

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"CAROL DAVILA" BUCUREȘTI**

**TRATAMENTUL MULTIMODAL AL
MALFORMAȚIILOR ARTERIO-VENOASE
CEREBRALE**

**Teză de Doctorat
- Rezumat -**

Conducător Științific:

Prof. Dr. Alexandru V. CIUREA

Doctorand:

Dr. Fery STOICA

2007

Motto:

*"Să cercetăm cele ce s-au petrecut,
să cunoaștem cele prezente, să aplicăm cele învățate"*

Hipocrate

CUPRINS:

INTRODUCERE	pag. 1
PARTEA GENERALĂ	
1. PARTICULARITĂȚI DESCRIPTIVE ALE MAV-C	2
1.1. DEFINIȚIE ȘI CLASIFICARE MAV-C	2
1.2. EMBRIOLOGIA, GENETICA ȘI ANATOMIA PATOLOGICĂ a MAV-C ..	3
1.3. FIZIOPATOLOGIA MAV-C	4
1.4. CORELAȚII ANATOMO-CLINICE ÎN EVOLUȚIA ȘI PROGNOSTICUL MAV-C	7
2. METODE IMAGISTICE MODERNE de DIAGNOSTIC al MAV-C	9
2.1. ANGIOGRAFIE cu SUBSTRACȚIE DIGITALĂ	9
2.2. CT-scan și Angio-CT	10
2.3. IRM și Angio-IRM	11
2.4. EXPLORĂRI ȘI IMAGISTICĂ FUNCȚIONALE	11
3. TRATAMENTUL MULTIMODAL al MAV-C	12
3.1. MANAGEMENTUL PLURIDISCIPLINAR AL MAV-C RUPTĂ	13
3.2. TRATAMENTUL MICROCHIRURGICAL	13
3.3. TRATAMENTUL ENDOVASCULAR	14
3.4. TRATAMENTUL RADIOCHIRURGICAL	15
3.5. ABORD MULTIMODAL, SITUAȚII SPECIALE, COMPLICAȚII	16
4. URMĂRIREA PACIENȚILOR CU MAV-C	17
PARTEA SPECIALĂ	
1. OBIECTIVELE STUDIULUI	17
2. MATERIAL ȘI METODĂ	18
2.1. Generalități	18
2.2. Protocol de includere a pacienților cu MAV-C	18
2.3. Protocol de urmărire a pacienților cu MAV-C	19
2.4. Prezentarea lotului de pacienți studiați	19
3. REZULTATE ȘI DISCUȚII	19
3.1. CARACTERISTICILE LOTULUI STUDIAT	19
3.2. METODE de TRATAMENT UTILIZATE	21
3.2.1. Tratamentul microchirurgical	21
3.2.2. Embolizarea endovasculară	22
3.2.3. Radiochirurgia stereotactică Gamma-Knife	23
3.3. URMĂRIREA PACIENȚILOR INCLUȘI ÎN STUDIU	24
3.4. CORELAȚII STATISTICE	25
3.5. CALITATEA VIEȚII	26
4. PROTOCOL DE TRATAMENT MULTIMODAL AL MAV-C	28
CONCLUZII	29
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ	31

Lista abrevierilor:

3DRA – angiografia rotațională computerizată	IRM-f – IRM funcțional
AB – Artera Bazilară	LCR – Lichidul Cefalo-Rahidian
ACA – Artera Cerebrală Anterioară	LED – Diodă luminiscentă (Light emitting diode)
ACE – Artera Carotidă Externă	LGK – Leksell ® Gamma Knife
ACI – Artera Carotidă Internă	LINAC – Accelerator Liniar de raze X
AcoA – Artera Comunicantă Anterioară	MAV (MAV-C) – Malformație Arterio-Venoasă (Cerebrală)
AcoP – Artera Comunicantă Posterioară	MCA – Artera Cerebrală Medie
ACP – Artera Cerebrală Posterioară	MDCT – multi detector computer tomograf
ADC – arie de alterare a difuziunii cerebrale (imagistică IRM)	MEG – Magneto-encefalografie
AIT – Atac Ischemic Tranzitor	MEP – Potențiale evocate motorii
ARN – Acid Ribo-nucleic	MIP – maximum intensity projection (imagistică CT, IRM, DSA)
AV – Artera Vertebrală	MPR – multiplanar reformatting (imagistică CT, IRM, DSA)
AVF – Fistulă Arterio-Venoasă	MRA – Angiografie prin Rezonanță Magnetică (Magnetic Resonance Angiography)
AVS – Șunt Arterio-Venos	MRS – Spectroscopie prin Rezonanță Magnetică (Magnetic Resonance Spectroscopy)
BAEP – potențiale evocate auditive de trunchi cerebral	MVI-C – Malformații Vasculare Intra-Craniene
BHE (BBB) – Bariera hemato-encefalică (Blood-Brain barrier)	NOCD – Naturally Occurring Cell Death (apoptoza)
BOLD-IRM-f – IRM funcțional Blood-Oxygen-Level-Dependent	NPPB – normal perfusion pressure breakthrough (hiperemie prin tulburări de reperfuzie)
CBF – cerebral blood flow (fluxul sangvin cerebral)	PA (TA) – presiune (tensiune) arterială
CBV – cerebral blood volume (volumul sangvin din circulația cerebrală)	PAM – presiunea arterială medie
CE-MRA – angiografia IRM cu substanță de contrast (contrast enhanced MRA)	PC-MRA – phase-contrast MRA (imagistică IRM)
CMB – rata metabolică cerebrală	PET – Tomografie cu Emisie de Pozitroni
CT – Tomografie computerizată	PIC – Presiunea Intra-Craniană
DSA – Angiografie cu Substracție Digitală	PPC – Presiunea de Perfuzie Cerebrală
DVP – Presiunea de drenaj venos	PPET – pre-proendotelina
DWI-MR – IRM de difuziune (Diffusion Weighted Imaging)	PR – Pattern reversal (stimularea prin tablă de șah în VEP)
EC – edem cerebral	PWI-MR – IRM de perfuzie (Perfusion Weighted Imaging)
EEG – Electro Encefalogramă	RF – radio frecvență
EKG (ECG) – Electro-cardiogramă	ROW – Maladia Rendu-Osler-Weber
EMG – Electro-miogramă	r-TPA – activatorul tisular al plasminogenului recombinant
EPI – echo planar imaging (imagistică IRM)	SE – spin eco (imagistică IRM)
ERG – Electroretinograma	SMAP – Presiunea arterială sistemică medie
ET – Endotelina	SMURD – Serviciul Mobil de Urgență, Reanimare și Descarcerare
FAV (FAV-C) – Fistulă Arterio-Venoasă (Cerebrală)	SNC – Sistemul Nervos Central
FDA – United States Food and Drug Administration	SPECT – Single Photon Emission Computerized Tomography
FDG-PET – PET cu Fluoro-deoxi-glucoză	SpO ₂ , SpCO ₂ – presiune parțială a O ₂ , CO ₂ , etc.
FLAIR – fluid-attenuated inversion recovery (imagistică IRM)	SSD – surface-shaded-display – renderizare de suprafață (imagistică CT, IRM, DSA)
FMAP – feeding mean arterial pressure (presiunea medie din artera nutritivă)	SSEP – Potențiale evocate somato-senzoriale
GCS – Glasgow Coma Scale	T1 – imagini ponderate T1 (imagistică IRM)
Gd – gadolinium	T2 – imagini ponderate T2 (imagistică IRM)
GDC – Guglielmi detachable coils (spirale electro-detașabile)	TA – Tensiunea Arterială
GE – gradient eco (imagistică IRM)	TCD – Doppler trans-cranian
GKS (GKRS) – Radiochirurgie Stereotactică Gamma-Knife	TGF – Transforming Growth Factor
GOS – Glasgow Outcome Scale	TOF-MRA – time of flight MRA (imagistică IRM)
HHH – triplu H – terapia hiperdinamică (hemodiluția hipervolemică hipertensivă)	TVP – tromboză venoasă profundă
HHT – Telangiectazia hemoragica ereditara	UCLA – University of Columbia – Los Angeles
HIC – Hipertensiune Intra-Craniană	VE – endoscopia virtuală (imagistică CT, IRM, DSA)
HIP – Hemoragie intra-parenchimatoasă	VEP – Potențiale evocate vizuale (Visual evoked potentials)
HSA (SAH) – Hemoragie sub-arahnoidiană	WFNS – World Federation of Neurological Surgeons
HTA – Hipertensiune arterială	
IRM – Imagistică prin Rezonanță Magnetică	

INTRODUCERE

Malformațiile vasculare cerebrale reprezintă una dintre cele mai redutabile situații patologice cu care ne întâlnim în practica neurochirurgicală, atât prin implicațiile vitale pe care le presupune cea mai frecventă modalitate de manifestare clinică a acestora, și anume hemoragia cerebrală, cât și prin răsunetul adeseori dramatic asupra calității supraviețuirii pacienților cu malformații vasculare cerebrale, sechelele după ruptura acestora fiind de multe ori grav invalidante. Prevalența de aproximativ 0,14% din populația generală, caracterul congenital al leziunilor, vârsta medie de debut de 33 ani și faptul că peste 64% dintre malformațiile arterio-venoase cerebrale sângerează înainte de vârsta de 40 ani, impun această patologie ca pe una deosebit de gravă, efortul medical și chirurgical fiind în mod evident justificat.

Odată cu introducerea pe scară largă a metodelor imagistice moderne de diagnosticare a Malformațiilor Arterio-Venoase cerebrale, cum ar fi CT-scan cerebral, IRM cerebral sau Angiografia cu substrație digitală prin cateterism a întregului arbore vascular carotidian și vertebral, s-a putut elabora un plan integrat de abordare a acestor leziuni, colaborarea dintre neurochirurg, neuroradiolog, neurolog și neurointensivist având o bază materială de plecare, ducând în acest fel la obținerea unor rezultate optime și mai ales particularizate la fiecare caz în parte, cu beneficii maxime pentru pacient.

Etapă vieții în care fructificarea premizelor genetice ar trebui să fie potențial garantată este copilăria. În fața unui copil cu hemoragie subarahnoidiană, familia, copilul însuși dar și medicul se confruntă cu o amputare severă a acestei șanse. Copiii cu malformații arterio-venoase care suferă hemoragii subarahnoidiene prezintă o multitudine de aspecte patologice, atât medicale cât și psihosociale. Scopul final în vindecarea acestor copii nu constă numai în găsirea metodei terapeutice "ideale" și de a le prelungi supraviețuirea, ci și evitarea apariției complicațiilor actului chirurgical.

Afectiunile vasculare ale sistemului nervos central au un tratament chirurgical perfect curativ, cu un important potențial de reintegrare familială, precum și de reinsertie socială a pacienților supuși intervenției neurochirurgicale. Scăderea numărului de copii și adulți cu sechele după hemoragii intracerebrale prin efracția unor malformații arteriovenoase și, implicit, a costurilor pentru îngrijirea acestora au, în timp, un impact economic major. Dezvoltarea în ultima decadă a metodelor de tratament activ minim invaziv al Malformațiilor arterio-venoase cerebrale: micro-neurochirurgia asistată de calculator prin neuronavigație sau endoscopic, radiologia intervențională ce a devenit capabilă să embolizeze endovascular o mare parte a malformațiilor alteori inaccesibile, precum și perfecționarea metodelor radiochirurgicale stereotactice – Gamma-Knife sau LINAC – a deschis o nouă perspectivă asupra capabilităților terapeutice moderne în abordul multimodal eficient din punct de vedere medical și eficient economic, dar în același timp mult mai puțin agresiv față de pacient, cu mult mai puține complicații și sechele ale actului medico-chirurgical și cu o calitate a vieții pacientului de neimaginat cu două decade în urmă.

Scopul prezentului studiu este urmărirea incidenței Malformațiilor Arterio-venoase cerebrale într-o populație dată, precum și dezvoltarea modalităților de tratament multimodal al acestora în condițiile epidemiologice și materiale ale țării noastre.

PARTEA GENERALĂ

1. PARTICULARITĂȚI DESCRIPTIVE ALE MAV-C

Vascularizația creierului

Vascularizația creierului este asigurată de arterele carotide interne și arterele vertebrale, ultimele conto-pindu-se pe linia mediană și formînd trunchiul bazilar, care apoi se divide în ramuri terminale.

Cele patru ramuri ale arterelor carotide sînt: artera cerebrală anterioară, artera cerebrală mijlocie, artera coroidiană anterioară și artera cerebrală posterioară care se unește cu artera comunicantă posterioară, creînd anastomoză între sistemul carotidian și cel vertebral. Arterele cerebrale anterioare înainte de scizura inter-emisferică sînt unite prin artera comunicantă anterioară. Acest sistem, de anastomoze formează un circuit închis numit poligonul Willis. Anomaliile arterelor cerebrale sînt mai frecvente la nivelul unirii arterei comunicante posterioare cu artera cerebrală posterioară, putînd exista și malformații. Aportul de sînge la emisferele cerebrale este asigurat de cele patru artere: artera cerebrală mijlocie, artera cerebrală anterioară, artera coroidiană anterioară și artera cerebrală posterioară.

1.1. DEFINIȚIE ȘI CLASIFICARE A MAV-C

Termenul de Malformație Vasculară Cerebrală include o serie de leziuni vasculare non-neoplazice ale Sistemului Nervos Central (SNC). Aceste leziuni au fost clasificate de McCormick în 1966 [1] în:

- **Malformații Arterio-Venoase Cerebrale (MAV-C);**
- Angioame venoase;
- Angioame cavernoase;
- Telangiectazii capilare.

O posibilă a cincea categorie este reprezentată de fistulele arterio-venoase directe, ce constau într-una sau mai multe arteriole ce se conectează direct la vena de drenaj, fără nidus. Acestea sunt șunturi cu viteză și presiune mare a sîngelui, dar cu o incidență scăzută a hemoragiilor spontane:

- malformațiile venei lui Galen;
- fistulele A-V durale;
- fistulele carotido-cavernoase.

Malformația Arterio-Venoasă Cerebrală (MAV-C) se descrie ca o aglomerare de vase sangvine prin care sîngele arterial trece direct în venele de drenaj fără interpunerea normală a patului capilar cerebral. Această aglomerare de vase, denumită și "nidus", nu conține, de obicei, parenchim cerebral funcțional. Macroscopic, MAV-C apare ca un ghem de vase încâlcite, adeseori cu o porțiune centrală destul de compactă (nidus-ul) și cu una sau mai multe vene de drenaj arterializate (vene "roșii" ce conțin sînge oxigenat).

Se clasifică atât după nivelul presiunii și vitezei de circulație a sîngelui, de la:

- presiune joasă și flux lent (caracteristică a formelor congenitale juvenile);
- până la:
- presiune înaltă și flux mediu-înalt (caracteristică formelor întîlnite la adulți).

Din punct de vedere anatomic și al topografiei, MAV-C se clasifică în:

- durale;
- parenchimatoase:
 - piale;
 - subcorticale;
 - paraventriculare;
 - complexe.

Clasificările contemporane integrate, ca cea prezentată în Tabelul 1, reflectă principalele grupe morfologice de Malformații Vasculare Intra-Craniene (MVI-C) și diferențiază în mod fundamental "malformațiile" (care au un ciclu celular endotelial normal, și care, dacă evoluează, o fac

doar prin hipertrofieri) de "hemangioame" care cresc prin hiperplazie endotelială [2]. O paletă largă de sinonime a fost utilizată în decursul timpului, reflectând nivelul de dezvoltare a cunoștințelor despre natura MVI-C, incluzând angioamele arteriale racemoase (Virchow, 1863) [3], varicele anevrismale (Steinheil, 1895) [4] sau angioamele arterio-venoase. Deoarece este necesară o viziune unitară asupra terminologiei, prezenta lucrare va folosi termenul de "Malformație Arterio-Venoasă Cerebrală" (MAV-C). Anormalitatea este definită drept "malformație" (lipsește caracterul tumoral, astfel încât nu este un "angiom"), vasele constitutive putând fi situate oriunde în spectrul morfologic dintre artere și vene (cea mai sigură generalizare fiind "arterio-venoasă"), fiind localizate oriunde în parenchimul cerebral (ceea ce face improprie delimitările "piale" = corticale de "cerebrale" = profunde).

Tabel I. Clasificarea Leziunilor Vasculare Cerebrale

Anomalii vasculare proliferative benigne

Hemangioame

Anomalii vasculare non-proliferative

Malformații capilare (telangiectazii)

Malformații venoase (anomalii venoase congenitale)

Malformații cavernoase (cavernoame)

Malformații arteriale (angiodisplazii și anevrisme)

Malformații de șunt Arterio-Venos

Malformații Arterio-Venoase Cerebrale (MAV-C)

Fistule Arterio-Venoase Cerebrale (FAV-C)

Malformații Arterio-Venoase durale

Fistule de Venă Galen

Malformații vasculare mixte

După Chaloupka și Huddle [5], modificat.

MAV-C sunt aglomerări de anastomoze vasculare de calibru variabil în care șunturile arterio-venoase se aglutinează într-un nidus central (din latină: nidus = cuib), în care converg multiple artere nutritive și din care emerg vene de drenaj dilatate și arterializate [6]. Fistulele Arterio-Venoase Cerebrale (FAV-C) se disting de MAV-C printr-o comunicare directă, printr-o fistulă cu flux rapid, dintre o arteră și o venă. MAV-C și FAV-C pot fi localizate atât în parenchimul cerebral, cât și în dura mater; vena lui Galen poate fi interesată în FAV-C murale sau coroidale exclusiv la nou-născuți, sau secundar în cazul unei MAV-C cu flux rapid ce drenează în această venă la adulți [7]. O astfel de clasificare, bazată pe date morfologice și de localizare a nidus-ului sau fistulei, este mai puțin arbitrară decât cele care țin cont de sursele nutritive sau căile de drenaj ale MAV-C care prezintă o diversitate extremă. Studiile anatomo-patologice și angiografice ale angio-arhitecturii și hemodinamicii MAV-C au întărit argumentele în favoarea clasificărilor morfologice, dar au ilustrat în același timp și complexitatea anatomiei lor [8].

1.2. EMBRIOLOGIA, GENETICA și ANATOMIA PATOLOGICĂ a MAV-C

Leziunile arteriovenoase cerebrale sunt considerate a fi congenitale, deci este implicit acceptat faptul ca aceste malformatii sunt prezente inca de la nastere, chiar daca pot fi descoperite mult mai tarziu in timpul vietii. Cu toate acestea, nu exista nicio data concreta (evidenta) ca aceste sunturi arterio-venoase diagnosticate la varsta de adult au fost prezente sub aceeasi forma inca de la nastere.

Pentru cei mai multi autori, termenul "congenital" inseamna ceva dobandit intra-uterin, bazandu-ne pe faptul ca fatul este total format (dezvoltat) la nastere. Orice eroare care apare in timpul sarcinii poate fi descrisa ca malformatie, dar reversul nu este neaparat adevarat. Fatul continua sa evolueze din punct de vedere morfologic si fiziologic dupa etapa embrionara, chiar si dupa nastere si in prima perioada de sugar. In acest proces de maturizare este inclusa si apoptoza (NOCD – Naturally Occurring Cell Death), care reprezinta un proces de distrugere celulara activa normala in perioada perinatale, pentru a elimina celulele care nu sunt utile. Acest fenomen creeaza noi oportunitati pentru evolutia organelor anormal dezvoltate pana in acel moment. De aceea, multe astfel de evenimente (fenomene) pot conduce, cel putin din punct de vedere teoretic, la un șunt arterio-venos congenital. Cu toate acestea, experienta clinica ne demonstreaza ca, aparent, sunturile descoperite la populatia adulta sunt prezente de la nastere sau din perioada perinatale[9].

Foarte multe argumente au fost obtinute din studiile clinice, operatorii (chirurgicale) si necroptice, dar cele mai multe informatii au aparut prin cautarea raspunsurilor la diferite intrebari.

Clasificarea acestor anomalii ne dezvaluie mai multe date despre puterea noastra de intelegere decat despre anomaliile propriu-zise, iar diferitele descrieri ale MAV-C vin sa confirme acest punct de vedere. Bazandu-se pe date operatorii, radiologice si anatomo-patologice, aceste descrieri furnizeaza o imagine statica a unui proces a carui etiopatogenie nu este inca bine cunoscuta.

Aceste incercari pot fi comparate cu descrierea bolilor infectioase inaintea descoperirii virusurilor si bacteriilor. Mergand mai departe cu aceasta analogie, stadiul actual al mijloacelor terapeutice ce ne stau la dispozitie pentru tratamentul MAV-C este similar cu cel in care se aflau metodele terapeutice ale bolilor infectioase si a complicatiilor lor la sfarsitul secolului al XVIII-lea, daca ne referim la drenajul abceselor si al pleureziilor. Metodele actuale de tratament pentru MAV-C cuprind obliterarea vaselor anormale si a anevrismelor, in timp ce cauza aparitiei lor este inca necunoscuta.

Intrebarile privind natura congenitala a acestor MAV-C si discutiile despre etiologia lor trebuie insa solutionate pentru a putea inregistra progrese in tratamentul lor.

Embriologie:

Couly[10], utilizand chimerismul isocromic embryo-isoptic, a demonstrat ca celulele endoteliale ale regiunii cefalice au originea in mezodermul para-axial, ceea ce face ca ele sa dea nastere la vase de sange pentru regiuni specifice ale fetei si creierului. In general, celulele crestei neurale si celulele mezodermale cu originea dintr-un anumit nivel transvers vor ocupa aceleasi teritorii faciale si cele doua tipuri de celule vor coopera atat in miogeneza, cat si in vasculogeneza.

Remodelarea vasculara (Gibbons)[11]

Peretele vascular este alcatuit din endoteliu, tunica musculara neteda si celule fibroblastice legate unele de altele intr-un sir de interactiuni complexe autocrin-paracrine. Sistemul vascular este capabil sa sesizeze modificarile, sa integreze aceste interactiuni intercelulare si sa se modifice prin producerea la nivel local a unor mediatori care influenteaza in aceeasi masura structura si functia.

Remodelarea vasculara este un proces activ si adaptativ de alterare structurala. El include schimbari in cel putin patru procese la nivel celular: cresterea celulara, moartea celulara, migrarea celulara si producerea sau degradarea matricei extracelulare.

Procesul este dependent de interactiunea dinamica dintre factorii de crestere eliberati local, substantele vasoactive si stimulii hemodinamici.

1.3. FIZIOPATOLOGIA MAV-C

Pentru pacientii care sufera de o MAV cerebrala intracraniana, atat istoria normala a bolii, cat si raspunsul la tratament, pot fi influentate de alterarea hemodinamicii cerebrale.

Hemoragia ca mod de debut, ca si hemoragia ce apare in cursul evolutiei bolii, pot fi datorate unei presiuni intracraniale crescute[12]. Pe de alta parte, presiunea scazuta se presupune a fi responsabila de aparitia deficitelor nemologice (asa numitul "sindrom de furt")[13].

O sursa potentiala de morbiditate ca urmare a tratamentului este dezechilibrul hemodinamic aparut ca urmare a intreruperii fluxului crescut din MAV-C (este cazul hiperemiei si hemoragiei care pot să apară postoperator in anumite cazuri). Consecintele hemodinamice precise ale intreruperii fluxului prin MAV sunt inca controversate si incomplet elucidate.

Efectele MAV-C asupra hemodinamicii cerebrale in evolutia naturala a bolii

Efectul principal al unei MAV-C asupra circulatiei cerebrale este acela de a induce hipotensiune arteriala datorita fluxului crescut prin fistula. Aceasta observatie este cel mai bine documentata si cel mai putin controversata.

MAV poate de asemenea, in cel mai rau caz, sa determine cresterea presiunii in sistemul de drenaj venos. De aceea, presiunea efectiva de perfuzie (Pa-Pv) in ariile cerebrale din vecinatate, care sunt vascularizate de acelasi sistem arterial si venos, poate sa scadă[14].

Exista o corelatie inversa intre presiunea arteriala medie din artera nutritiva a MAV-ului (feeding mean arterial pressure - FMAP) si viteza fluxului de sange din vasele de origine, de exemplu artera cerebrala medie (MCA), care se reflecta in fluxul total de sange din MAV[15].

Avand in vedere ca marimea si fluxul total prin sunt sunt în strânsă legatură, viteza din vasele de origine si FMAP sunt de asemenea in legatura cu dimensiunile leziunii. Astfel, cu cat MAV este mai mic, cu atat presiunea va fi mai mare. In MAV medii/mari, o scadere cu 50% a FMAP datorata presiunii arteriale sistemice medii (SMAP) nu este neobisnuita. Este de remarcat faptul ca, in ciuda unei corelatii clare dintre FMAP, marime si viteza transcraniala masurata Doppler (TCD), acest lucru nu este destul de relevant pentru a fi utilizat ca factor predictiv (de exemplu FMAP functie de marimea MAV pentru un pacient dat).

Fogarty-Mack si colaboratorii [16] au studiat presiunea arteriala medie in timpul angiografiei cerebrale superselective la pacienti inaintea embolizarii, folosind un sistem de zone vasculare. S-a observat ca presiunea intraarteriala scade progresiv pe masura ce treci spre zonele distale ale arborelui arterial, desi modificarile de presiune par a fi mai mari in punctele majore de ramificatie. Aceste observatii sugereaza faptul ca exista arii cerebrale indemne din emisfera ipsilaterală MAV-ului irigate de artere in care exista hipotensiune relativa.

In acelasi timp, studiul postuleaza ideea ca vasele ce iau nastere de la nivelul unde este masurata presiunea sau deasupra acestui nivel vor avea o presiune egala sau mai mica decat cea din segmentul proximal, din amonte. Vasele de sange ce iau nastere in aval de acest punct, ce hranesc arii corticale aparent normale, vor fi din acest motiv, de asemenea, hipotensive.

Este important de luat in considerare acesta distributie regionala a vascularizatiei si a presiunilor intravasculare atunci cand interpretam studiile de flux vascular cerebral (CBF = cerebral blood flow). Orice modificari apar in hemodinamica, au astfel corespondenta in modificarea presiunilor intravasculare.

In timp ce este unanim acceptat faptul ca hipotensiunea poate conduce la reducerea perfuziei in anumite teritorii si ischemie consecutiva, este important sa nu pornim intotdeauna de la premisa ca hipotensiunea arterială este obligatoriu asociată cu scăderea fluxului vascular cerebral (CBF) sau cu ichemia cerebrală.

Modificari hemodinamice din teritoriile adiacente MAV-C

Exista o relatie certa dintre presiunea de perfuzie din teritoriul cerebral si reglarea fluxului din circulatia cerebrala.

Asa cum se poate observa, tesutul cerebral functional este irigat de vase ce au presiuni de perfuzii foarte mici atunci cand există MAV-C. In studiile de masurare a presiunii din arterele cerebrale, studii efectuate in timpul procedurilor endovasculare, s-a dovedit ca 56% din pacienti au o presiune in teritoriul distal mai mica de 40 mmHg [15]. Din acest motiv, cea mai mare parte a pacientilor cu MAV-C are o distributie a circulatiei arteriale cerebrale sub limita impusa de autoreglare. Din punct de vedere istoric, observatiile asupra existentei hipotensiunii arteriale, au pus in evidenta faptul ca teritoriul cerebral irigat de aceste ramuri cu presiune scazuta functioneaza la valori presionale la care capacitatea normala de autoreglare este depasita.

Datele din literatura ne furnizeaza o serie de studii despre autoreglarea circulatiei in teritoriile hipotensive adiacente MAV-urilor.

Astfel, Feindel si colaboratorii [17] au efectuat unul dintre primele studii moderne in ceea ce priveste fiziologia MAV-urilor. Ei raporteaza experienta pe care o au folosind fluoresceina si alti doi trasori radioactivi (unul pentru perfuzie si altul pentru timpul de pasaj) in timpul craniotomiilor pentru resectia MAV-urilor mari. In ciuda faptului ca au fost pionieri in acest domeniu, multe din conceptele elaborate in aceste studii continua sa fie folosite. In primul rand, ei au dat credibilitate conceptului de "furt cerebral".

Acesti autori au observat faptul ca fluxul de sange traverseaza rapid suntul si ca perfuzia tisulara a fost ameliorata dupa resectie (observatiile au fost confirmate si de metodele moderne de investigare angiografica). Acest "furt" angiografic este consecinta a doua fenomene. In primul rand, substanta de contrast este deviata preferential prin fistula, lasand regiunile adiacente neopacificate. In acest context, "furtul" este si mai evident deoarece, desi doar o cantitate foarte mica din substanta de contrast ajunge in circulatia adiacenta, exista un efect prag pentru vizualizarea acesteia. In al doilea rand, circulatia colaterala poate sa nu fie vizualizata. Astfel, observatiile facute de Feindel si colaboratorii sai au stat la baza studiilor ulterioare.

Poate produce scaderea presiunii de perfuzie simptome ischemice?

Este postulat faptul ca reducerea presiunii de perfuzie la pacientii cu MAV poate fi responsabila de anumite deficite neurologice considerate a fi de natura ischemica. Acest fapt a fost definit ca "sindromul de furt". Termenul de "furt", desi plin de inteles, este pe undeva incorect deoarece fluxul sangvin nu este "furat" de fistulă, indiferent de dimensiunile ei, decât in conditiile in care se creaza o prabusire a presiunii distal, in patul vascular nutritiv ce este situat in paralel cu ea.

Astfel, nu exista inca o definitie clinica unanim acceptata a termenului de "furt".

Unii autori au inclus in aceasta entitate clinica deficitele neurologice recurente, reversibile, dar si deficitele neurologice focale stabile, care nu mai progresaaza. Mai mult decat atat, exista alti autori care au interpretat in contextul sindromului de "furt" si crizele, desi acestea sunt relativ rare in afectiunile cerebrovasculare ocluzive.

Incidenta pacientilor ce prezinta o simptomatologie ce poate fi atribuita acestui sindrom de "furt" variaza de la mai putin de 8% pana la 20-50% in diferite referinte din literatura [13].

Mecanismul reducerii nonischemice a CBF in arii hipotensive adiacente MAV-ului

In literatura au fost propuse o serie de mecanisme pentru reducerea fluxului, a metabolismului, a volumului sangvin.

Un prim mecanism este un fenomen similar cu cel al intreruperii functionalitatii din ariile afectate de stroke, termen denumit generic "diaschisis" [18]. Exista grupuri de studiu care au descris anumite elemente caracteristice pentru diaschisis la nivelul talamusului, al trunchiului cerebral, al emisferului cerebelos controlateral la pacientii cu MAV. O mare parte dintre autori au observat o reducere controlaterală sau la distanță a fluxului de sange cerebral (CBF) si a ratei metabolice cerebrale (CMB) la acesti pacienti.

Manifestarile clinice care au fost atribuite initial sindromului de "furt" sau mecanismelor hemodinamice par a fi de fapt datorate diaschisisului sau unor mecanisme asemanatoare [13]. Regiunile cerebrale diaschitice situate la distanță de sediul unei leziuni ischemice s-a demonstrat ca isi pastreaza reactivitatea la CO₂, asa cum a fost descris si la pacientii cu MAV-C.

O a doua posibilitate este aceea ca masa de neuroni din tesutul cerebral aflat in teritoriul hipotensiv sa fie redușă. In acest sens exista un studiu de rezonanță magnetică ce sprijina ipoteza[19].

Modele experimentale de fistulă carotido-jugulară au demonstrat hipoperfuzie cerebrala indusa de fistulă in teritoriile irigate in paralel cu MAV-C. Sekhon si colab. propun un nou subtip de ischemie cerebrala relativa, care poate fi considerat responsabil de deficitele neurologice – așa-numita "hipoperfuzie cronica non-infarct"[20].

Aceiași autori, pe un model experimental extracranial carotido-jugular de tip fistulă efectuat la sobolani, au gasit că o reducere a fluxului de sange cerebral (CBF), considerata uzual a fi inofensiva pentru neuroni (exemplu: o reducere cu 25-50%) produce de fapt alterări structurale neuronale si modifica comportamentul animalului.

Modificarile hemodinamicii cerebrale dupa tratamentul MAV

Exista in mod cert cazuri in care apar complicatii catastrofale, dar inexplicabile, dupa rezecarea MAV-urilor, asa cum ar fi edemul cerebral sau hemoragia. Desi etiologia nu este cunoscuta, au fost emise o serie de teorii pentru a explica aceste fenomene.

Cel mai cunoscut si folosit este acela denumit "normal perfusion pressure breakthrough" (NPPB) [21] sau "tulburări de reperfuzie". Termeni ca "hiperemie proximala" sau "străpungere a circulatiei" au fost, de asemenea, utilizati.

Teoria NPPB postuleaza faptul ca datorita hipotensiunii arteriale apare vasodilatatie arteriolara cronica si "paralizie vasomotorie" cu perturbarea capacitatii de autoreglare din regiunile cerebrale normale din vecinatatea nidusului MAV-C, dar si in cele aflate la distanță de acesta. Mergand mai departe, aceasta teorie considera ca o revenire la normal a hipotensiunii arteriale dupa tratament nu este urmata de o crestere corepunzatoare a rezistentei cerebrovasculare in patul arteriolar. Aceasta crestere a presiunii de perfuzie, actionand pe un teritoriu cu rezistenta vasculara paralizata determina hiperemie si, in cele mai severe cazuri, edem cerebral sau hipertensiune intracraniana (HIC).

Desi NPPB este o teorie care nu are foarte multe argumente care sa o sustina, ci mai curand exista argumente impotriva ei, totusi pare sa fie cea mai aproape de ceea ce se intampla pentru explicarea manifestarilor clinice si a optiunilor terapeutice. De exemplu, unul din motivele principale pentru abordarea terapeutica treptata a MAV-urilor (prin embolizare sau chirurgie) este acela al prevenirii complicatiilor ce pot rezulta dintr-o prea rapida redistribuire a fluxului de sange dupa obliterarea șuntului [22].

Modelele computerizate de simulare a circulatiei cerebrale au sugerat faptul ca hiperemia, daca ne referim doar la aspectul hemodinamic, nu este mai importanta decat cea întâlnită în anumite stari fiziopatologice cum ar fi hipercapnia folosita pentru determinarea rezervei cerebrovasculare [23].

Una dintre problemele inerente ce apar in orice studiu in care se incearca identificarea conditiilor fiziopatologice asociate cu NPPB este lipsa semnificatiei statistice. Cele mai multe studii comunica o incidenta sub 5% [24]. Exista o gama larga de definitii folosite in literatura pentru NPPB sau pentru complicatiile "hiperemice", dar niciuna nu este unanim acceptata. Nu este mai puțin adevarat ca au fost scrise multe articole pe acest subiect. Ele au abordat factorii de risc pentru dezvoltarea NPPB, dintre care se remarca: marimea MAV-C, fluxul crescut prin șunt, furtul angiografic sau arterele nutritive lungi. Evident este faptul ca exista o crestere a presiunii de perfuzie si o crestere a fluxului sanguin cerebral dupa rezectia MAV-ului sau obliterarea șuntului, dar se pare ca intre cele doua fenomene nu e o simpla legatura hemodinamica. Mai mult, aceste modificari pot fi asociate cu aparitia edemului cerebral si a hemoragiilor, dar mecanismul intim fiziopatologic nu este pe deplin elucidat.

1.4. CORELAȚII ANATOMO-CLINICE în EVOLUȚIA și PROGNOSTICUL MAV-C

De la prima lor descriere, cu mai mult de un secol în urmă (Steinheil, 1895) [4], Malformațiile Arterio-Venoase Cerebrale (MAV-C) și-au câștigat progresiv rolul de cauză importantă de deces sau morbiditate severă pe termen lung, în primul rând datorită hemoragiilor intra-craniene și a epilepsiei secundare. Evoluția tehnologică a sistemelor imagistice ale vascularizației cerebrale și creșterea adresabilității acestora (CT, IRM și DSA) au crescut rata de diagnosticare a MAV-C [25], astfel încât în acest moment diagnosticul poate fi pus de rutină. Există un interes crescând privitor la incidența și evoluția clinică a MAV-C, cu atât mai mult cu cât evoluția metodelor de tratament microchirurgical, endovascular sau radiochirurgical a dus la îmbunătățirea prognosticului pacienților cu MAV-C. Prognosticul individual pastrează în continuare un mare grad de incertitudine, la fel ca și riscurile și beneficiile diverselor metode de tratament, ceea ce duce la variații mare în atitudinea terapeutică și, deci, la nevoia de studii clinice randomizate.

Elaborarea unor criterii precise de diagnostic a MAV-C și definirea cât mai precisă a variantelor de anatomie vasculară, așa-numita angio-arhitectură, sunt esențiale în stabilirea criteriilor de elaborare a studiului clinic și, apoi, folosirea corectă a datelor strânse în planificarea tratamentului viitorilor pacienți. Rolul imagisticii cerebrale în diagnosticul MAV-C este cu atât mai important, cu cât studiul angio-arhitecturii duce la stabilirea prognosticului pacientului, atât în ce privește evoluția naturală a bolii, cât și a rezultatelor diverselor metode de tratament aplicabile.

Malformațiile arteriovenoase cerebrale (MAV-C) reprezintă, după anevrisme, cea de a doua cauză a HSA, la copii situându-se chiar pe primul loc. Prezența lor se manifestă cel mai frecvent prin crize, dar și prin hemoragii intra-parenchimotoase adeseori masive, care pot duce uneori la moarte. O altă consecință fiziopatologică a lor o reprezintă sindromul „de furt”, caracterizat clinic prin deficite motorii sau, uneori, prin insuficiență cardiacă secundară unei întoarceri venoase în exces, mai frecvent întâlnită la copii. MAV-C fac parte din grupul hamartoamelor, ele stabilind un scurtcircuit masiv arteriovenos, cu deprivarea circulației capilare din teritoriul respectiv și din cel înconjurător de aportul sanguin normal. Ele se formează aproximativ în a treia săptămână a vieții intrauterine, când apar vasele mari, comunicarea arteriovenoasă substituindu-se dezvoltării patului capilar.

MAV-C apar de obicei cu un „nidus” hrănit de un număr variabil de artere („feeders”) și drenate de o serie de vene hipertrofiate. În interiorul nidusului se găsesc de obicei structuri cavernoase care nu pot fi clasificate nici ca vene, nici ca artere, în parenchimul înconjurător se pot observa focare hemoragice cu macrofage și dispariții ale neuronilor, dar și arii ischemiate. Vasele prezintă numeroase leziuni de hialinizare parietală și tromboze. Localizarea deseori para-ventriculară a nidusului explică frecvența revărsatelor intraventriculare, în cazul acestor rupturi. Sursele arteriale cele mai frecvente se găsesc la nivelul arterelor cerebrale medii, urmate de arterele cerebrale anterioare și apoi de cele posterioare. Adeseori ramurile arteriale hrănitore parcurg un traiect tortuos la nivelul sulcurilor, înainte de intrarea în nidus. Țesutul nervos înconjurător al nidusului apare gliotic și nefuncțional. Uneori însă MAV-C apare difuz, cu parenchim normal în interiorul său, făcându-l mai greu extirpabil. Incidența generală a MAV-C este încă incertă, Mc Cormick apreciind-o la 0,5% [1]. În general, se admite că frecvența MAV-C reprezintă 50% din cea a anevrismelor.

Sistemele de gradare a MAV-C

Sistemele de gradare a MAV-C au fost stabilite pentru a crea parametri de standardizare a irigației, mărimii, localizării și drenajului malformației, în vederea stabilirii unui procent de morbiditate și mortalitate pentru fiecare caz în parte. Acest sistem, propus de Spetzler și Martin (Tabelul II), este cel mai utilizat; el cuprinde șase grade, fiecare referindu-se la mărimea, localizarea și drenajul venos [26]. Mărimea este măsurată la nivelul diametrului angiografic maxim al MAV-C.

Localizarea, ținând seama de funcția ariei cerebrale unde se găsește MAV-C, va marca sediul în aria senzomotorie, a limbajului sau a cortexului vizual, în diencefal, capsula internă, trunchiul cerebral sau cerebelar profund.

Drenajul venos ridică probleme speciale în cazul când sistemul galenic este implicat în drenaj. La cazurile încadrabile în gradul III sau într-un grad mai mare, este probabilă o morbiditate operatorie ridicată. În cazul gradului V, mortalitatea operatorie poate interveni și ea, cazurile din gradul VI fiind considerate inoperabile. Embolizarea preoperatorie ca și operația parțial seriată pot reduce gradul de risc operator.

Astfel, această clasificare relevantă din punct de vedere clinic, care integrează cunoștințele despre morfologia MAV-C cu datele etiologice cunoscute în acest moment și diferențele de prognostic și răspuns la diversele metode de tratament, este de un real folos în diferențierea MAV-C de celelalte MVI-C. Această diferență poate fi făcută prin folosirea corespunzătoare a metodelor de imagistică

invazive și neinvazive ale arborelui vascular cerebral.

Datorită varietății extreme de prezentare, localizare și angioarhitectură a MAV-C, Spetzler și Martin propun în 1986 [26], pe baza analizei experienței personale asupra a 100 de cazuri consecutive, o scală prognostică ce și-a dovedit valabilitatea în decursul anilor și care a devenit, prin recunoaștere internațională, și o modalitate extrem de practică de clasificare a MAV-C.

Tabel II. Sistemul Spetzler-Martin de gradare a MAV-C [26]

Caracteristică	Puncte
Mărime (diametru maxim): mică (<3 cm) medie (3-6 cm) mare (>6 cm)	1 2 3
Elocvența parenchimului cerebral adiacent (cortex senzomotor, al limbajului, vizual, etc.; hipotalamus și thalamus; capsula internă; trunchi cerebral; pedunculi cerebeloși; nuclee profunzi cerebeloși): non-elocvent elocvent	0 1
Drenaj venos: superficial (numai prin vene corticale) profund (oricare dintre venele cerebrale interne, venele bazale sau cerebeloase pre-centrale)	0 1

Gradul Spetzler-Martin al MAV-C este dat de suma punctelor acordate pe baza caracteristicilor prezentate în Tabelul II. Astfel, o MAV-C de mici dimensiuni situată într-o zonă non-elocventă a creierului și cu drenaj venos exclusiv superficial va fi de Grad 1 Spetzler-Martin, în timp ce o MAV-C mai mare de 6 cm în diametru situată într-o zonă elocventă și cu drenaj venos profund va fi de Grad 5. O categorie specială, care a primit "din oficiu" Gradul 6, este reprezentată de MAV-C inabordabile prin nici una dintre metodele terapeutice accesibile în acest moment (microchirurgie, radiochirurgie sau aborduri endovasculare), riscul de deces sau de deficite neurologice grave fiind inacceptabil de mare.

Tabel III. Scala Hunt și Hess [27].

Grad 0	MAV-C / Anevriism nerupt
Grad 1	Pacient asimptomatic, sau cefalee moderată sau moderată redoare a cefei
Grad 1a	Pacient fara reactie meningeala sau cerebrala acuta dar cu deficit neurologic
Grad 2	Pacientul prezinta pareze de nervi cranieni (III, VI), moderată sau severă cefalee, redoare de ceafa
Grad 3	Pacientul este somnolent, confuz si prezinta deficite neurologice minime
Grad 4	Pacientul este in coma, cu hemipareza moderată sau gravă, cu rigiditate de decerebrare si tulburari vegetative
Grad 5	Pacientul este in coma profundă, cu rigiditate de decerebrare, muribund

Hemoragia cerebrală, subarahnoidiană (HSA) sau intra-parenchimatoasă (HIP), reprezintă cea mai redutabilă formă de debut sau complicație în evoluția Malformațiilor arterio-venoase cerebrale. De aici rezultă preocuparea constantă a medicilor neurologi și neurochirurghi de a elabora scale prognostice cât mai fiabile, simple și general aplicabile, în vederea utilizării lor în algoritmul decizional terapeutic optim în fața unui pacient cu hemoragie cerebrală de origine anevrismală sau malformativă vasculară. Scala Hunt și Hess [27] (prezentată în Tabelul III) a reprezentat una dintre primele scale coerente, suficient de simplă și reproductibilă, cu valoare prognostică dovedită în decursul timpului. Din aceste motive, și acum, la aproape 40 de ani de la inventarea ei, este în continuare cea mai des folosită scală de gradare clinică a pacienților cu HSA.

Odată cu generalizarea folosirii Glasgow Coma Scale «GCS» și a Glasgow Outcome Scale «GOS» [28] (alte scale extrem de simple, fiabile și ușor reproductibile inclusiv de personal medical cu pregătire bazală) la toți pacienții cu alterarea stării de conștiință (nu numai la traumatismele craniene), a devenit necesară o "unificare" a diverselor sisteme clinice de gradare a pacienților cu HSA, având la bază GCS. Astfel, a fost propusă de "World Federation of Neurological Surgeons" în 1988 [29] o scală simplificată, având la bază constatările clinice din Scala Hunt și Hess, transpuse în GCS.

Tabelul IV. Scala WFNS de gradare a HSA[29].

Grad WFNS	Scor GCS	Deficit motor
I	15	Absent
II	14-13	Absent
III	14-13	Prezent
IV	12-7	Prezent sau absent
V	6-3	Prezent sau absent

2. METODE IMAGISTICE MODERNE de DIAGNOSTIC al MAV-C

Rata de recunoaștere a MAV-C a crescut semnificativ odată cu introducerea angiografiei cerebrale prin cateterizare directă la începutul secolului XX (Moniz, 1927) [30] și a devenit perfect accesibilă începând cu decada a 8-a prin răspândirea și îmbunătățirea rezoluției dispozitivelor CT (tomografie computerizată). Apariția și evoluția tehnologică a dispozitivelor IRM (imagistică prin rezonanță magnetică), precum și îmbunătățirea tehnicilor de angiografiere cu substrație digitală (DSA), coroborate cu accesibilitatea din ce în ce mai largă în decursul decadei a 9-a, au dus la stabilirea unor noi standarde de diagnosticare morfologică și fizio-patologică a MAV-C [25]. În cele ce urmează vom detalia avantajele și dezavantajele diverselor metode imagistice (CT, IRM și DSA) în procesul de diferențiere a MAV-C de țesutul cerebral normal și de alte procese patologice intra-cerebrale.

Examenul CT-scan constituie o prima metodă de evidențiere fie a malformației în sine, fie a focarului hemoragic consecutiv rupturii, eventual cu inundație ventriculară. Malformația în sine este contrast-captantă și apare cu un aspect „vermicular”, adeseori pe fond de abiotrofie. Imaginea vaselor din malformație se suprapune adesea pe cea a focarelor hemoragice.

Imaginile de IRM evidențiază și mai pregnant elementele constitutive ale nidusului și ale vaselor de alimentare și drenaj. Nidusul apare cu aspect de „fagure de miere”, în relație cu vasele de alimentare și drenaj. IRM este capabilă să detecteze chiar leziuni mici. Angio-IRM poate da cu atât mai mult informații asupra acestor leziuni și asupra caracteristicilor fluxului sanguin.

Angiografia rămâne examenul care oferă cele mai bogate informații: asupra caracterelor nidusului, ale vaselor hrănitoare și ale celor de drenaj. Sub controlul ei se practică și tentativele de embolizare.

Ca substanțe, în acest scop, s-au utilizat alcoolul polivinilic, particulele de gelfoam, balonașele etc. Metoda Doppler transcranian, eminentă neinvazivă, este capabilă să informeze fidel asupra vitezei fluxului sanguin în diversele artere importante. Scăderea presiunii de perfuzie este compensată de mecanismele de autoreglare prin scăderea rezistenței cerebrovasculare. În prezența MAV-C rezistența la flux este mai redusă față de rezistența normală. Presiunile de perfuzie cronic scăzute la nivelul creierului normal, ca efect al „furtului”, prognozează apariția edemului postoperator. Determinările de flux la nivelul MAV-C cu ajutorul metodei Doppler transcranian pot contribui efectiv la asigurarea securității în timpul extirpării operatorii a malformației.

2.1. ANGIOGRAFIA cu SUBSTRAȚIE DIGITALĂ (DSA)

Introdusă pentru examenul carotidian de Egas Moniz în 1927 [30], a reprezentat, în ciuda morbidității destul de ridicate datorită tehnicii de execuție (percutană) cât și substanțelor de contrast utilizate (inițial diiodate), împreună cu metodele de contrast aerice (pneumoencefalografia și ventriculografia) singurele metode neuroradiologice utilizate timp de cea jumătate de secol. Odată cu apariția metodelor neuroradiologice computerizate (CT-scan și IRM), domeniul de utilizare a angiografiei s-a restrâns și el, dar în același timp s-a delimitat mult mai logic.

Efectuarea **DSA 4 vase** este obligatorie în HSA (metoda gold standard). DSA trebuie să se facă în multiple proiecții, să opacifice întregul cerc Willis (teste de compresiune), să se efectueze o angiografie vertebrală cervicală în HSA cranio-cervicală și să se măsoare diametrele MAV-C. DSA trebuie să localizeze malformația, să arate forma și geometria acesteia, să determine prezența anevrismelor asociate, să stabilească situația circulației colaterale și să evidențieze gradul vasospasmului.

Deși progresele realizate în CT și RM-angiografie sunt considerabile, DSA a rămas metoda „gold standard” pentru diagnosticul MAV cerebrale.

Un real progres a fost făcut prin introducerea angiografiei rotaționale computerizată care a generat imagini tridimensionale cu rezoluție izotropică prin reconstrucție [31]. Ulterior s-au făcut progrese în special în creșterea vitezei în transferul de date și postprocesare.

- Procedura 3D angiografiei rotaționale constă în:
- achiziția datelor în timpul unui „run” angiografic;
 - transferul de date de la angiograf la o stație de prelucrare grafică (workstation);
 - transformarea datelor;
 - postprocesarea datelor și vizualizarea lor.

3DRA are rolul de a completa imaginile angiografice cu subtracție digitală înlăturând parțial dezavantajul suprapunerii structurilor din achiziția plană.

Totuși, chiar și tehnicile de înaltă performanță ale 3DRA-DSA nu pot totdeauna să descrie cu precizie anatomia exactă a MAV-C, raporturile nidus-ului cu arterele de calibru mic adiacente acestuia. De aceea, uneori este nevoie de efectuarea unei cateterizări superselective a nidus-ului.

2.2. CT-scan și Angio-CT

Diagnosticul hemoragiei cerebrale se face prin CT. În 30-50% din HSA cauza este ruptura MAV-C. 15% din pacienții cu HSA decedează înainte de internare. Anatomia MAV-C se pune în evidență prin angio-RM, angio-CT și DSA (metoda gold standard).

Diagnosticul prin CT se face nativ și cu administrarea substanței de contrast. Secțiunile sunt de 3mm grosime, continue, în fosa cerebrală posterioară și cu 3 mm grosime și pas de 8 mm în etajul supratentorial. Odată cu dezvoltarea aparatelor MDCT (multi detector computer tomograf) a apărut posibilitatea efectuării examinării angio-CT.

Sensibilitatea CT pentru a detecta HSA depinde de volumul sângelui extravazat, de hematocrit și de perioada de timp care a trecut de la HSA. Sensibilitatea CT pentru a detecta HSA scade la 30% la 2 săptămâni de la episodul acut. CT poate fi de ajutor în a diferenția HSA după ruptura anevrismală de cea posttraumatică. În HSA posttraumatică sângele este de obicei localizat la nivelul convexității. Foarte rar, meningitele și edemul cerebral masiv pot mima un aspect de HSA și pot duce la rezultate fals pozitive. Dacă CT este negativ, următorul pas în diagnosticul HSA este puncția lombară (când nu există tulburări de coagulare și când nu există efect de masă asupra sistemului ventricular). Puncția lombară nu trebuie efectuată mai repede de 6 ore de la debutul cefaleei. După acest interval de timp, are loc liza eritrocitelor și se formează bilirubina și oxihemoglobina. Acești pigmenți produc xantocromia lichidului cefalorahidian care se menține până la 7 săptămâni de la debutul HSA. Densitatea sanguină din hemoragia subarahnoidiană poate fi evaluată folosind scala lui Fisher [32] (tabel V).

Tabel V. Scala de gradare Fisher a HSA folosind CT-scan[32].

0	Anevrișm/MAV-C nerupt/ă (P.L. negativă)
1	Nu se detectează sânge (P.L. pozitivă)
2	Strat difuz sau vertical de sânge < 1mm
3	Hematom localizat și sau strat sanguin vertical > 1mm
4	Hematom intracerebral sau intra-ventricular cu sau fără hemoragie sub-arahnoidiană difuză

Sensibilitatea **Angio-CT unidetector** în investigarea MAV-C este cuprinsă între 67% și 100%. Angio-CT unidetector nu poate evalua teritorii vasculare întinse, nu vizualizează anevrismele sub 3 mm, reconstrucția depinde de operator iar imaginea poate fi distorsionată în MAV-C situate în apropierea bazei craniului prin efect de volum parțial datorat structurilor osoase. Efectuarea Angio-CT unidetector necesită un timp relativ mare ceea ce nu este indicat în situațiile acute de HSA. De asemenea, Angio-CT se face cu o cantitate mare de substanță de contrast, ceea ce face dificil efectuarea în continuare a DSA și a tratamentului endovascular.

Angio-CT multidetector reduce mult timpul de achiziție, crește mult calitatea imaginii și rezoluția spațială. În detectarea anevrismelor mai mici de 2 mm, Angio-CT multidetector are o sensibilitate de 50%, iar în anevrismele mai mari de 2 mm sensibilitatea este de 95%. Angio-CT joacă un rol important în studierea MAV-C mari și gigante. De asemenea, Angio-CT este folositoare în studierea MAV-C parțial trombozate și calcificate. Examinarea computer tomografică completează angiografia deoarece folosind numai DSA, este greu de vizualizat anatomia malformației și relația cu structurile anatomice adiacente.

Există avantaje și dezavantaje în folosirea Angio-CT față de Angio-IRM. Pacienții cu contraindicații tipice pentru IRM (clipuri feromagnetice, pacemakeri, claustrofobie) beneficiază de Angio-CT. Angio-CT este mai sensibilă în studiul leziunilor vasculare cerebrale la pacienții cu un output cardiac scăzut. Artefactele vizibile în malformațiile vasculare cerebrale gigante la Angio-IRM

nu sunt vizibile pe Angio-CT. Angio-CT nu poate fi folosită în urmărirea pacienților cu MAV-C tratate endovascular la care Angio-IRM este tehnica de elecție (TOF-Angio-IRM).

2.3. IRM și Angio-IRM

Diagnosticul IRM se face prin secvențe convenționale (T1, T2, T1 postcontrast) care este dispensabil cu excepția MAV-C trombozată și prin Angio-IRM.

IRM convențională este mai puțin sensibilă în HSA decât CT. Dacă HSA este de origine arterială, forma predominantă a hemoglobinei este oxihemoglobina. Imediat după extravazarea sângelui în spațiul sub-arahnoidian se produce o creștere a semnalului T1. Pe secvența FLAIR (fluid-attenuation inversion recovery), HSA apare hiperintensă față de lichidul cefalorahidian și țesutul cerebral adiacent.

Angio-IRM se face prin tehnica 3-D-TOF-tune (fără administrarea substanței de contrast) și prin metoda FISP-3-D (se injectează 20 cc. substanță de contrast cu un debit de 4 cc./sec. sau după calcularea individuală a unui delay după administrarea unui bolus test). Mărimea MAV-C are o foarte mare importanță pentru sensibilitatea Angio-IRM. Astfel sensibilitatea pentru MAV-C peste 6 mm este de peste 95%, iar pentru MAV-C sub 5 mm sensibilitatea Angio-IRM scade la 50%. Pentru anevrismele asociate cu diametrul sub 3 mm sensibilitatea Angio-IRM scade foarte mult. Indicațiile actuale ale Angio-IRM sunt reprezentate de descoperirile incidentale de MAV-C cerebrale la examinarea CT și de evaluarea unor simptome clinice specifice (comițialitatea, deficitale neurologice), etc. În cazul contraindicațiilor angiografiei, examenul IRM asigură urmărirea non-invazivă a pacienților cu MAV-C cunoscute sau a celor cu tratament endovascular precum și screening-ul pacienților cu risc crescut (anevrisme asociate, rinichiul polichistic etc.).

La pacienții cu angiograme negative, IRM și Angio-IRM sunt procedee imagistice folosite în lămurirea altor cauze de HSA decât cele malformative vasculare. În perioada acută a HSA, IRM dă rezultate inferioare CT.

2.4. Explorări și Imagistică Funcțională

Evaluări electrofiziologice

Înregistrarea biocurenților emiși în mod spontan sau provocat de către un stimul a constituit până la introducerea metodelor imagistice un instrument important de diagnostic aflat la dispoziția neurochirurgului. Calitatea aleatorie și foarte adesea discutabilă a rezultatelor date de aceste investigații a făcut ca importanța lor actuală să scadă. Totuși, în anumite situații, ele sunt obligatorii pentru calitatea actului operator și, când afirmăm aceasta, nu ne referim numai la chirurgia epilepsiei; astfel, în cazul potențialelor evocate atât informațiile obținute pre-operator și mai ales cele obținute intraoperator au adesea valoare inestimabilă (de exemplu, în chirurgia medulară, în chirurgia unghiului pontocerebelos, în chirurgia malformațiilor vasculare cerebrale, în intervențiile pe zona motorie etc.).

Electroencefalografia

Utilizarea corectă din punct de vedere al respectării unor standarde unitare, internațional acceptate, în culegerea biocurenților la nivelul scalpului este capabilă să ofere informații adeseori prețioase în depistarea leziunilor cerebrale de interes neurochirurgical. Sistemul 10/20 adoptat de Societatea Americană de EEG [33] impune respectarea strictă a unor distanțe între plasarea electrozilor, exprimate procentual, rezultate din măsurătorile A-P, transverse și circumferențiale ale capului.

Înregistrările EEG prelungite pot fi făcute cu scopul de a surprinde eventuale crize episodice [34]. Se înregistrează pe bandă video atât trasee EEG multiple (pe canalul audio) cât și comportamentul. Aspectele patologice ale EEG pot apărea fie ca focare de descărcări de unde lente, ce pot defini focarul epileptogen, fie chiar în asociere cu astfel de crize. Mapping-ul cortical include înregistrarea activității corticale spontane, localizarea prin stimulare a funcțiilor corticale și înregistrarea potențialelor evocate pentru localizarea senzorială a proiecțiilor corticale primare. Mapping-ul cortical se utilizează îndeosebi în chirurgia epilepsiei dar și în rezecția tumorală și a MAV-C, pentru: identificarea ariilor vorbirii, a celor vizuale și senzoriomotorii. Aceste identificări corticografice se pot face desigur sub anestezie locală.

Potențialele evocate

Înregistrarea potențialelor electrice obținute prin aplicarea unor excitații exterioare (senzoriale sau senzitive) s-a dezvoltat mult în ultimii ani. Modificările induse de dezvoltarea unor procese patologice sau de anumite manipulări operatorii s-au dovedit de mare utilitate și extrem de

valoroase în diagnosticul pre- și intra-operator al tulburărilor funcționale ale SNC. La acestea au venit să se adauge informațiile oferite de înregistrarea potențialelor motorii [35].

Magnetoencefalografia (MEG)

MEG are dezavantajul impedanței mari a țesuturilor, pe care biocurenții trebuie să o învingă, pentru a putea fi înregistrați [36].

Spre deosebire de EEG, care înregistrează diferențele de voltaj ale semnalelor, MEG înregistrează câmpurile magnetice produse, astfel încât curenții superficiali sunt înregistrați ca semnale paralele dispozitivului de înregistrare, în timp ce curenții profunzi radiali sunt doar detectați ca semnale profunde. Metoda s-a dovedit a avea o acuratețe localizatorie ridicată și apare ca un adjuvant prețios, conjugată cu informația EEG, PET și IRM-f în determinarea focarelor epileptogene cu indicație chirurgicală.

IRM-FUNCȚIONAL (IRM-f)

Cu ajutorul IRM-f se poate înregistra în mod neinvaziv modificarea locală a fluxului sanguin cerebral după o stimulare specifică (motorie, senzitivă, vizuală etc), realizându-se astfel o cartografiere a funcțiilor corticale.

Tehnica IRM-f care are la bază detectarea variațiilor rapide ale oxigenării și perfuziei cerebrale în cursul activării neuronale se numește "BOLD" (Blood Oxygenation Level Dependent).

Aplicațiile clinice ale IRM-f

1. În neurofiziologie, pentru realizarea cartografierii funcționale a cortexului cerebral și confruntarea cu rezultatele celorlalte tehnici: PET, SPECT, EEG, potențiale evocate etc, oferind rezultatele cu cea mai bună rezoluție spațială și temporală. Cu ajutorul IRM-funcțional au fost studiate: sistemul vizual (identificarea cortexului vizual primar și al ariilor vizuale asociative, organizarea retino-optică, oculomotricitatea, imageria mentală), sistemul motor și senzitivo-senzorial (zonele motorii și senzitive primare și de asociere, activarea nucleilor bazali în timpul gesturilor motorii), sistemul auditiv, vestibular, localizarea și activarea ariilor corticale cognitive (limbaj, memorie de lungă durată, raționament etc). IRM permite și studiul neinvaziv și în dinamică al dezvoltării normale și patologice a creierului la sugar și copilul mic (la care PET și SPECT sunt contraindicate) cu înțelegerea plasticității neuronale și a capacității de recuperare funcțională a creierului la aceste vârste, în special după leziuni ireversibile extinse.

2. În neurofarmacologie

S-au efectuat până în prezent câteva studii de IRM-f ce au pus în evidență variațiile de semnal după injectarea unei doze terapeutice de agenți colinergici.

3. Aplicațiile clinice actuale ale IRMf

- *Studiul lateralizării (dominanței) emisferice a limbajului* în planningul operator al unor procese lezionale frontale sau temporale în asociere sau ca alternativă la testul WADA utilizat până în prezent.
- *Cartografierea funcțională prechirurgicală* își propune localizarea anumitor funcții corticale situate în proximitatea leziunilor ce urmează a fi extirpate (malformații vasculare, cicatrici epileptogene) pentru a se prezerva funcțiile majore (motorii, senzitive, de limbaj, memorie, vizuală) în cursul rezecției. În acest scop IRM-f se indică ori de câte ori o leziune chirurgicală are o topografie în vecinătatea ariei primare senzitivo-motorii (sulcus centralis) sau a zonei limbajului. Imaginea de IRM-f are o foarte bună corelație spațială cu cea obținută de către tehnicile funcționale invazive (PET, SPECT).
- *Studiul recuperării neuronale după stroke, etc.*
- *Monitorizarea dezvoltării normale/patologice a creierului la sugar și copilul mic* (metodele cu radionuclizi sunt contraindicate)
- *Localizarea focarului epileptogen* prin realizarea IRM-f ictal la pacienții cu crize parțiale negeneralizate, deoarece în cursul excitației epileptice se produce spontan același fenomen de hiperperfuzie regională și supracompensare a creșterii consumului de oxigen ca și în timpul activării extrinseci în metoda BOLD, apărând o supraoxigenare a sângelui venos cu hipersemnal la IRM-f.

3. TRATAMENTUL MULTIMODAL al MAV-C

Indicațiile de tratament ale unui MAV-C urmăresc:

- eliminarea pericolului vital al unei hemoragii;
- prevenirea degradării neurologice progresive;
- prevenirea crizelor;
- prevenirea creșterii progresive a șuntului arteriovenos cu agravarea tulburărilor hemodinamice generale;
- eliminarea riscului unei vieți amenințate continuu de un posibil accident hemoragic.

Pentru a fi eficientă, excizia leziunii trebuie să fie completă, persistența unor resturi putând predispute la resângerare. Selecția metodei terapeutice între chirurgia clasică, embolizare sau radiochirurgie este determinată de particularitățile cazului. Uneori este utilă combinarea acestor metode de tratament. La bolnavii tineri se recomandă un tratament mai radical, îndeosebi în localizările polare. În general resângerările sunt mai probabile decât o ruptură inițială.

Embolizările servesc deseori ca timp pregător pentru o intervenție de exereză ulterioară. Se pot utiliza pentru embolizări sfere de silastic, Gelfoam, polimeri care se solidifică în contact cu sângele sau coils-uri. În general operația radicală se recomandă să fie făcută la o săptămână după embolizare. Deficite neurologice permanente survin în general doar la 2-3% după embolizări.

3.1. MANAGEMENTUL PLURIDISCIPLINAR AL STĂRILOR PATOLOGICE GRAVE CU RISC VITAL ÎN DEBUTUL SIMPTOMATOLOGIEI MAV-C

Factorul timp este esențial în managementul atacului cerebral, de unde și conceptul "TIME IS BRAIN". Stroke-ul acut trebuie considerat o urgență medicală și uneori neuro-chirurgicală. Succesul terapiei se constituie într-un "lanț al supraviețuirii", care are patru verigi:

1. rapida recunoaștere a semnelor de stroke și reacția la aceste semne a pacientului sau familiei;
2. chemarea imediată a ambulanței anti-șoc, SMURD etc.;
3. transport urgent la spital specializat cu anunțarea spitalului;
4. diagnostic rapid și exact urmat de tratament adecvat în spital.

Terapia de urgență a stroke-ului constă în:

- a) stabilizarea / susținerea funcțiilor vitale;
- b) tratamentul specific (tromboliza, hemostaza chirurgicală / farmacologică etc);
- c) terapia complicațiilor imediate (edem cerebral, hipertensiune intracraniană, convulsii, transformare hemoragică).

Ulterior se continuă cu măsuri de tratament al complicațiilor tardive (aspirație, infecții, ulcere de decubit, tromboza venoasă profundă, tromboembolie pulmonară) .

De asemenea, o componentă importantă în prognosticul la distanță al pacienților cu stroke este prevenția secundară a recurențelor (eliminarea sau tratarea factorilor de risc) și reabilitarea precoce pentru micșorarea sechelelor și reintegrarea socio-profesională.

Pentru eficientizarea tratamentului bolnavilor cu stroke s-au creat unități/centre de stroke, cu diferite nivele de complexitate.

Centrul de stroke trebuie să fie astfel organizat încât să asigure o examinare neurologică rapidă și corectă, investigații imagistice accesibile imediat (cu medic imagist disponibil), un serviciu de terapie intensivă pentru situații grave, serviciu de neurochirurgie pentru urgente neurochirurgicale și să dispună de măsurile terapeutice adecvate în timpul cel mai scurt.

CONTROLUL CRIZELOR CONVULSIVE

Incidența epilepsiei în prezența MAV-C fără accidente hemoragice este de 17-40%. La cca o treime dintre bolnavii operați se pot înregistra asemenea crize. Acestea au cel mai frecvent focarul la nivelul amigdalei.

Patogenia crizelor din cadrul MAV-C s-ar explica fie prin existența unei ischemii în jurul malformației prin furtul exercitat de MAV-C, prin glioza rezultată după rupturi subclinice repetate, fie prin existența unor focare epileptogene secundare, ce apar îndeosebi la nivelul lobului temporal. Crizele persistă postoperator îndeosebi în cazul unor leziuni întinse. Efectuarea precoce a operațiilor reușește să evite persistența postoperatorie a crizelor, precum și apariția unor postoperator, îndeosebi la tineri. În orice caz se recomandă administrarea de anticonvulsivante la bolnavii operați de MAV-C.

3.2. TRATAMENTUL MICROCHIRURGICAL

Tehnica chirurgicală

Îndepărtarea totală a MAV-C cu prețul unei injurii cât mai reduse a restului parenchimului cerebral, care reprezintă mobilul principal al intervenției, este relativ lesne de executat prin interceptarea pediculilor arteriali principali dilatați, proveniți din arterele superficiale și secționarea principalelor vene emisare în drumul lor către sinusurile venoase din profunzime [37]. Astfel nidusul poate fi disecat de parenchimul înconjurător cu minima agresiune a acestuia. Se individualizează în acest fel, printre aferențele arteriale, arterele circumferențiale, cele terminale și cele penetrante, care se deosebesc de arteriolele de șuntaj ce se continuă direct la nivelul nidusului cu structurile venoase.

Ramurile arteriolare ce se adresează parenchimului înconjurător trebuie, pe cât posibil, menajate de clipaj, ceea ce se poate realiza cu ajutorul mijloacelor optice măritoare. Urmărirea prin electrocortigrafie intra-operatorie a apariției eventualelor focare de unde anormale, sub anestezie locală, desigur, a fost sugerată de unii autori [38].

MAV-C gigante pot beneficia uneori de operații succesive. Ele primesc irigarea adeseori și din artera carotidă externă prin vasele durale, depășesc în mod obișnuit 6 cm în diametru și afectează arii funcționale importante (gradul V în clasificarea Spetzler). Se începe prin embolizări, urmate de atacarea leziunii, eventual de asemenea prin intervenții seriate, interceptându-se la început aportul arterial de la periferie și refăcându-se considerabil presiunea de perfuzie la nivelul MAV-C. În acest fel se poate ameliora irigarea zonelor funcționale adiacente și se pot preveni tulburările hiperemice de irigare după extirparea MAV-C. Unii autori de prestigiu se opun acestor intervenții succesive. Ele par să-și păstreze totuși indicația în MAV-C gigante, cu flux arterial masiv.

Monitorizarea intraoperatorie, deși nu poate prognoza finalul intervenției, și-a dovedit valoarea în ceea ce privește informațiile furnizate atât neurochirurgului cât și anestezistului. Datele trebuie comparate cu cele înregistrate la începutul intervenției. Achiziția continuă de potențiale este sumată și analizată prin „averaging” cu ajutorul computerelor.

Complicațiile intervențiilor de exereză a MAV-C

Morbiditatea postoperatorie dominată de edem și hemoragii atinge 20%, mortalitatea înregistrând și ea 3,6% [39]. Posibilele lor cauze par a fi: ischemia, infarctele venoase, sângerările din porțiunile reziduale ale MAV-C și creșterea exagerată a fluxului sanguin în ariile înconjurătoare, prin căderea autoreglării în aceste arii. Aceasta poate avea ca rezultat hemoragii atât în patul malformației, cât și intraventricular, ceea ce se poate preveni prin rezecții în etape succesive sau, și mai sigur, prin embolizări cu câteva zile înaintea intervenției de rezecție.

Producerea hemoragiilor în patul malformației poate fi favorizată și de o eventuală ocluzie a drenajului venos înaintea celei a vaselor hrănitoare.

Efectele hemodinamice ale chirurgiei MAV-C

Studiile Doppler efectuate intra-operator au decelat fluxuri cuprinse între 150 și 900 ml/min, în funcție de mărimea malformației [40]. Arterele hrănitoare ale MAV-C prezintă presiune intravasculară scăzută, viteză de circulație crescută, rezistență periferică scăzută și o foarte slabă reactivitate vasomotorie. Rezecția MAV-C determină o creștere cu 60% față de presiunea normală în vasele hrănitoare. Unele studii au arătat persistența reactivității vaselor hrănitoare la aplicarea de vaso-constrictoare, frecvența complicațiilor fiind mai mare în cazul în care arterele hrănitoare sunt mai puțin reactive [41].

Ultrasonografia intraoperatorie

MAV sunt ecogene și devin mai bine vizibile în variantele color prin culoarea roșie a fluxului arterial și albastră pentru cel venos [42]. Astfel, la sfârșitul operației se pot evidenția atât eventualele porțiuni restante ale MAV cât și eventualele hematoame [37]. Tot cu ajutorul ultrasonografiei intraoperatorii se poate testa și funcționalitatea circulației arteriale restante după aplicarea clipurilor [43].

3.3. TRATAMENTUL ENDOVASCULAR

Prima etapă a tratamentului endovascular al MAV cerebrale a fost ocluzia vasului hrănitor al MAV-C. Acest tratament în unele cazuri a dat rezultate (ocluzia ACI cu baloane detașabile chiar proximal de MAV sau prin ocluzia ambelor AV în MAV de fosă posterioară). Aceste ocluzii sunt precedate de teste de ocluzie vasculară.

A doua etapă de dezvoltare a tratamentului endovascular al leziunilor vasculare cerebrale este reprezentată de ocluzia selectivă a MAV cerebral. În 1974, Serbinenko [44] a publicat în *Journal of Neurosurgery* metoda de tratament endovascular cu ajutorul baloanelor detașabile. În această perioadă, metoda tratamentului endovascular al leziunilor vasculare cerebrale cu baloane detașabile a devenit metoda standard. În timp, au devenit vizibile principalele dezavantaje ale acestei metode. Astfel, cateterizarea hiperselectivă a vaselor cerebrale este dificilă datorită imposibilității folosirii unei strune. Balonul nu poate să capete forma neregulată pe care o are de obicei sacul anevrismal. În utilizarea baloanelor detașabile pentru ocluzia anevrismelor cerebrale apar complicații foarte des care constau în ruptura anevrismală și recanalizarea acestora (efectul de ciocan de apă). La ora actuală baloanele detașabile se folosesc în ocluzia vasului purtător cu anevrisme gigante și fuziforme.

Hilal și Solomon [45] au introdus spirele de platină în MAV-C cu ajutorul unui împingător (pusher) (push-them-out-the-end). Marele dezavantaj al acestor spire este că ele nu mai pot fi retrase după poziționare.

În 1980, Guido Guglielmi, în timp ce introducea curent electric printr-un electrod într-un anevrism experimental a observat detașarea accidentală a acestuia. Împreună cu Ivan Sepetka, inginer la Target Therapeutics au construit GDC. În martie 1990, la UCLA, după o ocluzie nereușită cu balon detașabil a unei fistule carotido-cavenoase produsă prin ruperea unui anevrism de sinus cavernos s-au folosit pentru prima dată două GDC pe cale venoasă, fapt care a dus la ocluzia definitivă a fistulei. Tot la UCLA, în ianuarie 1991 [46] s-a făcut prima embolizare cu GDC a unui anevrism cerebral, iar în 1995 United States Food and Drug Administration a aprobat folosirea GDC. Până în anul 2000 în lume au fost tratați cu GDC peste 60.000 de pacienți cu anevrisme cerebrale și Malformații Arterio-venoase cerebrale și se consideră că se tratează cu GDC aproximativ 1.100 de pacienți în fiecare lună.

Dezvoltarea în viitor a tratamentului endovascular al MAV cerebrale se va face probabil pe două căi de evoluție. Prima cale ar fi dezvoltarea tehnicilor de imagistică mai ales cele endoluminale (endoscopie, angiografie) cu transmisie în timp real. A doua cale de dezvoltare este găsirea unui agent embolizant ideal [47] care ar trebui să aibă următoarele calități: trebuie să se adapteze formei MAV-C, nu trebuie să afecteze vasul nutritiv, să absoarbă energia transmisă pereților MAV-C prin pulsații și să prevină creșterea ulterioară a MAV-C.

3.4. TRATAMENTUL RADIOCHIRURGICAL

Cu mai bine de 35 ani în urmă, un colectiv de cercetători Suedezi au pus la punct o procedură revoluționară de radio-chirurgie cranio-cerebrală, cunoscută de atunci sub numele de Leksell ® Gamma Knife [48]. Unitatea Gamma Knife ("knife" = "cuțit" în engleză) nu este propriu-zis un cuțit, ci un sistem de mare precizie care folosește 201 raze gamma concentrice pentru a distruge cu precizie maximă numai celulele tumorale cerebrale și malformațiile vasculare situate în profunzimea creierului fără a afecta structurile normale aflate în vecinătatea acestora [49].

Gamma Knife efectuează o procedură chirurgicală fără incizie sau leziune fizică a creierului. Tratamentul este practic lipsit de orice durere și nu necesită anestezie generală, ci doar o minimă sedare pentru confortul bolnavului [50]. Și, deoarece este o procedură neinvazivă, nu produce cicatrici sau alte leziuni desfigurante și nu prezintă risc de infecții sau complicații locale sau generale (pe care le implică orice intervenție chirurgicală) [51].

Rezultatele metodei vorbesc de la sine: până în momentul de față, la nivel mondial, au fost tratați peste 400.000 de pacienți folosind Gamma Knife și nu a fost raportat nici un caz de deces (mortalitate zero !) [52].

Folosind experiența colectivelor ce utilizează dispozitivele Gamma-Knife, radio-chirurgia stereo-tactică a fost extinsă și la aparate de tip LINAC, Cyber-Knife [53] sau acceleratoare de particule (protoni) [54], la care, prin adăugarea capabilităților de stereotaxie, au putut fi extinse indicațiile de tratament la MAV-C considerate până în acest moment inabordabile prin radiochirurgie Gamma-Knife.

Radiochirurgia stereotactică a devenit o tehnică de tratament foarte importantă în managementul MAV-C. Scopul radiochirurgiei este de a iradia vasele de sânge ale MAV-C în vederea provocării obliterării endoluminale progresive și, astfel, să prevină hemoragia. Stadiul final al vindecării leziunii îl constituie involuția completă a nidus-ului și "stingerea" procesului inflamator [55]. În acel moment vasele MAV-C sunt ocluzate iar nidus-ului este mult redus în volum. Folosind radiochirurgia stereotactică doza de radiație administrată țesutului cerebral sănătos adiacent MAV-C poate fi menținută la un nivel minim.

Un mare număr de studii clinice subliniază faptul că radiochirurgia produce rezultate satisfăcătoare în tratamentul curativ al MAV-C cu foarte puține complicații. Radiochirurgia este indicată în primul rând la pacienții cu MAV-C de mici dimensiuni situate profund sau în ariile elocvente. Nidus-ul ce poate fi tratat prin radiochirurgie trebuie să aibă volumul < 10 cc, ceea ce corespunde unui diametru < 3 cm [56]. Criteriile de selecție includ volumul și localizarea MAV-C, vârsta pacientului și riscul relativ la celelalte metode de tratament activ – chirurgical sau endovascular, așa cum sunt ele prezise de încadrarea în scala Spetzler-Martin.

Scopul radiochirurgiei este acela de a oblitera MAV-C, astfel încât să prevină resângerările, să amelioreze comițialitatea precum și celelalte simptome asociate (cefalee, etc.). Rezultatele seriilor de pacienți publicate din 1971 și până în prezent arată că radiochirurgia s-a dovedit a fi o metodă sigură și efectivă de tratament pentru MAV-C [57]. Radiochirurgia conduce la obliterare completă a MAV-C cu eliminarea riscului de hemoragie în aprox. 80% din cazuri într-o perioadă de timp de 2-3 ani, cu o stratificare evidentă în funcție de dimensiunile nidus-ului, cele < 9 cc având cel mai bun răspuns

[58]. Angiografia rămâne investigația standard în certificarea obliterării nidus-ului după iradierea stereotactică.

3.5. ABORD MULTIMODAL, SITUAȚII SPECIALE

MAV-C sunt adeseori abordate prin mai mult de o singură metodă terapeutică [59]. Acest lucru se întâmplă într-un mod preplanificat, așa cum se întâmplă atunci când tratamentul este gândit a începe, de exemplu cu embolizare parțială și apoi micro-chirurgie sau radio-chirurgie pe nidus-ul restant, sau într-o secvență întâmplătoare sau de necesitate, în caz de eșec al unei metode de tratament considerată salutară sau la apariția unei complicații ce pune în pericol viața pacientului (de ex.: hematom voluminos după ruperea unei MAV-C incomplet obliterată după embolizare sau radiochirurgie ce impune intervenția chirurgicală de urgență).

Studiile publicate în literatură despre tratamentul multimodal al MAV-C [60], deși nu puține la număr, prezintă datele amestecat, ținând cont doar de cazurile incluse și nu de modalitatea de includere a acestora, astfel încât semnificația statistică a modalității de includere a pacienților într-o metodă de tratament devine dificil de evaluat. Astfel, nu există reguli specifice de includere a unui pacient într-o metodă de tratament pe baza unor elemente cuantificabile sau care să stabilească supremația abordului multimodal asupra celorlalte metode terapeutice. Această situație este amplificată și de nesfârșita variabilitate a formei, dimensiunilor, localizării și angio-arhitecturii MAV-C care fac efortul de evaluare a riscului comparativ al diverselor metode de tratament să pară adeseori zadarnic.

Tratamentul multimodal ar trebui luat în calcul din primul moment al planului de obliterare a nidus-ului MAV-C [59]. Avantajele fiecărei metode de tratament ar trebui puse în balanță cu riscurile imediate sau tardive de complicații sau resângerări care ar putea să pună în pericol viața pacientului sau status-ul său neurologic, astfel încât nici unui pacient să nu-i fie oferit un tratament parțial sau grevat de riscuri nejustificate. De asemenea, datorită inaccesibilității anumitor metode de tratament în unele zone ale țării, pacienților le este prezentată doar o singură metodă de tratament, expunându-i astfel la riscurile unui abord inadecvat. Deși generalizările sunt în general neconstructive, tratamentul multimodal se dovedește a fi cel mai eficient în cazurile cu leziuni de mari dimensiuni (grade Spetzler-Martin III-V) la care obliterarea completă reprezintă scopul final.

Scopul acestei abordări multimodale este acela de a combina avantajele fiecărei metode în scopul minimizării riscurilor specifice, astfel încât calitatea vieții pacienților cu MAV-C tratați activ să fie cât mai bună.

Anevrismele asociate

Anevrismele asociate apar în cca 10% din cazuri. În cadrul coexistenței acestor două feluri de malformații vasculare intracraniene se descriu patru tipuri de localizare [37]:

- Tipul I: anevrismul este localizat proximal, la nivelul unei artere ipsilaterale MAV-C. Este cea mai frecventă situație. Adeseori anevrismele sunt multiple. Producerea unei hemoragii are sediul anevrismal în 50% din cazuri. Tratarea primordială a MAV-C poate duce la ruperea post-operatorie a anevrismului prin creșterea presiunii de perfuzie în arterele care odinioară alimentau MAV-C. Efectuarea unui examen CT-scan poate preciza cel mai adesea originea hemoragiei.
- Tipul I A: anevrismul este localizat tot proximal, dar pe o arteră controlaterală MAV-C.
- Tipul II: anevrismul este localizat distal, pe o arteră hrănitore superficială a MAV-C.
- Tipul III: anevrismul este situat proximal sau distal, dar pe o arteră hrănitore profundă a MAV-C.
- Tipul IV: anevrismul este situat pe o arteră care nu e în relație cu MAV-C.

Rata de mortalitate în cazul co-existenței celor două feluri de malformații variază între 2 și 10% în diversele serii publicate [61].

Dilatarea anevrismală a venelor de drenaj, supuse unui stress hemodinamic excesiv, nu este excepțională, aceste anevrisme venoase fiind adeseori cauza hemoragiei cerebrale înaintea MAV-C.

Riscuri legate de coexistența sarcinii

Aparent sarcina nu ar favoriza riscul hemoragiei, dacă aceasta nu a preexistat sarcinii. Acest risc nu a depășit 3,5%. La femeile cu sângerări în antecedente acest risc ajunge la 6%, în special la tinere [62]. Dacă prima hemoragie survine în cursul sarcinii, riscul de a se reproduce este de 25%. Apariția unei hemoragii cerebrale dintr-o MAV-C, în cursul sarcinii este - după alți autori - de 20-48%, cu o mortalitate maternă care atinge 28% [63]. Intervenția operatorie pentru MAV-C în cursul sarcinii trebuie decisă în funcție de indicațiile obișnuite de tratament ale acesteia. În general se preferă

practicarea exerezei MAV-C după naștere [64]. Trebuie în orice caz evitate toate circumstanțele care ar favoriza producerea unei hemoragii în cursul travaliului.

Hipertensiunea arterială sau pre-eclampsia pot favoriza producerea hemoragiei [65]. Prezența sarcinii impune luarea măsurilor de apărare a fătului de iradierea produsă de angiografii. Protecția se realizează cu un șorț plumbat aplicat deasupra abdomenului. Substanța de contrast iodată pentru angiografie nu este contraindicată. Nu se cunoaște efectul teratogen al derivaților de Gadolinum în cazul examenului IRM, de aceea nu se recomandă administrarea acestuia.

4. URMĂRIREA PACIENȚILOR CU MAV-C

Dacă ne referim la sănătate drept componentă de bază a unei vieți de calitate este suficient să reamintim definiția dată sănătății de către Organizația Mondială a Sănătății: sănătatea nu reprezintă doar absența bolii sau a infirmității, ci starea de maximă bunăstare fizică, psihică și socială. Calitatea vieții legată de sănătate, presupune tocmai evaluarea aspectelor fizice, emoționale și sociale ale sănătății și bolii.

Ca atare, sănătatea este multidimensională și nu poate fi realizată decât prin efortul plurisectorial al societății, statului, comunităților locale și ale fiecărui individ în parte. Sănătatea nu este un scop în sine, ci o condiție a calității vieții și un mijloc prin care persoanele pot participa la dezvoltarea economică și socială, personală și colectivă.

Monitorizarea pacienților cu MAV-C trebuie să fie efectuată din punct de vedere clinic, biologic și imagistic, pentru aprecierea eficienței metodei de tratament aplicată și pentru diagnosticarea complicațiilor, precum și pentru aprecierea calității vieții.

Pacienții trebuie examinați clinic cu ocazia fiecărui control (la fiecare 6 luni în primii 2 ani și apoi anual, sau la nevoie), iar bilanțul biologic și imagistic efectuat semestrial sau anual, în funcție de ritmicitatea impusă de protocolul de supraveghere. Pacienții cu comițialitate [66] sau deficite neurologice post-hemoragice sau post-procedurale sunt îndrumați în rețeaua teritorială de Neurologie în vederea supravegherii tratamentului recuperator și/sau anticomițial lunar, trimestrial sau semestrial, în funcție de necesitățile fiecărui caz.

Informațiile rezultate în urma recoltării observațiilor clinice, paraclinice și imagistice au fost consemnate într-o bază de date care a fost folosită în prelucrarea statistică a lotului studiat atât din punct de vedere transversal (incidența și prevalența factorilor și evenimentelor studiate), cât și din punct de vedere al semnificației statistice a diverselor asocieri de factori suspecionați a avea importanță prognostică în tratamentul multimodal al pacienților cu Malformații Arterio-Venoase cerebrale.

PARTEA SPECIALĂ

1. OBIECTIVELE STUDIULUI

Scopul acestei lucrări îl constituie dezvoltarea tratamentului multimodal al Malformațiilor Arterio-Venoase Cerebrale ca principală metodă de ameliorare a șanselor de supraviețuire și a calității vieții pacienților cu afecțiuni vasculare cerebrale în condițiile medico-sanitare și socio-economice specifice țării noastre.

Dezvoltarea tratamentului multimodal al MAV-C va contribui la:

- oferirea unei șanse de viață cât mai aproape de normalitate pentru pacienții cu afecțiuni vasculare cerebrale;
- asigurarea unei supraviețuiri de calitate, a unui confort fizic (exprimat printr-o evoluție somatică cât mai apropiată de normal), cât și psihic pentru acești pacienți;
- creșterea șanselor de școlarizare și integrare socială a pacienților pediatrici cu MAV-C.

Principalele obiective ale acestei lucrări sunt:

1. Elaborarea unui protocol de includere a pacientului cu Malformație Arterio-Venoasă Cerebrală într-una dintre cele trei metode de tratament a MAV-C pe baza datelor demografice, clinice, paraclinice și imagistice a pacienților internați în Clinica I de Neurochirurgie a Spitalului Clinic de Urgență "Bagdasar-Arseni" din

București, în condițiile socio-economice specifice țării noastre.

2. Realizarea unei fișe de urmărire și monitorizare a pacienților cu afecțiuni vasculare cerebrale care să furnizeze date suficiente în vederea luării unor decizii terapeutice optime.
3. Crearea și diseminarea la nivel național a unui protocol de urmărire complexă, inclusiv din perspectiva calității vieții, a pacienților cu afecțiuni vasculare cerebrale.

Odată cu introducerea pe scară largă a metodelor imagistice moderne de diagnosticare a Malformațiilor Arterio-Venoase cerebrale, cum ar fi CT-scan cerebral, IRM cerebral sau Angiografia cu substracție digitală prin cateterism a întregului arbore vascular carotidian și vertebral, s-a putut elabora un plan integrat de abordare a acestor leziuni, colaborarea dintre neurochirurg, neuroradiolog, neurolog și neurointensivist având o bază materială de plecare, ducând în acest fel la obținerea unor rezultate optime și mai ales particularizate la fiecare caz în parte, cu beneficii maxime pentru pacient.

Malformațiile vasculare cerebrale reprezintă una dintre cele mai redutabile situații patologice cu care ne întâlnim în practica neurochirurgicală, atât prin implicațiile vitale pe care le presupune cea mai frecventă modalitate de manifestare clinică a acestora, și anume hemoragia cerebrală, cât și prin răsunetul adeseori dramatic asupra calității supraviețuirii pacienților cu malformații vasculare cerebrale, sechelele după ruptura acestora fiind de multe ori grav invalidante. Prevalența de aproximativ 0,14% din populația generală, caracterul congenital al leziunilor, vârsta medie de debut de 25-35 ani și faptul că peste 64% dintre malformațiile arterio-venoase cerebrale sângerează înainte de vârsta de 40 ani, impun această patologie ca pe una deosebit de gravă, efortul medical și chirurgical fiind în mod evident justificat.

Afecțiunile vasculare ale sistemului nervos central au un tratament chirurgical perfect curativ, cu un important potențial de reintegrare familială, precum și de reinsertie socială a pacienților supuși intervenției neurochirurgicale. Scaderea numărului de copii și adulți cu sechele după hemoragii intracerebrale prin efracția unor malformații arteriovenoase și, implicit, a costurilor pentru îngrijirea acestora au, în timp, un impact economic major.

Din Octombrie 2004, odată cu punerea în funcțiune a Centrului de Excelență în Neurochirurgie din cadrul Spitalului Clinic de Urgență "Bagdasar-Arseni" din București, au devenit accesibile și pacienților români metodele de tratament multimodal al MAV-C prin inițierea Programelor Naționale de tratament endovascular prin embolizare cu spirale electro-detașabile, microparticule și cianoacrilati, precum și a iradierilor stereotactice Gamma-Knife (Radiochirurgia Stereotactică Gamma-Knife – GKRS).

2. MATERIAL ȘI METODĂ

2.1. Generalități

Un studiu clinic este conceput pentru a descrie sau interpreta un eveniment care privește sănătatea populației sau pe cea a individului.

Problema este de a defini și de a delimita ceea ce este probabil de ceea ce este improbabil. Aici, statistica intervine pentru a da o valoare precisă probabilității de apariție a evenimentului studiat. A ști că un eveniment este puțin probabil, nu oferă certitudine clinicianului decât atunci când el dispune de valoarea acestei probabilități, de exemplu 1 la 10.000 (valoarea lui p : 0,0001). Atunci când informația este exploatabilă, se știe unde se situează adevărul în raport cu estimarea sa, ceea ce este esențial pentru luarea unei decizii medicale corecte [67].

Modelul lui Cox furnizează o estimare a efectului tratamentului asupra supraviețuirii după ajustarea pentru celelalte variabile independente și permite estimarea hazardului (sau riscului) de deces sau alt eveniment de interes. Am folosit modelul lui Cox pentru aceste variabile din dorința de a obține o apreciere mai precisă a efectelor tratamentului [68].

2.2. Protocol de includere a pacienților cu MAV-C

În perioada 01.11.2004 – 31.12.2007 s-au internat în Clinica I de Neurochirurgie a Spitalului Clinic de Urgență "Bagdasar-Arseni" din București 148 pacienți cu Malformații Arteriovenoase cerebrale, ceea ce corespunde unei medii multianuale de aproximativ 50 cazuri pe an. Toate cazurile au fost investigate sau reinvestigate în Clinică în vederea stabilirii unui

diagnostic pozitiv de bună calitate prin CT cerebral cu substanță de contrast și/sau angio-CT sau IRM cu angio-IRM. Pentru evaluarea angio-structurii și a hemodinamicii nidus-ului, cât și pentru stabilirea oportunității indicației de tratament endovascular prin embolizare a MAV-C, toți pacienții au fost investigați prin angiografie digitală cu substracție (DSA) carotidiană bilaterală și vertebrală (așa-numita "angiografie 4 vase").

Deoarece scopul declarat al studiului este determinarea eficacității și eficienței tratamentului multimodal al MAV-C, am păstrat în lotul de studiu doar pacienții pentru care s-a aplicat cel puțin una dintre metodele de tratament activ consacrate: micro-chirurgical, endovascular sau Gamma-Knife. De asemenea, din motive de prelucrare statistică și de semnificație a rezultatelor diverselor metode de tratament folosite, am exclus din lotul de studiu pacienții cu o perioadă de urmărire mai mică de 6 luni sau care nu s-au prezentat la nici un control semestrial conform programării.

Astfel, au fost stabilite criteriile de includere și de excludere în studiu:

- **criterii de includere:**
 - diagnostic clinic și paraclinic (CT și/sau IRM) de MAV-C;
 - evaluarea angio-structurii și a hemodinamicii nidus-ului prin angiografie digitală cu substracție (DSA) carotidiană bilaterală și vertebrală;
 - internare în perioada 01.11.2004 – 31.12.2007;
- **criterii de excludere:**
 - pacienții la care, indiferent de motive (deces la scurt timp de la admisie, lipsa indicației, etc.), nu a fost aplicată nici una dintre metodele active de tratament: micro-chirurgical, endovascular sau Gamma-Knife;
 - pacienții la care perioada de urmărire post-procedură a fost mai mică de 6 luni;
 - pacienții care nu s-au prezentat niciodată la controlul post-procedural.

2.3. Protocol de urmărire a pacienților cu MAV-C

Pentru monitorizarea acestor pacienți din punct de vedere clinic, biologic și imagistic, pentru aprecierea eficienței metodei de tratament alicată și pentru diagnosticarea complicațiilor, precum și pentru aprecierea calității vieții, am elaborat un ansamblu de parametri de supraveghere a pacientului cu MAV-C (vezi Anexa 1).

Pacienții au fost examinați clinic cu ocazia fiecărui control (la fiecare 6 luni în primii 2 ani și apoi anual, sau la nevoie), iar bilanțul biologic și imagistic a fost efectuat semestrial sau anual, în funcție de ritmicitatea impusă de protocolul de supraveghere. Pacienții cu comițialitate sau deficite neurologice post-hemoragice sau post-procedurale au fost îndrumați, prin intermediul unei Scrisori medicale, în rețeaua teritorială de Neurologie în vederea supravegherii tratamentului recuperator și/sau anticomițial lunar, trimestrial sau semestrial, în funcție de necesitățile fiecărui caz.

Informațiile rezultate în urma recoltării observațiilor clinice, paraclinice și imagistice au fost consemnate într-o bază de date care a fost folosită în prelucrarea statistică a lotului studiat atât din punct de vedere transversal (incidența și prevalența factorilor și evenimentelor studiate), cât și din punct de vedere al semnificației statistice a diverselor asocieri de factori suspecionați a avea importanță prognostică în tratamentul multimodal al pacienților cu Malformații Arterio-Venoase cerebrale.

2.4. Prezentarea lotului de pacienți studiați

În urma aplicării criteriilor de mai sus, rezultă un lot de pacienți în număr de **106** care respectă toate cele șase criterii de includere și excludere. Caracteristicile demografice ale acestui lot sunt prezentate în cele ce urmează.

Lotul studiat cuprinde 106 pacienți, dintre care 52 de pacienți de sex masculin și 54 de sex feminin.

3. REZULTATE ȘI DISCUȚII

3.1. CARACTERISTICILE LOTULUI

Repartiția pe grupe de vârstă și sex a lotului studiat este:

Statistix - Version 9.0 - **Descriptive Statistics - varsta**

N	106
Sum	3013
Lo 95% CI	26.241
Mean	28.425
Up 95% CI	30.608
SD	11.340
Minimum	7.0000
Median	29.000
Maximum	56.000

Din analiza acestor date se constată că incidența maximă a cazurilor cu MAV-C simptomatice diagnosticate în Clinica noastră a fost între 28 și 29 ani (medie de 28,4 ani și mediană de 29 ani), date concordante cu cele din literatură.

Dimensiunile MAV-C la pacienții tratați în Clinica I de Neurochirurgie în perioada studiată au fost următoarele:

Statistix - Version 9.0 - **Descriptive Statistics - dimensiuni**

N	106
Sum	454
Lo 95% CI	3.5533
Mean	4.2830
Up 95% CI	5.0128
SD	3.7891
Minimum	0.0880
Median	3.0000
Maximum	17.700

Se observă că, deși datele de statistică descriptivă indică o incidență maximă a MAV-C cu nidus-uri de dimensiuni medii-mici (medie de 4,3 cc și mediană de 3,0 cc), situație apropiată/concordantă cu datele din literatură, analiza graficului distribuției cazurilor studiate aduce în prim-plan un vârf de incidență a MAC-C cu nidus mai mic de 1cc. Explicația apariției acestui vârf constă în introducerea în perioada luată în studiu a metodelor de tratament minim invaziv (endovascular și îndeosebi Gamma-Knife), astfel încât pacienții cu MAV-C de mici dimensiuni situate în arii elocvente au putut beneficia de tratament activ după octombrie 2004, în timp ce cazurile cu nidus-uri complexe, de mari dimensiuni, considerate inoperabile înainte de octombrie 2004, au rămas în majoritatea lor în continuare fără soluție terapeutică activă, nefiind astfel incluși în acest studiu.

Localizarea MAV-C este extrem de variabilă și supusă în același timp diferitelor sisteme de clasificare anatomo-patologică și fiziologică, situație care nu este de nici un ajutor în cazul în care se încearcă o analiză statistică a influenței localizării nidus-ului asupra prognosticului tratamentului și, respectiv, a istoriei naturale a MAV-C.

Astfel, din considerente de analiză statistică și în urma evaluării retrospective a frecvenței diferitelor localizări ale MAV-C din lotul studiat, am delimitat următoarele situații pe care le-am folosit în conjuncție cu distribuția stânga-dreapta-linie mediană a nidus-urilor:

Statistix - Version 9.0 - **Frequency Distribution of localizare**

Value	Freq	Percent	Freq	Percent	
1	18	17,0	18	17,0	Frontal
2	3	2,8	21	19,8	Fronto-Parietal
3	12	11,3	33	31,1	Parietal
4	5	4,7	38	35,8	Parieto-Occipital
5	19	17,9	57	53,8	Occipital
6	3	2,8	60	56,6	Temporo-Occipital
7	17	16,0	77	72,6	Temporal
8	19	17,9	96	90,6	Nuclei Bazali
9	10	9,4	106	100,0	Sub-tentorial
Total	106	100,0			

Se observă o distribuție destul de neuniformă, cu predominanța cazurilor cu artere nutritive din circulația anterioară (69) în detrimentul celor tributare arborelui vascular vertebro-bazilar (37).

De asemeni, putem consemna o predominanță a emisferului stâng (55 cazuri) asupra

emisferului drept (44 cazuri):

Statistix - Version 9.0 - Frequency Distribution of stg_dr

Value	Freq	Percent	Cumulative Freq	Cumulative Percent
0	7	6,6	7	6,6
1	55	51,9	62	58,5
2	44	41,5	106	100,0
Total	106	100,0		

Studiul retrospectiv al modalităților de debut ale suferinței neurologice sau al simptomatologiei care a dus la internare sau la suspiciunea de Malformație Arterio-venoasă cerebrală cu investigare imagistică suplimentară pentru lotul nostru a consemnat practic aceleași cauze ca în literatura internațională: cele mai multe cazuri cu debut hemoragic, comitalitate sau deficite neurologice, o minoritate de cazuri prezentând alte simptome, cum ar fi cefalee, tulburări de echilibru, etc., sau fiind diagnosticați incidental, în special după traumatisme craniene investigate CT-scan. Astfel, distribuția modalităților de debut la cazurile studiate de noi a fost:

Statistix - Version 9.0 - Frequency Distribution of debut

Value	Freq	Percent	
1	6	5,6	Diagnostic incidental
2	45	42,5	Hemoragie cerebrală/subarahnoidiană
3	14	13,2	Deficite neurologice
4	22	20,8	Comitalitate
5	19	17,9	Alte simptome minore
Total	106	100,0	

3.2. METODE DE TRATAMENT UTILIZATE

Odată stabilit diagnosticul de Malformație Arterio-venoasă cerebrală, protocolul Clinicii stabilește un consult multidisciplinar între medicul curant, în general un medic primar neurochirurg, medicul radiolog intervenționist (medic primar radiolog cu experiență de embolizator) și medicul radio-chirurg (medic primar neurochirurg cu supraspecializare în radiochirurgie stereotactică Gamma-Knife), în urma căruia se stabilește indicația de tratament pentru fiecare caz în parte, având la bază algoritmul decizional prezentat în Capitolul 4.

Procesul de elaborare și apoi de implementare a acestui algoritm decizional a durat aproximativ 1 an, astfel încât primele 27 cazuri tratate incluse în studiu au fost rezultatul consultărilor mai degrabă personale decât al unui protocol aplicat consecvent. În cadrul Primei Conferințe Gamma-Knife organizate în România în octombrie 2005, autorul, împreună cu colectivul redacțional, au prezentat în fața Societății Române de Neurochirurgie un protocol de includere într-o metodă de tratament multimodal a pacienților cu Malformații Arterio-venoase cerebrale, protocol ce a permis susținerea majorității participanților la Conferință [69].

3.2.1. Tratamentul microchirurgical

Recomandarea de tratament chirurgical a fost în general electivă. Ocazional însă, au existat cazuri în care intervenția chirurgicală a avut loc în urgență când prezența unui hematoma intra-cerebral de mari dimensiuni punea în pericol viața pacientului. Au existat în aceste condiții două cazuri de MAV-C superficiale și de mici dimensiuni care au fost excizate în siguranță odată cu hematoma. În celelalte cazuri, unde malformația era complexă sau condiția biologică a pacientului nu permitea o intervenție chirurgicală majoră și de lungă durată, a fost evacuat doar hematoma, permițând astfel pacientului să se recupereze și să poată fi programat pentru o intervenție electivă de exereză a MAV-C. În toate situațiile în care condiția pacientului a permis-o, intervenția chirurgicală a fost atent planificată pe baza tuturor datelor posibil a fi obținute despre angio-arhitectura MAV-C (CT și/sau IRM și obligatoriu DSA) și despre starea biologică a pacientului.

MAV-C au fost excizate folosind tehnicile micro-chirurgicale standard, folosind întotdeauna microscopul operator și, atunci când proximitatea ariilor elocvente o impunea, neuronavigația. Arterele nutritive au fost identificate și coagulate în primă fază a operației, uneori asigurate cu clipuri vasculare de tip Yaşargil, urmate de excizia nidus-ului și, ca ultim gest

chirurgical, rezecția venei de drenaj [70]. Venele trebuie să fie prezervate până la sfârșitul intervenției micro-chirurgicale pentru a preveni edemul ireductibil generat de întreruperea întoarcerii venoase la nivelul MAV-C și care poate compromite nu numai operația, dar și șansele de supraviețuire ale pacientului [71].

Scopul tuturor intervențiilor chirurgicale electivă a fost acela de a elimina în totalitate nidus-ul malformației. Post-operator, în toate cazurile în care starea biologică a pacientului a permis-o, a fost efectuată o angiografie de control. În cazul decelării unui fragment rezidual de nidus, cazul a fost reevaluat și dacă acesta s-a dovedit a fi ușor abordabil chirurgical, a fost excizat într-un al doilea timp operator. În cazurile în care restul nidal era situat profund sau adiacent ariilor elocvente, pacienții au fost referiți Centrului Gamma-Knife în vederea iradierii stereotactice a porțiunii restante a MAV-C.

Riscurile intervenției chirurgicale pot fi evaluate destul de corect folosind scala Spetzler-Martin [26]. Pentru pacienții cu grad I rezultatele favorabile pot fi obținute, în mâini experimentate, și până la 100%. Pentru cele de grad II sunt de așteptat rezultate foarte bune (GOS=5) până la 95% dintre pacienții operați, performanțele prăbușindu-se rapid de la 68,2% pentru cele de grad III până la 14,3% la cele de grad V cu o mortalitate procedurală de 4,8% la aceste din ultimă cazuri [72, 73].

Deși scala Spetzler-Martin a fost elaborată pentru predicția rezultatelor operatorii, ea a fost folosită cu succes și la evaluarea șanselor de succes ale tratamentului multimodal [74] al MAV-C: rezecție chirurgicală, embolizare, radiochirurgie sau orice combinație a acestora [75]. Această scală nu ține cont însă de anumite elemente de risc deosebit de importante, cum ar fi anevrismele asociate sau dilatațiile anevrismale ale venelor de drenaj, care pot influența semnificativ calitatea vieții datorită riscului crescut de hemoragie [75].

În concluzie, chirurgia MAV-C este de cele mai multe ori o metodă sigură și eficientă de a îndepărta radical și imediat riscul de resângere, iar în mâini experimentate sau precedată de embolizare parțială, poate conduce la succes chirurgical fără complicații sau deficite suplimentare induse de procedură. Urmărirea post-operatorie are un rol major în prevenirea apariției complicațiilor ne-legate de procedura însăși, împiedicând astfel compromiterea prognosticului favorabil al intervenției. Dacă micro-chirurgia este folosită corect la MAV-C de grad Spetzler-Martin I și II, succesul este de așteptat la peste 95% din pacienți cu riscuri procedurale minime. La cele de grad III, asocierea cu embolizarea preoperatorie poate asigura un prognostic aproape la fel de bun, păstrând nivelul riscurilor procedurale la un nivel în continuare acceptabil (<4%). Pentru MAV-C de grad Spetzler-Martin IV-V, intervenția chirurgicală singură este aproape întotdeauna insuficientă sau grevată de riscuri vitale și neurologice majore, astfel încât abordarea multimodală reprezintă singura soluție viabilă [76].

3.2.2. Embolizarea endovasculară

Embolizarea își propune să ocluzeze vasele aferente unei MAV, prin injectarea fie de particule, fie de cleiuri acrilice. Embolizarea izolată, nu poate să fie curativă decât în MAV de talie mică sau mijlocie alimentate de puțini pediculi arteriali (peste 50% din MAV de până la 4 cm diametru sunt alimentate de unul sau doi pediculi) [77].

Embolizarea curativă constă în ocluzia completă anatomică a unei MAV. În embolizarea curativă se folosesc agenți nerezorbabili permanenți. Embolizarea curativă permanentă trebuie confirmată prin angiografie după 6 luni (cel mai bine timp de 2 ani).

În general, o embolizare totală a unei MAV se constată angiografic prin lipsa vizualizării unui reziduu opacifiat [78]. Când nu se constată staza la nivelul aferentelor arteriale ale nidusului recanalizarea tardivă este foarte rară. Embolizarea totală a MAV a fost constatată într-un procent cuprins între 10 și 20%. Întrebarea cea mai importantă care se pune referitor la embolizarea permanentă este cea referitoare la durata acesteia. Cele mai multe studii sunt efectuate numai pe o perioadă de 2 ani. În MAV care includ caile optice, tratamentul endovascular este prima etapă. Dacă embolizarea este incompletă, se continuă tratamentul prin radiochirurgie și neurochirurgie.

Embolizarea preoperatorie este folosită în MAV mari sau în MAV cu debit sanguin foarte mare [79]. Are ca scop să oprească sau să scadă sângerarea, să scurteze timpii operatorii și să minimizeze schimbările hemodinamice care pot apărea după intervenția operatorie (să oprească apariția fenomenului NPPB) [80]. Pentru embolizarea preoperatorie s-a propus folosirea a numeroși agenți embolizanti: sfere de silicon, un amestec de collagen și alcool și Ivalon [22].

Dacă embolizarea se asociază cu radiochirurgia, este necesar să se folosească agenți

nerezorabili [81]. În MAV foarte mari, când embolizarea este incompletă, trebuie făcute toate eforturile ca să nu se lase zone incomplet ocluzate.

În aceste cazuri trebuie lăsate arii compacte din nidus, fiecare dintre acestea să nu depășească 20x30x40mm. Dacă sunt lăsate mai multe astfel de zone, fiecare dintre acestea este considerată ca o malformație de sine statatoare [82].

La pacienții la care este planificat să se execute radioterapie dar care au o componentă durabilă a MAV, este bine să se facă mai întâi embolizarea aferentelor durabile deoarece reprezintă o sursă de dificultate în manipularea razelor gamma.

Embolizarea în etape "staging embolization" este folosită mai ales în MAV mari având avantajul preîntâmpinării complicațiilor tehnice și hemodinamice aparute după embolizare [83]. De asemenea se folosește atunci când apar deficite neurologice sau alte complicații, precum și la pacienții foarte tineri cu o stare cardiovasculară instabilă.

În concluzie, cu excepția MAV alimentate de unul sau doi pediculi arteriali embolizarea izolată este foarte rar curativă și trebuie asociată cu celelalte metode de tratament [80].

3.2.3. Radiochirurgia stereotactică Gamma-Knife

Radiochirurgia, un termen introdus de neurochirurgul suedez Lars Leksell în 1951 [48], se referă la distrugerea unei ținte precise din creier folosind administrarea într-o singură doză a unei mari cantități de energie radiantă, fără a deschide cutia craniană. Ulterior, definiția a fost modificată în sensul de a schimba termenul de "distrugere" în "obținerea efectului biologic dorit", deoarece paleta indicațiilor s-a diversificat extrem de mult în timp, cazurile tratate pentru afecțiuni funcționale reprezentând în prezent doar o minoritate [51]. Datorită limitelor tehnologice ale anilor de început, s-a ajuns la concluzia că ciclotronul (ca sursă de particule grele accelerate) și acceleratorii liniari (ca sursă de fotoni cu energie înaltă) erau la acel moment surse prea greoaie și costisitoare (ciclotronul) sau imprecise (acceleratorul liniar) pentru a putea fi folosiți în radiochirurgie. Astfel, Prof. Dr. Lars Leksell împreună cu fizicianul Dr. Borje Larsson au construit primul Gamma-Knife drept un instrument neurochirurgical dedicat administrării focalizate a unui mănunchi de radiații gamma cu scop radiochirurgical [84].

Unitatea Gamma-Knife ("knife" = "cuțit" în engleză) nu este propriu-zis un cuțit, ci un sistem de mare precizie care folosește mai multe raze gamma concentrice pentru a distruge cu precizie maximă numai celulele tumorale cerebrale și malformațiile vasculare situate în profunzimea creierului fără a afecta semnificativ structurile normale aflate în vecinătatea acestora [49].

Gamma-Knife efectuează o procedură chirurgicală fără incizie sau leziune fizică a creierului. Tratamentul este practic lipsit de orice durere și nu necesită anestezie generală, ci doar o minimă sedare pentru confortul bolnavului. Și, deoarece este o procedură neinvazivă, nu produce cicatrici sau alte leziuni desfigurante și nu prezintă risc de infecții sau complicații locale sau generale (pe care le implică orice intervenție chirurgicală uzuală) [50].

Radiochirurgia a fost utilizată pentru prima dată în tratamentul malformațiilor arterio-venoase cerebrale inabordabile chirurgical în 1971 de către Ladislau Steiner, care a folosit un aparat Leksell Gamma-Knife ca instrument de administrare stereotactică a radiației [85]. Efectul terapeutic al radiochirurgiei constă în ocluzarea lent progresivă a malformației. Acest mecanism este asigurat de proliferarea indusă de radiație a celulelor din peretele vaselor malformative, ceea ce conduce la îngustarea progresivă a lumenului vascular cu o încetinire accentuată a fluxului sangvin prin malformație, în ultimă instanță producându-se tromboza vaselor ce compun malformația arterio-venoasă cerebrală. După o singură procedură radiochirurgicală Gamma-Knife, procesul de obliterare a malformației poate dura de la 6 luni până la 3 ani, cu o rată de obliterare completă la 2 ani cuprinsă între 70% și 91% [86] cu o medie de 78,4% [87]. Morbiditatea asociată este cuprinsă, respectiv, între 0% și 3,8% (medie de 3,6%) [88]. Nu au fost descrise cazuri de mortalitate procedurală Gamma-Knife. Deoarece malformația nu este îndepărtată, efectul obliterant nu este instantaneu, riscul de hemoragie sau complicații tardive, deși scăzut, rămâne prezent până la trombozarea vaselor malformative. Riscul de resângere a unei malformații arterio-venoase tratate Gamma-Knife în perioada de latență până la obliterare este de aproximativ 4,3% [89], nivel de risc anual perfect similar cu cel al evoluției naturale a malformației netratate. Acest risc scade dramatic după primele 6-12 luni de la tratamentul Gamma-Knife, fiind complet eliminat în medie după 17 luni [90].

Nu există un consens în comunitatea neurochirurgicală internațională asupra criteriilor ce pot decide indicația optimă de tratament microchirurgical sau radiochirurgical al malformațiilor

arterio-venoase cerebrale: dimensiuni, localizare sau tipul de debut (hemoragic sau prin comițialitate). Studiile din literatură arată că, deși inițial se considera că radiochirurgia Gamma-Knife nu poate fi utilizată în condiții de siguranță asupra leziunilor cu diametre peste 3 cm (risc semnificativ crescut de efecte adverse ale radiației), 22-36% din malformațiile arterio-venoase cerebrale tratate prin radiochirurgie stereotactică Gamma-Knife au diametre medii mai mari de 30 mm [91].

Există de asemenea o largă dezbateră internațională asupra utilizării excesive a radiochirurgiei Gamma-Knife în tratamentul malformațiilor vasculare cu diametre mai mici de 3 cm (sub 10 cm³ în volum), indiferent de localizarea acestora studiile mai-sus menționate relevând imposibilitatea comparării corecte a rezultatelor tratamentului microchirurgical și respectiv radiochirurgical al acestor leziuni în ultimele două decade, datorită distribuției extrem de inegale a cazurilor cu localizări profunde, ce au fost tratate preponderent prin radiochirurgie Gamma-Knife [92]. Astfel, chiar dacă situația este inacceptabilă pentru unii neurochirurghi, ultimele decade au consfințit rolul de metodă de tratament de elecție al radiochirurgiei Gamma-Knife asupra malformațiilor arterio-venoase cerebrale cu diametre mai mici de 3 cm și situate profund [93] sau în arii elocvente, datorită ratei mult mai mici de morbiditate rezultate în comparație cu centrele de excelență în neurochirurgie [94].

Literatura ultimilor ani a început să contureze din ce în ce mai bine rolul radiochirurgie stereotactice Gamma-Knife în tratamentul malformațiilor arterio-venoase de mari dimensiuni care nu pot fi abordate microchirurgical. Pan și colab. [95] au raportat o rată de obliterare de 77% la 40 de luni pentru malformații de 10-15 cm³ și 56% la 50 de luni pentru malformațiile de peste 15 cm³ în volum, ceea ce reprezintă o reală speranță pentru pacienții care nu pot beneficia de tratamentul microchirurgical sau de embolizarea endovasculară.

În concluzie, comunitatea neurochirurgicală este într-o continuă căutare de tratamente noi mai sigure, mai puțin invazive și mai eficiente, pentru a îmbunătăți durata de supraviețuire a pacienților, cu o calitate superioară a vieții prin reducerea mortalității și morbidității postoperatorii, reducerea perioadelor de spitalizare și grăbirea reinserției familiale și socio-economice, cu reluarea cât mai precoce a activității și a stilului de viață preoperator, și toate acestea cu scăderea costurilor de spitalizare, sociale și personale ale pacienților și familiilor acestora [96].

Deși intervenția microchirurgicală asigură o eliminare imediată a riscului de hemoragie prin îndepărtarea MAV-C, este adeseori însoțită de riscuri anestezico-chirurgicale importante, uneori vitale, și de morbidități induse de actul chirurgical ce pot afecta dramatic nivelul calității supraviețuirii, chiar în cazul unei intervenții chirurgicale de succes. Adeseori actul chirurgical este în esență paleativ, având efect parțial sau temporar, recurența afecțiunii fiind în anumite situații regula (gradele Spetzler-Martin IV-V) [97].

Radiochirurgia s-a impus rapid ca o metodă de tratament sigură și eficientă, fără mortalitate procedurală și rate de succes perfect comparabile cu ale microchirurgiei la pacienții cu indicație, fiind, singură sau în conjuncție cu microchirurgia, o alternativă viabilă de tratament pentru numeroși pacienți selectați. Articole recente s-au ocupat și de aspectele economice ale diverselor metode de tratament ale pacienților neurochirurgicali, demonstrând și din acest punct de vedere superioritatea radiochirurgiei Gamma-Knife acolo unde a fost folosită [98].

Recunoscut ca un important instrument neurochirurgical, dispozitivul pentru radiochirurgie stereotactică Gamma-Knife și-a definit și dezvoltat permanent de-a lungul ultimilor ani rolul de metodă terapeutică neurochirurgicală asociată sau alternativă a microchirurgiei. În ultimii ani au fost publicate studii asupra unor loturi numeroase de pacienți tratați prin radiochirurgie Gamma-Knife, precum și rezultatele trial-urilor prospective RTOG, care au facilitat standardizarea procedurii, într-o asemenea măsură încât în anumite țări Europene aceasta a obținut standardul de calitate ISO 9001.

3.3. URMĂRIREA PACIENȚILOR INCLUȘI ÎN STUDIU

Așa cum prezentăm la debutul acestui capitol, durata minimă de supraveghere post-procedurală acceptată pentru includerea unui caz în studiu este de 6 luni, cu un maxim de 36 de luni, o medie a duratei de supraveghere de 18,6 luni și o mediană de 18 luni.

Pe întreaga perioadă luată în studiu, nici un pacient care a îndeplinit toate criteriile de includere și de excludere nu a decedat. De asemenea, toți pacienții incluși în studiu au prezentat imediat post-procedural o ameliorare semnificativă a simptomatologiei ce a determinat internarea.

Cu toate acestea, ținând cont de caracterul complex al majorității Malformațiilor arterio-venoase cerebrale, a efectelor în timp ale tratamentului multimodal stadiat (embolizarea nu

poate fi efectuată imediat postoperator, iradierea Gamma-Knife dacă nu este făcută concomitent cu embolizarea trebuie să fie amânată cu minim 3-4 săptămâni, iar intervalul dintre două iradieri succesive Gamma-Knife pentru MAV-C mari nu poate fi mai mic de 6 luni, etc.), precum și al riscurilor de repermeabilizare în timp a MAV-C operate sau embolizate sau de glioză reactivă cu comițialitate secundară post-operatorie, evenimentele nedorite care afectează negativ evoluția pacienților cu acest gen de patologie nu sunt rare, iar supraviețuirea de lungă durată a pacienților cu malformații vasculare cerebrale predispune la efecte cumulative în timp a acestor evenimente.

Este absolut necesar însă a diferenția din start evenimentele cu impact negativ asupra evoluției pacientului datorate evoluției naturale a Malformației embolizate parțial sau în perioada de latență dintre iradierea stereotactică Gamma-Knife și ocluzia nidus-ului (hemoragii, accidente vasculare cerebrale ischemice, etc.) și cele datorate intervenției terapeutice aplicate (glioză reactivă cu comițialitate cu debut tardiv post-operator, accidente vasculare ischemice sau hemoragice post-embolizare, radio-necroză sau edem cerebral malign post iradiere stereotactică Gamma-Knife).

Astfel, la pacienții incluși în studiu, pe perioada de supraveghere, am contorizat 15 evenimente nefavorabile (în principal decompensarea status-ului neurologic cu accentuarea/reapariția crizelor epileptice care au necesitat investigații și reajustarea tratamentului anticomital la 11 pacienți, dar și 2 hemoragii și 2 accidente vasculare cerebrale ischemice).

La pacienții care au fost tratați prin cel puțin una dintre metodele terapeutice active pe perioada studiului, în perioada de supraveghere, am înregistrat 6 complicații cu probabilitate mare de consecință a tratamentului aplicat: 2 accidente vasculare cerebrale ischemice (2 MAV-C de nucleii bazali iradiate Gamma-Knife cu AVC ischemic în teritoriul ACM corespunzătoare la 7-11 luni de la iradiere), 2 hemoragii intra-nidale (1 MAV-C embolizat și 1 MAV-C iradiat Gamma-Knife la 13 luni post-iradiere care a prezentat crize comițiale subintrante și cu ocluzie totală certificată angiografic la 18 luni), 1 edem cerebral malign (1 MAV-C de nucleii bazali iradiat Gamma-Knife, cu edem perilezional cu volum de 16x față de volumul nidus-ului la 7 luni post iradiere, probabil prin tromboza prematură a venei de drenaj, cu evoluție favorabilă sub tratament cu corticosteroizi) și 1 caz cu leziuni de radionecroză la 18 luni post iradiere Gamma-Knife (MAV Parietal de mari dimensiuni, cu deficit motor major de hemicorp contra-lateral, remis sub tratament depletiv cerebral, corticosteroizi și anticoagulant).

Rata apariției acestor complicații a fost de 5,7% pe o perioadă de 3 ani, deci cu o medie 1,9%/an, ceea ce înseamnă că riscul apariției complicațiilor tardive ale diverselor metode de tratament activ incluse în studiul nostru este inferior riscului complicațiilor apărute în urma evoluției naturale a bolii, evaluat la 3-4%/an.

3.4. CORELAȚII STATISTICE

Modelul lui Cox (regresia hazardului proporțional) [99] furnizează o estimare corectă a efectului tratamentului asupra supraviețuirii după ajustarea pentru celelalte variabile independente și permite estimarea hazardului (sau riscului) de deces sau alt eveniment de interes. Folosind această metodă de analiză statistică a rezultatelor pentru a defini elementele cu influență semnificativă asupra șanselor de supraviețuire fără complicații, ținând cont de faptul că pe perioada derulării studiului nu au fost consemnate decese la pacienții din lotul nostru, am analizat (utilizând software-ul STATISTIX - Version 9.0) semnificația influenței asupra apariției complicațiilor la pacienții tratați pentru Malformații Arterio-venoase cerebrale în Clinica I de Neurochirurgie a Spitalului Clinic "Bagdasar-Arseni" a următoarelor variabile:

- modalitatea de tratament aplicată: uni-modal sau multi-modal;
- sexul pacienților;
- vârsta pacienților;
- dimensiunile nidus-ului MAV-C la momentul tratamentului (în cc);
- localizarea MAV-C (atât lobară, cât și emisferică).

Deoarece lotul studiat cuprinde un număr relativ redus de pacienți (106 cazuri), am fixat procentul de încredere la 95%, ceea ce conduce la o valoare cu semnificație statistică a lui **p<0,05**.

Punctul de inflexiune al curbei ratei apariției complicațiilor în decursul supravegherii pacienților cu MAV-C (dublarea riscului de apariție a complicațiilor) este în intervalul 22-24 luni de la diagnostic, constatare aflată în concordanță cu datele din literatură care subliniază că riscul maxim de resângere (aproximativ 25%) este în primii doi ani de la sângere (24% la doi ani

în seria noastră), în intervalul următor curba aplatizându-se, deci riscul de resângere revenind progresiv la rata obișnuită de 3-4%/an.

Studiul riscului relativ de apariție a complicațiilor în funcție de dimensiunile Malformației Arterio-venoase cerebrale arată o distribuție extrem de neuniformă a acestuia, cu două vârfuri, cel din intervalul 9-11cc fiind în mod evident superior tuturor celorlalte dimensiuni întâlnite la pacienții studiați. Din analiza statistică reiese că dimensiunea MAV-C a reprezentat un factor de risc semnificativ asupra evoluției naturale a pacienților studiați, valoarea **p** fiind de **0,0088**, situație întâlnită și în literatura de specialitate, majoritatea studiilor statistice subliniind influența dimensiunilor nidus-ului asupra prognosticului (element inclus și în scala prognostică Spetzler-Martin).

Localizarea este în general considerată a avea influență asupra prognosticului evoluției pacienților cu MAV-C, fiind evidente dezastrele neurologice pe care le poate produce o hemoragie în nucleii bazali sau în aria motorie. După efectuarea unei analize unifactoriale a semnificației statistice a localizării MAV-C constatăm că valoarea **p** este de **0,0243**, deci localizarea malformației într-un anumit lob al creierului are importanță prognostică asupra evoluției naturale a bolii, chiar dacă distribuția emisferică (stânga-dreapta) nu a influențat semnificativ prognosticul.

Valoarea predictivă a modalității de tratament aplicată este nesemnificativă, **p=0,6536**, ceea ce duce la concluzia că, indiferent de metoda folosită, atât timp cât ea este eficientă și corect aleasă, prognosticul evoluției naturale a bolii este același.

Având în vedere că, în ciuda caracterului minim invaziv al metodelor moderne de tratament și a evoluției imediat postoperatorii favorabile a tuturor pacienților incluși în studiul de față, orice intervenție micro-chirurgicală, endovasculară sau Gamma-Knife este totuși grevată de anumite riscuri procedurale, precum și cu anumite complicații tardive consecutive operației, am studiat efectele negative asupra prognosticului global al calității supraviețuirii pacienților tratați pentru Malformații Arterio-venoase cerebrale în Clinica I de Neurochirurgie a Spitalului Clinic de Urgență "Bagdasar-Arseni".

Pentru a putea evalua corect atât rezultatele diverselor metode de tratament folosite, cât și a potențialilor factori de risc care ar greva negativ evoluția post-procedurală a pacienților incluși în studiul nostru, am aplicat modelul lui Cox (regresia hazardului proporțional) [99] asupra acelorși variabile stabilite la începutul studiului.

Aspectul grafic al distribuției riscului de apariție a complicațiilor post-tratament în funcție de dimensiunile MAV-C evidențiază un vârf impresionant în dreptul valorii de 11cc, situație concordantă cu datele din literatură (9-12cc).

Aplicând modelul lui Cox asupra distribuției complicațiilor imputabile diverselor metode de tratament folosite la populația de pacienți studiată, am observat o legătură importantă între acestea, asocierea apariției complicațiilor și dimensiunile mari ale MAV-C fiind semnificativă statistic: **p=0,0103**.

Prin efectuarea unei analize unifactoriale a semnificației statistice a localizării lobare a MAV-C constatăm că valoarea **p** este de **0,0398**. Și în cazul pacienților cu complicații post-procedurale distribuția dreapta/stânga a MAV-C nu prezintă valoare statistică, dar localizarea malformației într-un anumit lob al creierului are importanță prognostică majoră. Distribuția este cu atât mai surprinzătoare cu cât lobul Parietal nu reprezintă o locație predilectă a MAV-C în lotul nostru (12 cazuri reprezentând 11,3% din total). Această constatare, inițial empirică, apoi dovedită statistic drept semnificativă, poate fi explicată prin bine-cunoscuta pauci-vascularizare a celor două regiuni (nuclei bazali și lob parietal), a importanței neurologice deosebite a nucleilor bazali ca "stație de trecere" a fibrelor nervoase lungi atât descendente, cât și ascendente, și a fragilității venoase recunoscute de către toți neurochirurgii a lobului parietal.

La fel ca în cazul studiului analitic al importanței variantei de tratament folosită asupra calității evoluției naturale a MAV-C, valoarea predictivă a modalității de tratament aplicată este nesemnificativă, **p=0,5526**, ceea ce întărește concluzia că, indiferent de metoda folosită, atât timp cât ea este eficientă și corect aleasă, prognosticul și calitatea evoluției post-procedurale sunt similare.

3.5. CALITATEA VIEȚII

Calitatea vieții depinde de satisfacerea armonioasă și simultană a tuturor necesităților umane: sănătate, condiții de viață civilizate, securitate economică și socială, timp liber, cultură, educație, relații interpersonale suportive și pozitive, o societate democratică și morală [100].

O bună calitate a vieții depinde de un ansamblu de factori: un mediu nepoluat favorabil vieții sănătoase a omului, un nivel de viață ridicat, ceea ce presupune satisfacerea completă a nevoilor de alimentație calitativ bună, incluzând toate principiile alimentare capabile să asigure o viață sănătoasă, un mod de viață modern, adecvat și în acord cu noile transformări tehnologice, economice, sociale ale vieții, un stil de viață corespunzător autorealizării creative a persoanei umane [101].

Dacă ne referim la sănătate drept componentă de bază a unei vieți de calitate este suficient să reamintim definiția dată sănătății de către Organizația Mondială a Sănătății: sănătatea nu reprezintă doar absența bolii sau a infirmității, ci starea de maximă bunăstare fizică, psihică și socială [102]. Calitatea vieții legată de sănătate, presupune tocmai evaluarea aspectelor fizice, emoționale și sociale ale sănătății și bolii [103].

Ca atare, sănătatea este multidimensională și nu poate fi realizată decât prin efortul plurisectorial al societății, statului, comunităților locale și ale fiecărui individ în parte. Sănătatea nu este un scop în sine, ci o condiție a calității vieții și un mijloc prin care persoanele pot participa la dezvoltarea economică și socială, personală și colectivă.

Pornind de la aceste principii și folosind ca bază de lucru WHOQOL-100 [104], am imaginat un Chestionar asupra Calității Vieții pacienților pediatrici cu Malformații arterio-venoase cerebrale cu o structură similară WHOQOL-BREF (dezvoltat de WHOQOL Group, Orley & Kuyken, 1994; Szabo, 1996) [105-107], pentru a putea folosi definițiile privitoare la calitatea vieții și instrucțiunile de administrare și elaborare a scorurilor acceptate de Organizația Mondială a Sănătății (Division of Mental Health, WHO, Geneva, 1995) [108, 109].

Chestionarele sunt adresate atât pacienților, cât și părinților (apartinătorilor) și au aceleași întrebări, grupate în conformitate cu structura WHOQOL-BREF. Aceste chestionare au fost particularizate pentru pacienții școlari mici, la care completarea răspunsurilor (cu număr redus de opțiuni la trei) s-a efectuat de către medicul investigator în prezența unuia dintre părinți. Instrucțiunile de completare au fost distribuite și explicate pacienților și părinților/apartinătorilor, 29 pacienți și 21 părinți (sau appartenători) acceptând să coopereze cu medicul investigator în vederea studierii comparative a calității vieții pacienților pediatrici cu Malformații arterio-venoase cerebrale.

Răspunsurile brute au fost supuse procesului de ierarhizare a semnificației lor în obținerea scorurilor acceptate de O.M.S. folosind documentația oferită de "WHOQOL-BREF Administration, Scoring and Generic Version of the Assessment".

Rezultatele scorurilor au fost prelucrate folosind software-ul «Statistix - Version 9.0» în vederea obținerii datelor semnificative din punct de vedere statistic referitor la diferențele întâlnite în evoluția gradului de satisfacție al părinților și al calității vieții pacienților cu Malformații arterio-venoase cerebrale în funcție de metoda de tratament activă aplicată: micro-chirurgie, embolizare sau radio-chirurgie Gamma-Knife.

Din studiul calității vieții bolnavilor iradiați Gamma-Knife rezultă argumente serioase care atestă că radiochirurgia are o serie de avantaje față de celelalte metode utilizate.

Continuarea sau reluarea activității școlare traduce în fapt o recuperare medicală de calitate pentru pacientul pediatric cu Malformație arterio-venoasă cerebrală. Pentru lotul nostru, reluarea activității școlare normale a fost întâlnită la 61,7% din cazuri pentru cazurile operate și de 85,5% pentru cei iradiați Gamma-Knife. Procentul total de pacienți cuprinși într-o formă de învățământ (normală sau pentru copii cu nevoi speciale) a fost de 70,8% în cazul pacienților operați și de 91,8% pentru pacienții tratați prin radiochirurgie stereotactică Gamma-Knife.

Din analiza statistică a lotului de pacienți tratați în centrul nostru, folosind testul χ^2 , se observă o legătură extrem de semnificativă (**p=0,0029**) între tipul de școlarizare (1 = școlarizare normală; 2 = fără școlarizare; 3 = școlarizare parțială; 4 = nu este cazul) și tipul tratamentului utilizat (GKRS=0: micro-chirurgie; GKRS=1: Radio-chirurgie stereotactică Gamma-Knife). Această situație poate fi ușor explicată prin faptul că, de la introducerea în armamentariumul terapeutic al Clinicii noastre a aparatului Leksell Gamma-Knife în octombrie 2004, practic doar pacienții pediatrici a căror viață era pusă în pericol de hemoragia cerebrală sau de hidrocefalia internă secundară acută au avut ca indicație primară intervenția micro-chirurgicală, toți ceilalți fiind tratați ca metodă de elecție prin radio-chirurgie stereotactică. Astfel, selecția inevitabilă a cazurilor foarte grave în cohorta pacienților operați a grevat negativ evoluția școlară a acestor pacienți, atât datorită deficitelor neurologice inevitabile și a comorbidității frecvent asociate, cât și datorită deselor disfuncționalități ale drenajului ventriculo-peritoneal montat pentru tratamentul Hidrocefaliei interne secundare, situație comună la pacienții cu antecedente de hemoragie subarahnoidiană.

4. PROTOCOL DE TRATAMENT MULTIMODAL al MAV-C

În urma analizei statistice a lotului de pacienți cu Malformații arterio-venoase cerebrale internați și tratați în Clinica I de Neurochirurgie a Spitalului Clinic "Bagdasar-Arseni" rezultă necesitatea realizării, implementării și aplicării unui **Protocol de includere a pacientului cu Malformație Arterio-Venoasă Cerebrală** într-una dintre cele trei metode de tratament: micro-chirurgical, endovascular și/sau radio-chirurgical Gamma-Knife [69].

PROTOCOL

Condiții Clinice ce recomandă un pacient a fi supus algoritmului de includere:

1. Vârsta pacientului (> 2 ani);
2. Starea biologică a pacientului (Scor Karnofski ≥ 60);
3. Sângerare în antecedente;
4. Alte tratamente active în antecedente;
5. Volumul MAV-C;
6. Localizarea MAV-C;
7. Simptomatologia la momentul evaluării pacientului.

Condiții Paraclinice necesare pentru ca un pacient să fie supus algoritmului:

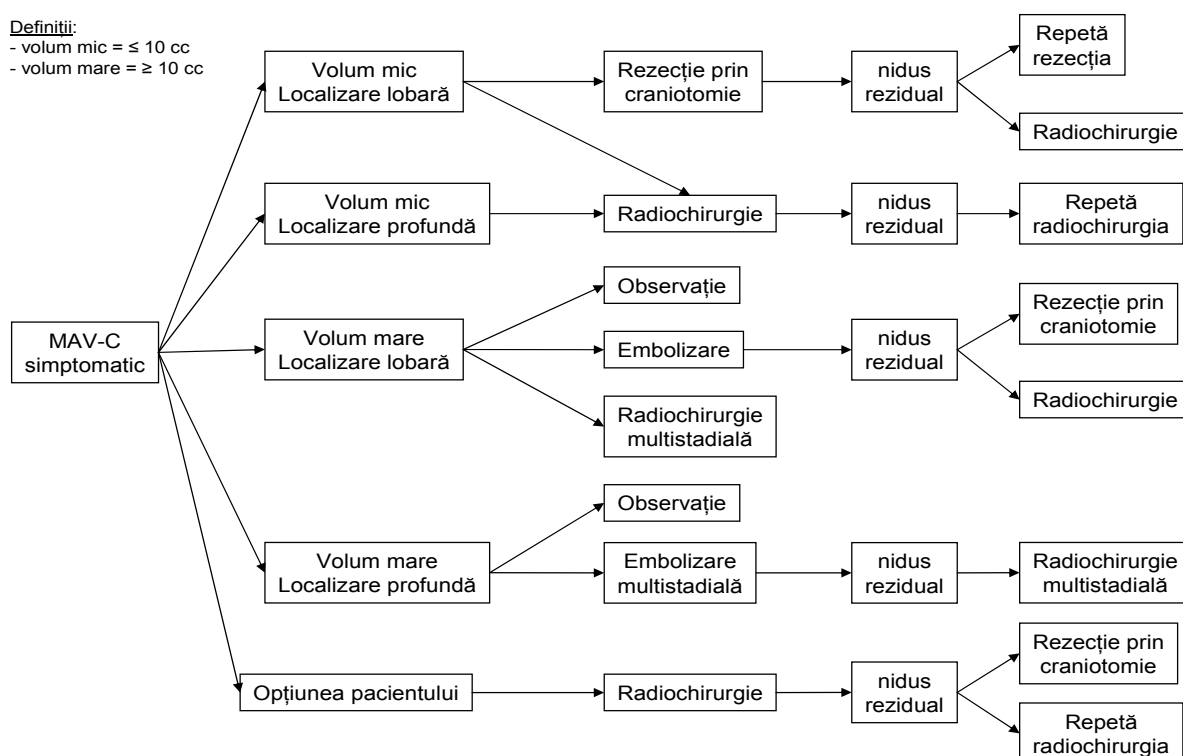
1. Diagnostic pozitiv printr-o metodă imagistică anatomică (CT sau IRM);
2. Angiografie cu substrație digitală pentru determinarea angio-arhitecturii nidus-ului și a caracteristicilor hemodinamice ale MAV-C;
3. Alte investigații paraclinice specifice în caz de complicații sau comorbidități (presiune intracraniană în caz de hidrocefalie internă, EEG computerizat în caz de comițialitate, analize ale sângelui în caz de tulburări ale crazei sangvine, etc.).

Metode de management a MAV-C consacrate:

1. Observație clinică și paraclinică cu tratament suportiv al condiției medicale;
2. Excizie micro-chirurgicală prin craniotomie;
3. Embolizare endovasculară cu spirale electro-detașabile sau micro-particule;
4. Radio-chirurgie stereotactică (Gamma-Knife, LINAC, acceleratoare de protoni).

Protocol de Management al Pacienților cu Malformații arterio-venoase cerebrale

Definiții:
- volum mic = ≤ 10 cc
- volum mare = ≥ 10 cc



CONCLUZII

Malformațiile vasculare cerebrale reprezintă una dintre cele mai redutabile situații patologice cu care ne întâlnim în practica neurochirurgicală, atât prin implicațiile vitale pe care le presupune cea mai frecventă modalitate de manifestare clinică a acestora, și anume hemoragia cerebrală, cât și prin răsunetul adeseori dramatic asupra calității supraviețuirii pacienților cu malformații vasculare cerebrale, sechelele după ruptura acestora fiind de multe ori grav invalidante.

În prezența unui pacient cu Hemoragie cerebrală secundară ruperii unei Malformații Arterio-venoase, factorul timp este esențial în managementul condiției sale medico-chirurgicale ("TIME is BRAIN"). **Stroke-ul acut** trebuie considerat o urgență medicală și uneori neurochirurgicală. Succesul terapiei se constituie într-un "lanț al supraviețuirii", care are patru verigi:

5. rapidă recunoaștere a semnelor de stroke;
6. asistență medicală primară imediată (ambulanță anti-șoc, SMURD etc.);
7. transport urgent la un spital specializat;
8. diagnostic rapid și exact urmat de tratament adecvat în spital.

Terapia de urgență constă în:

- a) stabilizarea / susținerea funcțiilor vitale;
- b) tratamentul specific (hemostaza chirurgicală, endovasculară, farmacologică);
- c) terapia complicațiilor imediate (edem cerebral, hipertensiune intracraniană, comițialitate, hidrocefalie internă acută).

Ulterior, se continuă cu măsuri de tratament al complicațiilor tardive (aspirație, infecții, ulcere de decubit, tromboza venoasă profundă, trombembolie pulmonară).

De asemenea, o componentă importantă în prognosticul la distanță al pacienților cu hemoragie cerebrală rezultată din ruperea unei MAV-C este reprezentată de prevenția recurențelor (eliminarea riscului de resângerare) și reabilitarea precoce pentru micșorarea sechelelor și reintegrarea socio-profesională cu asigurarea unei calități a vieții superioare.

Odată cu introducerea pe scară largă a metodelor imagistice moderne de diagnosticare a Malformațiilor Arterio-Venoase cerebrale, cum ar fi **CT-scan** cerebral, **IRM** cerebral sau **Angiografia cu substrație digitală** prin cateterism a întregului arbore vascular carotidian și vertebral, s-a putut elabora un plan integrat de abordare a acestor leziuni, colaborarea dintre neurochirurg, neuroradiolog, neurolog și neuro-intensivist având o bază materială de plecare, ducând în acest fel la obținerea unor rezultate optime și mai ales particularizate, cu beneficii maxime pentru pacient.

MAV-C sunt adeseori abordate prin mai mult de o singură metodă terapeutică. **Tratamentul multimodal** ar trebui luat în calcul din primul moment al planului de obliterare a nidus-ului MAV-C. Avantajele fiecărei metode de tratament trebuie puse în balanță cu riscurile imediate sau tardive de complicații sau resângerări care ar putea să pună în pericol viața pacientului sau status-ul său neurologic, astfel încât nici unui pacient să nu-i fie oferit un tratament parțial sau grevat de riscuri nejustificate.

Scopul acestei abordări multimodale este acela de a combina avantajele fiecărei metode în scopul minimizării riscurilor specifice, astfel încât calitatea vieții pacienților cu MAV-C tratați activ să fie cât mai bună.

Recomandarea de **tratament chirurgical** a fost în general electivă. Ocazional însă, au existat cazuri în care intervenția chirurgicală a avut loc în urgență când prezența unui hematoma intracerebral de mari dimensiuni pune în pericol viața pacientului. MAV-C au fost excizate folosind tehnicile micro-chirurgicale standard, folosind întotdeauna microscopul operator și, atunci când proximitatea ariilor elocvente o impunea, neuronavigația.

Embolizarea își propune să ocluzeze vase aferente unei MAV-C, prin injectarea fie de particule, fie de cleiuri acrilice. Embolizarea izolată, nu poate să fie curativă decât în MAV-C de talie mică sau mijlocie alimentate de putini pediculi arteriali. Embolizarea totală a MAV-C a fost constatată într-un procent cuprins între 10 și 20%. Embolizarea preoperatorie este folosită în MAV-C mari sau în MAV-C cu debit sanguin foarte mare. Are ca scop să oprească sau să scadă sangerarea, să scurteze timpii operatori și să minimizeze modificările hemodinamice care pot apărea după intervenția operatorie. Dacă embolizarea se asociază cu radiochirurgia, este necesar să se folosească agenți nerezorbabili.

Scopul **radiochirurgiei** este acela de a oblitera MAV-C, astfel încât să prevină resângerările, să amelioreze comițialitatea precum și celelalte simptome asociate. Radiochirurgia conduce la obliterare completă a MAV-C cu eliminarea riscului de hemoragie în aprox. 80% din cazuri într-o perioadă de timp de 2-3 ani, cu stratificare în funcție de dimensiunile nidus-ului, cele cu volum mai mic de 9 cm³ având cel mai bun răspuns. Se consideră că riscul general de complicații până la obliterare al pacienților iradiați stereotactic este de ~15% pe o perioadă de 3 ani, incluzând aici complicațiile post-procedurale și riscul de hemoragie până la obliterarea completă a nidus-ului.

Localizarea exactă, angio-arhitectura, simptomatologia, vârsta pacientului și afecțiunile asociate trebuie luate în calcul în acest proces decizional complex. Pentru leziunile de mici dimensiuni accesibile chirurgical (grad Spetzler-Martin I și II) riscurile intervenției micro-chirurgicale sunt inferioare celor cumulate în timp după radiochirurgie. Radiochirurgia și embolizările endovasculare au indicații ferme la pacienții încadrați în gradele Spetzler-Martin superioare (III-V) la care șansele de obliterare completă a MAV-C sunt reale. Se consideră că tratamentul radiochirurgical sau endovascular parțial **nu** protejează pacientul împotriva resângerărilor, expunând-ul nejustificat la riscurile procedurii.

Folosind modelul lui Cox (regresia hazardului proporțional) drept metodă de analiză statistică a rezultatelor am studiat elementele cu influență semnificativă asupra șanselor de supraviețuire fără complicații la pacienții tratați pentru Malformații Arterio-venoase cerebrale în Clinica I de Neurochirurgie a Spitalului Clinic "Bagdasar-Arseni" în perioada 01.11.2004 – 31.12.2007.

Punctul de inflexiune al curbei ratei apariției complicațiilor în decursul supravegherii pacienților cu MAV-C este în intervalul 22-24 luni de la diagnostic, riscul maxim de resângerare fiind în primii doi ani de la sângerare (24% la doi ani în seria noastră), în intervalul următor curba aplatizându-se, deci riscul de resângerare revenind progresiv la rata obișnuită de 3-4% pe an.

Din analiza statistică reiese că dimensiunea MAV-C a reprezentat un factor de risc semnificativ asupra evoluției naturale a pacienților studiați, valoarea **p** fiind de **0,0088**, situație întâlnită și în literatura de specialitate, majoritatea studiilor statistice subliniind influența dimensiunilor nidus-ului asupra prognosticului (element inclus și în scala prognostică Spetzler-Martin). După efectuarea unei analize unifactoriale a semnificației statistice a localizării MAV-C am constatat că valoarea **p** este de **0,0243**, deci localizarea malformației într-un anumit lob al creierului are importanță prognostică asupra evoluției naturale a bolii, chiar dacă distribuția emisferică (stânga-dreapta) nu a influențat semnificativ prognosticul.

Având în vedere că, în ciuda caracterului minim invaziv al metodelor moderne de tratament și a evoluției imediat postoperatorii favorabile a tuturor pacienților incluși în studiul de față, orice intervenție microchirurgicală, endovasculară sau Gamma-Knife este totuși grevată de anumite riscuri procedurale, am evaluat rezultatele diverselor modalități de tratament folosite, cât și a potențialilor factori de risc care ar greva negativ evoluția post-procedurală a pacienților.

Aspectul grafic al distribuției riscului de apariție a complicațiilor post-tratament în funcție de dimensiunile MAV-C evidențiază un vârf impresionant în dreptul valorii de 11 cm³, situație concordantă cu datele din literatură (9-12 cm³).

Aplicând modelul lui Cox asupra distribuției complicațiilor imputabile diverselor metode de tratament folosite, am observat o legătură importantă între acestea, asocierea apariției complicațiilor și dimensiunile mari ale MAV-C fiind semnificativă statistic: **p=0,0103**. Prin efectuarea unei analize unifactoriale a semnificației statistice a localizării lobare a MAV-C am descoperit că valoarea **p** este de **0,0398**. Această constatare, inițial empirică, apoi dovedită statistic drept semnificativă, poate fi explicată prin bine-cunoscuta pauci-vascularizare a celor mai expuse regiuni (nucleii bazali și lobul parietal), a importanței neurologice deosebite a nucleilor bazali ca "stație de trecere" a fibrelor nervoase lungi atât descendente, cât și ascendente, și a fragilității venoase recunoscute a lobului parietal.

Valoarea predictivă a modalității de tratament aplicată în ce privește evoluția și apariția complicațiilor a fost nesemnificativă (**p=0,5526**), ceea ce întărește concluzia că, indiferent de metoda folosită, atât timp cât ea este corect aleasă și corect efectuată, prognosticul și calitatea evoluției post-procedurale sunt similare.

Astfel, în urma analizei statistice a lotului de pacienți cu Malformații arterio-venoase cerebrale internați și tratați în Clinica I de Neurochirurgie a Spitalului Clinic "Bagdasar-Arseni" a rezultat necesitatea realizării, implementării și aplicării unui **Protocol de includere a pacientului cu Malformație Arterio-Venoasă Cerebrală** într-una dintre cele trei metode de tratament: micro-chirurgical, endovascular și/sau radio-chirurgical Gamma-Knife.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ:

1. McCormick, W.F., *The pathology of vascular ("arteriovenous") malformations*. J Neurosurg, 1966. **24**(4): p. 807-16.
2. Mulliken, J.B. and J. Glowacki, *Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics*. Plast Reconstr Surg, 1982. **69**(3): p. 412-22.
3. Virchow, R., *Die krankhaften Geschwülste*. Berlin: A. Hirschwald, 1863: p. 456-63.
4. Steinheil, S.O., *Ueber einen Fall von Varix aneurysmaticus im Bereich der Gehirngefäesse*. Würzburg: F. Fromme, 1895: p. 1-56.
5. Chaloupka, J.C. and D.C. Huddle, *Classification of vascular malformations of the central nervous system*. Neuroimaging Clin N Am, 1998. **8**(2): p. 295-321.
6. Doppman, J.L., *The nidus concept of spinal cord arteriovenous malformations. A surgical recommendation based upon angiographic observations*. Br J Radiol, 1971. **44**(526): p. 758-63.
7. Campi, A., et al., *Antenatal diagnosis of vein of Galen aneurysmal malformation: MR study of fetal brain and postnatal follow-up*. Neuroradiology, 1996. **38**(1): p. 87-90.
8. Houdart, E., et al., *A proposed angiographic classification of intracranial arteriovenous fistulae and malformations*. Neuroradiology, 1993. **35**(5): p. 381-5.
9. Lasjaunias, P., et al., *Cerebral arteriovenous malformations in children. Management of 179 consecutive cases and review of the literature*. Childs Nerv Syst, 1995. **11**(2): p. 66-79; discussion 79.
10. Couly, G., et al., *The angiogenic potentials of the cephalic mesoderm and the origin of brain and head blood vessels*. Mech Dev, 1995. **53**(1): p. 97-112.
11. Gibbons, G.H. and V.J. Dzau, *The emerging concept of vascular remodeling*. N Engl J Med, 1994. **330**(20): p. 1431-8.
12. Kader, A., et al., *The influence of hemodynamic and anatomic factors on hemorrhage from cerebral arteriovenous malformations*. Neurosurgery, 1994. **34**(5): p. 801-7; discussion 807-8.
13. Mast, H., et al., *'Steal' is an unestablished mechanism for the clinical presentation of cerebral arteriovenous malformations*. Stroke, 1995. **26**(7): p. 1215-20.
14. Duckwiler, G., et al., *Intravascular microcatheter pressure monitoring: experimental results and early clinical evaluation*. AJNR Am J Neuroradiol, 1990. **11**(1): p. 169-75.
15. Fleischer, L.H., et al., *Relationship of transcranial Doppler flow velocities and arteriovenous malformation feeding artery pressures*. Stroke, 1993. **24**(12): p. 1897-902.
16. Fogarty-Mack, P., et al., *The effect of arteriovenous malformations on the distribution of intracerebral arterial pressures*. AJNR Am J Neuroradiol, 1996. **17**(8): p. 1443-9.
17. Feindel, W., Y.L. Yamamoto, and C.P. Hodge, *Red cerebral veins and the cerebral steal syndrome. Evidence from fluorescein angiography and microregional blood flow by radioisotopes during excision of an angioma*. J Neurosurg, 1971. **35**(2): p. 167-79.
18. Meyer, J.S., *Does diaschisis have clinical correlates?* Mayo Clin Proc, 1991. **66**(4): p. 430-2.
19. Fujiwara, S., et al., *[Evaluation of changes in brain tissues surrounding cerebral arteriovenous malformations using NMR-CT]*. No Shinkei Geka, 1987. **15**(2): p. 133-40.
20. Sekhon, L.H., M.K. Morgan, and I. Spence, *Normal perfusion pressure breakthrough: the role of capillaries*. J Neurosurg, 1997. **86**(3): p. 519-24.
21. Spetzler, R.F., et al., *Normal perfusion pressure breakthrough theory*. Clin Neurosurg, 1978. **25**: p. 651-72.
22. Spetzler, R.F., et al., *Surgical management of large AVM's by staged embolization and operative excision*. J Neurosurg, 1987. **67**(1): p. 17-28.
23. Gao, E., et al., *A theoretical model of cerebral hemodynamics: application to the study of arteriovenous malformations*. J Cereb Blood Flow Metab, 1997. **17**(8): p. 905-18.
24. Barnett, G.H., et al., *Cerebral circulation during arteriovenous malformation operation*. Neurosurgery, 1987. **20**(6): p. 836-42.
25. Brown, R.D., Jr., et al., *Incidence and prevalence of intracranial vascular malformations in Olmsted County, Minnesota, 1965 to 1992*. Neurology, 1996. **46**(4): p. 949-52.
26. Spetzler, R.F. and N.A. Martin, *A proposed grading system for arteriovenous malformations*. J Neurosurg, 1986. **65**(4): p. 476-83.
27. Hunt, W.E. and R.M. Hess, *Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms*. J Neurosurg, 1968. **28**(1): p. 14-20.

28. Teasdale, G. and B. Jennett, *Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale*. Lancet, 1974. **2**(7872): p. 81-4.
29. *Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a Universal Subarachnoid Hemorrhage Grading Scale*. J Neurosurg, 1988. **68**(6): p. 985-6.
30. Moniz, E., *L'encephalographie arterielle: son importance dans la localisation des tumeurs cerebrales*. Rev Neurol (Paris), 1927. **2**: p. 72-89.
31. Fahrig, R., et al., *Use of a C-arm system to generate true three-dimensional computed rotational angiograms: preliminary in vitro and in vivo results*. AJNR Am J Neuroradiol, 1997. **18**(8): p. 1507-14.
32. Fisher, C.M., J.P. Kistler, and J.M. Davis, *Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning*. Neurosurgery, 1980. **6**(1): p. 1-9.
33. Klem, G.H., et al., *The ten-twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl, 1999. **52**: p. 3-6.
34. Binnie, C.D., et al., *Telemetric EEG and video monitoring in epilepsy*. Neurology, 1981. **31**(3): p. 298-303.
35. Nuwer, M.R., et al., *IFCN guidelines for topographic and frequency analysis of EEGs and EPs. The International Federation of Clinical Neurophysiology*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl, 1999. **52**: p. 15-20.
36. Sato, S., M. Balish, and R. Muratore, *Principles of magnetoencephalography*. J Clin Neurophysiol, 1991. **8**(2): p. 144-56.
37. Constantinovici, A., Ciurea, AV., *Tratamentul malformatiilor arterio-venoase cerebrale*. Ghid practic de neurochirurgie. 1998.
38. Yamada, S., F.S. Brauer, and D.S. Knierim, *Direct approach to arteriovenous malformations in functional areas of the cerebral hemisphere*. J Neurosurg, 1990. **72**(3): p. 418-25.
39. Morgan, M.K., et al., *Complications of surgery for arteriovenous malformations of the brain*. J Neurosurg, 1993. **78**(2): p. 176-82.
40. Nornes, H. and A. Grip, *Hemodynamic aspects of cerebral arteriovenous malformations*. J Neurosurg, 1980. **53**(4): p. 456-64.
41. Muraszko, K., et al., *A study of the reactivity of feeding vessels to arteriovenous malformations: correlation with clinical outcome*. Neurosurgery, 1990. **26**(2): p. 190-9; discussion 199-200.
42. Rundek, T., et al., *Transcranial Doppler diagnostic criteria in the evaluations of arteriovenous malformations*. Neurol Croat, 1991. **40**(4): p. 259-67.
43. Tyagi, S.K., A.K. Mahapatra, and N.K. Mishra, *Transcranial Doppler evaluation of blood flow velocity changes in basal cerebral arteries in cerebral AVMs following embolisation and surgery*. Neurol India, 2000. **48**(2): p. 112-5.
44. Serbinenko, F.A., *Balloon catheterization and occlusion of major cerebral vessels*. J Neurosurg, 1974. **41**(2): p. 125-45.
45. Hilal, S.K. and R.A. Solomon, *Endovascular treatment of aneurysms with coils*. J Neurosurg, 1992. **76**(2): p. 337-9.
46. Guglielmi, G., et al., *Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 2: Preliminary clinical experience*. J Neurosurg, 1991. **75**(1): p. 8-14.
47. Purdy, P.D., et al., *Arteriovenous malformations of the brain: choosing embolic materials to enhance safety and ease of excision*. J Neurosurg, 1992. **77**(2): p. 217-22.
48. Leksell, L., *The stereotaxic method and radiosurgery of the brain*. Acta Chir Scand, 1951. **102**(4): p. 316-9.
49. Leksell, L., *Stereotactic radiosurgery*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1983. **46**(9): p. 797-803.
50. Stoica, F., Ciurea, AV., *Radiochirurgia stereotactica Gamma-Knife*. Tratat de Patologie Chirurgicala, ed. I. Popescu. Vol. 2. 2007: Editura Academiei Romane. 475-487.
51. Leksell, D., *Radiosurgery*. Neurosurgery, 1989. **24**(2): p. 297-8.
52. Leksell, D., *The future of radiosurgery*. Prog Neurol Surg, 2007. **20**: p. 388-91.
53. Friedman, W.A., F.J. Bova, and W.M. Mendenhall, *Linear accelerator radiosurgery for arteriovenous malformations: the relationship of size to outcome*. J Neurosurg, 1995. **82**(2): p. 180-9.
54. Steinberg, G.K., et al., *Stereotactic heavy-charged-particle Bragg-peak radiation for intracranial arteriovenous malformations*. N Engl J Med, 1990. **323**(2): p. 96-101.
55. Ogilvy, C.S., *Radiation therapy for arteriovenous malformations: a review*. Neurosurgery, 1990. **26**(5): p. 725-35.
56. Lunsford, L.D., et al., *Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations of the brain*. J Neurosurg, 1991. **75**(4): p. 512-24.
57. Steiner, L., et al., *Clinical outcome of radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations*. J Neurosurg, 1992. **77**(1): p. 1-8.
58. Flickinger, J.C., et al., *A dose-response analysis of arteriovenous malformation obliteration after radiosurgery*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1996. **36**(4): p. 873-9.

59. Lawton, M.T., M.G. Hamilton, and R.F. Spetzler, *Multimodality treatment of deep arteriovenous malformations: thalamus, basal ganglia, and brain stem*. Neurosurgery, 1995. **37**(1): p. 29-35; discussion 35-6.
60. Vinuela, F., et al., *Combined endovascular embolization and surgery in the management of cerebral arteriovenous malformations: experience with 101 cases*. J Neurosurg, 1991. **75**(6): p. 856-64.
61. Locksley, H.B., *Natural history of subarachnoid hemorrhage, intracranial aneurysms and arteriovenous malformations. Based on 6368 cases in the cooperative study*. J Neurosurg, 1966. **25**(2): p. 219-39.
62. Robinson, J.L., C.S. Hall, and C.B. Sedzimir, *Arteriovenous malformations, aneurysms, and pregnancy*. J Neurosurg, 1974. **41**(1): p. 63-70.
63. Horton, J.C., et al., *Pregnancy and the risk of hemorrhage from cerebral arteriovenous malformations*. Neurosurgery, 1990. **27**(6): p. 867-71; discussion 871-2.
64. Sadasivan, B., et al., *Vascular malformations and pregnancy*. Surg Neurol, 1990. **33**(5): p. 305-13.
65. Robinson, J.L., C.J. Hall, and C.B. Sedzimir, *Subarachnoid hemorrhage in pregnancy*. J Neurosurg, 1972. **36**(1): p. 27-33.
66. Murphy, M.J., *Long-term follow-up of seizures associated with cerebral arteriovenous malformations. Results of therapy*. Arch Neurol, 1985. **42**(5): p. 477-9.
67. Sartorius, N. and H. Helmchen, *Aims and implementation of multicentre studies*. Mod Probl Pharmacopsychiatry, 1981. **16**: p. 1-8.
68. Pikus, H.J., M.L. Beach, and R.E. Harbaugh, *Microsurgical treatment of arteriovenous malformations: analysis and comparison with stereotactic radiosurgery*. J Neurosurg, 1998. **88**(4): p. 641-6.
69. Stoica, F., Ciurea, AV., Chefneux, A. *Protocol de management al pacientului cu Malformație Arterio-Venoasă Cerebrală*. in *I-A CONFERINȚĂ GAMMA-KNIFE*. 2005. Bucuresti.
70. Yasargil, M.G., et al., *Arteriovenous malformations of the splenium of the corpus callosum: microsurgical treatment*. Surg Neurol, 1976. **5**(1): p. 5-14.
71. Heros, R.C., K. Korosue, and P.M. Diebold, *Surgical excision of cerebral arteriovenous malformations: late results*. Neurosurgery, 1990. **26**(4): p. 570-7; discussion 577-8.
72. Luessenhop, A.J. and T.A. Gennarelli, *Anatomical grading of supratentorial arteriovenous malformations for determining operability*. Neurosurgery, 1977. **1**(1): p. 30-5.
73. Hollerhage, H.G., M. Zumkeller, and K.M. Dewenter, *[Prognostic value of grading systems in cerebral arteriovenous malformations]*. Neurochirurgia (Stuttg), 1990. **33**(3): p. 59-64.
74. Spetzler, R.F., et al., *Relationship of perfusion pressure and size to risk of hemorrhage from arteriovenous malformations*. J Neurosurg, 1992. **76**(6): p. 918-23.
75. Hamilton, M.G. and R.F. Spetzler, *The prospective application of a grading system for arteriovenous malformations*. Neurosurgery, 1994. **34**(1): p. 2-6; discussion 6-7.
76. Ciurea, A., Stoica, F., Iliescu, A., Chefneux, A. *Tratamentul multimodal al Malformațiilor Arterio-Venoase cerebrale*. in *A 2-A CONFERINȚĂ GAMMA-KNIFE*. 2007. Bucuresti.
77. Chefneux, A. *Tratamentul endovascular al afecțiunilor intracraniene*. in *A 2-A CONFERINȚĂ GAMMA-KNIFE*. 2007. Bucuresti.
78. Ogilvy, C.S., et al., *AHA Scientific Statement: Recommendations for the management of intracranial arteriovenous malformations: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Stroke Association*. Stroke, 2001. **32**(6): p. 1458-71.
79. Purdy, P.D., et al., *Preoperative embolization of cerebral arteriovenous malformations with polyvinyl alcohol particles: experience in 51 adults*. AJNR Am J Neuroradiol, 1990. **11**(3): p. 501-10.
80. DeMeritt, J.S., et al., *Outcome analysis of preoperative embolization with N-butyl cyanoacrylate in cerebral arteriovenous malformations*. AJNR Am J Neuroradiol, 1995. **16**(9): p. 1801-7.
81. Dawson, R.C., 3rd, et al., *Treatment of arteriovenous malformations of the brain with combined embolization and stereotactic radiosurgery: results after 1 and 2 years*. AJNR Am J Neuroradiol, 1990. **11**(5): p. 857-64.
82. Gobin, Y.P., et al., *Treatment of brain arteriovenous malformations by embolization and radiosurgery*. J Neurosurg, 1996. **85**(1): p. 19-28.
83. Dion, J.E. and J.M. Mathis, *Cranial arteriovenous malformations. The role of embolization and stereotactic surgery*. Neurosurg Clin N Am, 1994. **5**(3): p. 459-74.
84. Leksell, L., *Cerebral radiosurgery. I. Gammathalanotomy in two cases of intractable pain*. Acta Chir Scand, 1968. **134**(8): p. 585-95.
85. Lindqvist, M., et al., *Stereotactic radiation therapy of intracranial arteriovenous malformations*. Acta Radiol Suppl, 1986. **369**: p. 610-3.
86. Sutcliffe, J.C., et al., *Untoward clinical effects after stereotactic radiosurgery for*

- intracranial arteriovenous malformations. *Br J Neurosurg*, 1992. **6**(3): p. 177-85.
87. Chang, J.H., et al., *Factors related to complete occlusion of arteriovenous malformations after gamma knife radiosurgery*. *J Neurosurg*, 2000. **93 Suppl 3**: p. 96-101.
 88. Kurita, H., et al., *Results of radiosurgery for brain stem arteriovenous malformations*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2000. **68**(5): p. 563-70.
 89. Yamamoto, M., et al., *Long-term results of radiosurgery for arteriovenous malformation: neurodiagnostic imaging and histological studies of angiographically confirmed nidus obliteration*. *Surg Neurol*, 1992. **37**(3): p. 219-30.
 90. Steiner, L., et al., *Outcome of radiosurgery for cerebral AVM*. *J Neurosurg*, 1992. **77**(5): p. 823.
 91. Steiner, L., et al., *Gamma Knife® Surgery in vascular malformations and tumors*. *Operative Neurosurgery*, ed. W.S.a.W. Sweet. 1994, : New York: W B Saunders.
 92. Kondziolka, L., Lundsford, D., and Flickinger, J., *Gamma Knife® Stereotactic Radiosurgery for Cerebral Vascular Malformations*. *Stereotactic Radiosurgery*, ed. L.L. J.L. E. Alexander III. 1993, New York: McGraw-Hill, Inc. 136-146.
 93. Regis, J., et al., *[Gamma-knife radiosurgery for brainstem arteriovenous malformations. Preliminary results]*. *Neurochirurgie*, 2001. **47**(2-3 Pt 2): p. 291-7.
 94. Coffey, R.J., D.A. Nichols, and E.G. Shaw. *Stereotactic radio surgical treatment of cerebral arteriovenous malformations*. *Gamma Unit Radiosurgery Study Group in Mayo Clin Proc*. 1995.
 95. Pan, D.H., et al., *Gamma knife radiosurgery as a single treatment modality for large cerebral arteriovenous malformations*. *J Neurosurg*, 2000. **93 Suppl 3**: p. 113-9.
 96. Rutigliano, M., et al., *The cost effectiveness of Stereotactic Radiosurgery versus surgical resection*. *Neurosurgery*, 1995. **37**(3): p. 445-455.
 97. Ondra, S.L., et al., *The natural history of symptomatic arteriovenous malformations of the brain: a 24-year follow-up assessment*. *J Neurosurg*, 1990. **73**(3): p. 387-91.
 98. Colombo, F., *Developing areas and their cost-benefit correlations: radiosurgery*. *Childs Nerv Syst*, 1995. **11**(1): p. 29-32.
 99. Altman, D.G. and B.L. De Stavola, *Practical problems in fitting a proportional hazards model to data with updated measurements of the covariates*. *Stat Med*, 1994. **13**(4): p. 301-41.
 100. Olweny, C.L., *Quality of life in developing countries*. *J Palliat Care*, 1992. **8**(3): p. 25-30.
 101. Anderson, R.T., N.K. Aaronson, and D. Wilkin, *Critical review of the international assessments of health-related quality of life*. *Qual Life Res*, 1993. **2**(6): p. 369-95.
 102. Sartorius, N.a.K., W. , *Translation of health status instruments*. *Quality of Life Assessment: International Perspectives*, ed. J.O.a.W. Kuyken. 1994, Heidelberg: Springer Verlag.
 103. Fallowfield, L., *Quality of quality-of-life data*. *Lancet*, 1996. **348**(9025): p. 421-2.
 104. Szabo, S., *The World Health Organisation Quality of Life (WHOQOL) Assessment Instrument*. . 2nd ed. *Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials* ed. B. Spilker. 1996, New York: Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia.
 105. *The WHOQOL Group. Development of the WHOQOL: Rationale and current status*. *International Journal of Mental Health*, 1994a. **23** (3): p. 24-56.
 106. *The WHOQOL Group. The World Health Organisation Quality of Life Assessment (WHOQOL): Development and General Psychometric Properties*. 1996.
 107. *The WHOQOL Group. The development of the World Health Organization quality of life assessment instrument (the WHOQOL)*. *Quality of Life Assessment: International Perspectives*, ed. J. Orley, Kuyken, W. 1994b, Heidelberg: Springer Verlag.
 108. *The WHOQOL Group. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization*. . *Soc. Sci. Med.*, 1995. **41**: p. 1403.
 109. *World Health Statistics Annual*. 1991, World Health Organization: Geneva.