorie simplă din cuvintele necesare de memorizat etc);
- metoda vizitei imaginare a magazinului, a diferitor locuri cunoscute cu descrierea detaliată a plasării clădirilor, mobilei, culorii sau altor caracteristici etc;
- metoda zilnicului (seara înainte de culcare copilul descrie în detalii evenimentele din cursul zilei etc).

Pentru a aprecia eficacitatea de compensare a funcţiilor cognitive dereglate am folosit coeficientul eficacităţii: $\beta = 1 - (F - N) / (I - N)$, unde: I – valoarea parametrilor iniţiali până la tratament, F – parametri finali după tratament, N – parametri la persoane sănătoase. Cu cât β este mai aproape de 1 cu atât eficienţa tratamentului este mai bună, indicile $\beta = 1$ reprezintă restabilirea completă a funcţiei respective.

Rezultate şi discuţii

Analizând coeficientul eficacităţii (β) de restabilire a funcţiilor cognitive sub influenţa tratamentului conservativ se pot evidenţia trei grupe de dereglări în funcţie de răspunsul terapeutic la administrarea cortexinului sau tratamentului obişnuit fără includerea nootropilor: prima grupă include dereglările cortexin-independente (viteza gândirii, fluenţa verbală) – aceste dereglări în măsură aproximativ egală se modifică sub influenţa atât a nootropilor (valorile β cuprinse între 0,55 – 0,82) cât şi a tratamentului obişnuit fără includerea cortexinului (indicii β între 0,49 – 0,75); a doua grupă include dereglările cortexin-dependente (comutarea atenţiei, memoria de lucru audioverbală, programarea şi controlul activităţii psihice), reeşind din faptul ameliorării considerabile ale lor sub influenţa tratamentului cu aplicarea cortexinului (β variază între 0,65 şi 0,91) şi modificărilor mai puţin exprimate în cazul tratamentului obişnuit fără remedii nootrope (β variază între valorile 0,38 – 0,6); a treia grupă include dereglările cortexin-rezistente (identificarea fonemelor în condiţii de limitare a participării articulaţiei verbale interne) reeşind din faptul că ameliorarea acestor funcţii este neesenţială atât sub influenţa tratamentului cu aplicarea nootropilor (β variază în limitele 0,51 – 0,56) cât şi a tratamentului obişnuit (valorile β între 0,45 – 0,48) (tab.1).

Tabelul 1. Eficacitatea corecției dereglărilor neuropsihologice la copii cu tumori cerebelare în perioada postoperatorie la distanță sub influența tratamentului conservativ.

Indici neuropsihologici	Coeficientul eficacității (β)	
	Afectarea emisferelor	Afectarea vermisului
Tratament tradițional cu includerea cortexinului		
	n = 13	n = 6
Comutarea atenției	0,91	0,84
Memoria auditiv-verbală	0,73	0,65
Fluența verbală	0,82	0,77
Identificarea fonemelor	0,56	0,51
Viteza gândirii	0,74	0,55
Programarea activității psihice	0,78	0,71
Controlul activității psihice	0,82	0,90
Tratament tradițional fără includerea cortexinului		
	n = 12	n = 5
Comutarea atenției	0,60	0,44
Memoria audio-verbală	0,38	0,49
Fluența verbală	0,75	0,72
Identificarea fonemelor	0,45	0,48
Viteza gândirii	0,70	0,49
Programarea activității psihice	0,39	0,47
Controlul activității psihice	0,42	0,59

În studiile noastre a fost stabilit că la copii cu tumori cerebelare dereglarea atenției și memoriei este severă și se manifestă la un număr mare de bolnavi:

- memoria auditiv-verbală de scurtă durată 63,9%;
- memoria auditiv-verbală recentă 75%;
- memoria vizual-spațial recentă 52,8%;
- comutarea atenției vizual-spațiale 91,7%.

Reeșind din aceste rezultate treningul cognitiv/motor era direcționat spre ameliorarea în special a atenției și memoriei. Eficacitatea compensării (coeficientul β) a funcțiilor cognitive dereglate la copii cu tumori cerebelare în perioada postoperatorie la distanță sub influența treningului cognitiv/motor în asociere cu tratamentul tradițional fără includerea cortexinului (n = 17) este următoarea:

indici neuropsihologici	coeficientul eficacității (β)
comutarea atenției	0,53
memoria auditiv-verbală	0,44
fluența verbală	0,74
identificarea fonemelor	0,45
viteza gândirii	0,63
programarea activității psihice	0,48
controlul activității psihice	0,45

Eficacitatea compensării funcțiilor cognitive dereglate la copii cu tumori cerebelare în perioada postoperatorie la distanță sub influența treningului cognitiv/motor în asociere cu tratamentul tradițional cu includerea cortexinului ($n = 19$) este următoarea:

indici neuropsihologici	coeficientul eficacității (β)
comutarea atenției	0,83
memoria auditiv-verbală	0,68
fluența verbală	0,85
identificarea fonemelor	0,65
viteza gândirii	0,66
programarea activității psihice	0,74
controlul activității psihice	0,78

După cum se vede aplicarea treningului cognitiv/motor în asociere cu tratamentul tradițional fără includerea cortexinului are o eficacitate mare în corecția fluenței verbale ($\beta = 0,74$), eficacitate medie în corecția dereglărilor atenționale ($\beta = 0,53$), vitezei gândirii ($\beta = 0,63$); efectele slab pronunțate în corecția memoriei auditiv-verbale ($\beta = 0,44$), proceselor dereglate de identificare a fonemelor ($\beta = 0,45$), proceselor de programare a activităților psihice ($\beta = 0,48$) și controlului activităților psihice ($\beta = 0,45$).

Aplicarea treningului cognitiv/motor în asociere cu administrarea cortexinului a sporit esențial eficacitatea de restabilire a dereglărilor cognitive. La acești copii s-a evidențiat o eficacitate mare în corecția dereglărilor atenționale ($\beta = 0,83$), fluenței verbale ($\beta = 0,85$), proceselor de programare ($\beta = 0,74$) și control ($\beta = 0,78$) a activității psihice; eficacitate medie de corecție a memoriei auditiv-verbale ($\beta = 0,68$), proceselor dereglate de identificare a fonemelor ($\beta = 0,65$), viteza gândirii ($\beta = 0,66$).

Deci în cazurile de asociere a treningului cognitiv/motor cu aplicarea cortexinului efectele de neuroreabilitare cognitivă sunt mult mai evidente și multilaterale.

Rezultatele obținute, fără îndoială, demonstrează că asocierea farmacoterapiei adecvate cu treningul cognitiv/motor la copii cu tumori cerebelare în perioada postoperatorie la distanță esențial sporește eficacitatea de neuroreabilitare cognitivă.

În baza experienței acumulate am sistematizat principiile de bază ale treningului cognitiv/motor, care sunt următoarele:

- este indicat în cazurile când dereglările cognitive nu sunt grave și globale;
- este aplicat când dereglările cognitive în dinamică nu se agravează esențial;
- este indicat fără a limita volumul tratamentului farmacoterapic adecvat sau aplicarea altor metode de neuroreabilitare;
- este indicat în cazurile când pacientul și membrii familiei sunt motivați în aplicarea metodei; în relațiile cu copilul se tinde la crearea unui „model pozitiv” de interacțiune;
- structura treningului cognitiv/motor (exercițiile și metodele aplicate) trebuie să fie individualizată cu activarea obligatorie ale proceselor motivaționale și stărilor psihoemoționale pozitive;
- pentru o realizare efectivă a treningului psihologul periodic trebuie să participe în

- procesul antrenamentului (aprecierea eficacității, corecția exercițiilor etc);
- se evita suprasolicitarea treningului cu apariția oboselei; exercițiile pot fi frecvente însă de o durată scurtă (20 – 40min); este important respectarea unui anumit regim care este întocmit împreună cu participarea copilului; copilul trebuie să aibă posibilitatea de a alege la dorință unele sau altele exerciții.

Dinamica funcțiilor motorii și cognitive în mare măsură depinde de modul de viață (activitatea fizică etc.). Este importantă nu numai activitatea fizică obișnuită, dar și includerea mai largă a pacientului în realizarea programelor de neuroreabilitare. S-a stabilit că limitarea activității musculare (în special a mușchilor trunchiului) odată cu avansarea în vârstă duce la hipofuncția vermisului cu elemente de atrofie [10].

Activitatea socială este un factor care influențează starea *intelectului social* (procese cognitive, sfera psihoemoțională și motivațională etc.) și *capacitățile metacognitive* (autoanaliza, autocontrolul etc.) [17]. Sub acest aspect este importantă asocierea exercițiilor cognitive recomandate individual de neuropsiholog pentru optimizarea activității *creierului social* (sistemul limbic, cortexul frontal, regiunile temporale etc) [12]. S-a demonstrat că persoanele care se află în izolare socială au un risc de apariție a dereglărilor cognitive de 2-4 ori mai mare comparativ cu persoanele care au o viață socială normală [21]. La bolnavii cerebeloși și factorul limitării accesului la procesul educativ poate să contribuie la menținerea disfuncțiilor motorii și cognitive [3]. Reieșind din cele expuse devine clar importanța treningului cognitiv/motor la copii cu dereglări cognitive. Pentru a aprecia eficiența recuperării cognitive, în afară de indicii clinici și neuropsihologici, am analizat și reușita școlară, nota medie anuală fiind un indice integral relativ al funcțiilor cognitive. Reușita școlară, pe parcursul primului an după intervenția chirurgicală pe fond de tratament conservativ și trening cognitiv/motor, este mult mai bună în cazul administrării cortexinului față de tratamentul obișnuit, atât în în afectarea emisferelor ($p < 0,001$), cât și în afectarea vermisului ($p < 0,05$) (tab. 2).

Tabelul 2. Reușita școlară peste un an după intervențiile neurochirurgicale pe fond de tratament conservativ și trening cognitiv/motor la copii cu tumori cerebelare

Nr.	Tratament	Reușita școlară (nota medie anuală)	
		Afectarea emisferelor	Afectarea vermisului
1.	Tradițional + trening cognitiv/motor cu includerea cortexinului	8,2 ± 0,18 (n = 13)	8,1 ± 0,19 (n = 6)
2.	Tradițional + trening cognitiv/motor fără includerea cortexinului	7,1 ± 0,20 (n = 12)	7,4 ± 0,21 (n = 5)
P_{1,2}		$p < 0,001$	$p < 0,05$

Studiile noastre au evidențiat că în perioada postoperatorie la distanță, realizarea unui tratament tradițional (obișnuit) fără aplicarea farmacoterapiei îndreptate spre ameliorarea funcțiilor cognitive, duce la menținerea deficitului cognitiv de diferit grad cu o diminuare a reușitei școlare. Pentru ameliorarea funcțiilor cognitive este efectivă aplicarea curelor repetate cu includerea nootropilor, în special pe parcursul primelor luni după intervenția chirurgicală, când procesele de neuroplasticitate încă nu sunt finisate.

Concluzii

1. La copii cu tumori cerebelare în perioada postoperatorie la distanță sub influența aplicării cortexinului se manifestă trei grupe de dereglări cognitive: dereglări cortexin-independente, cortexin-dependente și cortexin-rezistente. Aplicarea diferențiată a cortexinului sporește eficiența corecției dereglărilor cognitive.

2. În perioada postoperatorie la distanță la copii cu lezarea structurilor cerebelare pentru ameliorarea proceselor adaptive social-cognitive se recomandă aplicarea sistematică a treningului cognitiv/motor direcționat spre ameliorarea funcțiilor sensomotorii, atenției și memoriei.

3. Asocierea farmacoterapiei cu includerea cortexinului și treningului cognitiv/motor esențial sporește compensarea funcțiilor cognitive dereglate la copii cu tumori cerebelare supuși intervențiilor neurochirurgicale.

Bibliografia

1. Aarsen F.K., Van Dongen H.R., Paquier P.F., Van Mourik M., Catsman-Berrevoets C.E. Long-term sequelae in children after cerebellar astrocytoma surgery // *Neurology*. 2004; 62: 1311-1316.

2. Allan R., Gill A., Spittaler P. Recurrent medulloblastoma – violation of Collin's law by 14 years // *J. Clin. Neurosci*. 2004; 11(7): 756-757.

3. Burk K. Cognition in hereditary ataxia // *Cerebellum*. 2007; 6(3): 280-286.

4. Cantelmi D., Schweizer T.A., Cusimano M.D. Role of the cerebellum in the neurocognitive sequelae of treatment of tumours of the posterior fossa: an update // *Lancet Oncol*. 2008; 9(6): 569-576.

5. Dănilă L., Golu M. *Tratat de neuropsihologie* // Ed. Medicală. București. 2006; Vol. 1: 649 p. Vol. 2: 654 p.

6. Frank B., Schoch B., Hein-Kropp C., Dimitrova A., Hovel M., Ziegler W. Verb generation in children and adolescents with acute cerebellar lesions // *Neuropsychologia*. 2007; 45: 977-988.

7. Gottwald B., Wilde B., Mihajlovic Z., Mehdorn H.M. Evidence for distinct cognitive deficits after focal cerebellar lesions // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2004; 75(11): 1524-1531.

8. Grill J., Viguiet D., Kieffer V., Bulteau C., Sainte-Rose C., Hartmann O. Critical risk factors for intellectual impairment in children with posterior fossa tumors: the role of cerebellar damage // *J. Neurosurg*. 2004; 101(2): 152-158.

9. Gurvits T.V., Lasko N.B., Repak A.L., Metzger L.J., Orr S.R., Piman R.K. Performance on visuospatial copying tasks in individuals with chronic posttraumatic stress disorder // *Psychiatry Res*. 2002; 112: 263-268.

10. Hang H. The aging human cerebral cortex: morphometry of areal differences and their functional meaning. // *Principles of neural aging*. Amsterdam. 1997; 247-261.

11. Hirsch J.F., Renier D., Czernichow P., Benvenitse L., Pierre-Kahn A. Medulloblastoma in childhood. Survival and functional results // *Acta Neurochir*. 1979; 48: 1-15.

12. Kling A., Brothers L. The amigdala and social behavior. Neurobiological aspects of emotions, memory and mental dysfunction. N.Y. 1992.

13. *Lacusta V.* Cerebelul și funcțiile cognitive. Chișinău, 2010; 219 p.
14. *Maeshima S., Osawa A.* Stroke rehabilitation in a patient with cerebellar cognitive affective syndrome // *Brain Ini.* 2007; 28(8): 877-883.
15. *Orlow I.A., Zentani S.* Postoperative mutism in children with the posterior fossa tumors // *Zh. Vopr. Neurokhir. Im. N.N. Burdenko.* 2001; 1: 6-9.
16. *Timmann D., Daum I.* Cerebellar contributions to cognitive functions: a pregress report after two decaders of research // *Cerebellum.* 2007; 6(3): 159-162.
17. *Александров А.А.* Психогенетика. СПб., Питер, 2007; 192с.
18. *Бекая Г.Л.* Мозжечковый контроль интегративной деятельности. Дисс. д.б.н. Ереван. 1990.
19. *Бурчинский С.Г.* Регуляторные нейропептиды – новый этап развития проблемы нейропротекции // *Судин. Захворювання Гол. Мозгу.* 2007; 2: 61-64.
20. *Реутов В.П., Самосудова Н.В., Филиппова Н.А., Крушинский А.Л., Кузенков В.С.* Кортиксин и нитрит в сочетании с кортексином уменьшают отек и разрушение нейронов мозжечка при геморрагическом инсульте // *Доклады Академии Наук.* 2009; 426(3): 410-413.
21. *Чухловина М.Л.* Деменция: диагностика и лечение. М., 2010; 266 с.