

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE**

**„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI**

**ȘCOALA DOCTORALĂ**

**DOMENIUL MEDICINĂ**

***MODELE PATOGENICE ALE GENEZEI  
ANEVRISMELOR INTRACRANIENE. STUDIU  
EXPERIMENTAL LA ȘOBOLANI  
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT***

**Conducător de doctorat:**

**PROF. DR. RADU MIRCEA GORGAN**

**Student-doctorand:**

**MARTIN DAN**

**2023**

## CUPRINS

<b>CUPRINS</b> .....	<b>2</b>
<b>INTRODUCERE</b> .....	<b>5</b>
LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE PUBLICATE.....	6
Listă de abrevieri.....	7
<b>STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII</b> .....	<b>8</b>
<b>CAPITOLUL 1. PATOGENEZA ANEVRISELOR INTRACRANIENE</b> .....	<b>9</b>
1.1. EPIDEMIOLOGIE ȘI FACTORI DE RISC .....	9
1.1.1. Factori de risc genetici.....	9
1.1.2. Factori de risc dobândiți (modificabili).....	10
1.2. LOCALIZARE, DIMENSIUNI ȘI MORFOLOGIE .....	10
1.3. FIZIOPATOLOGIA ANEVRISELOR INTRACRANIENE .....	11
1.3.1. Teoriile formării și dezvoltării anevrismelor intracraniene .....	11
1.3.2. Modificările peretelui vascular .....	13
1.3.3. Rolul inflamației în patogenza anevrismelor intracraniene .....	13
1.4. EVOLUȚIA SPRE RUPTURĂ A ANEVRISELOR SACULARE .....	14
<b>CAPITOLUL 2. METODE DE DIAGNOSTIC ȘI STRATEGII TERAPEUTICE</b> .....	<b>17</b>
2.1. CONSIDERAȚII GENERALE.....	17
2.1.1. Anevrismul intracranian nerupt.....	17
2.1.2. Anevrismul intracranian rupt.....	19
2.2. TRATAMENTUL NEUROCHIRURGICAL.....	20
2.3.1. Aspecte microchirurgicale pentru anevrismul nerupt.....	22
2.3.2. Aspecte microchirurgicale pentru anevrismul rupt .....	22
2.3.3. Cliparea microchirurgicală .....	23
2.3.4. Tehnici de by-pass .....	25
2.3. TRATAMENTUL ENDOVASCULAR .....	27
2.4. COMPLICAȚIILE INTERVENȚIILOR MICROCHIRURGICALE ȘI ENDOVASCULARE.....	29
2.4.1. Complicațiile imediate.....	29
2.4.2. Complicațiile tardive .....	30

2.4.3. Complicații specifice procedurilor endovasculare .....	31
<b>CAPITOLUL 3. MODELE PATOGENICE ANEVRISSMALE .....</b>	<b>32</b>
3. 1. MODELE CHIRURGICALE DE BAZĂ ÎN CONSTRUCȚIA A UNUI ANEVRISSM ..	32
3.2. MODELE DE ANEVRISSME INTRACRANIENE “IN VIVO” .....	33
3.2.1. Modele anevrismale “in vivo” pe animale de talie mică .....	33
3.2.2. Modele anevrismale “in vivo” pe animale mari .....	35
3.3. MODELE DE ANEVRISSME INTRACRANIENE “EX VIVO” .....	36
3.4. MODELE ANATOMICE ANEVRISSMALE 3D.....	37
3.5. ELABORAREA CHIRURGICALĂ A ANEVRISSMELOR INTRACRANIENE COMPLEXE .....	39
<b>PARTEA SPECIALĂ.....</b>	<b>41</b>
<b>STUDIUL 1: MODELE PATOGENICE ALE GENEZEI ANEVRISSMELOR INTRACRANIENE. STUDIU EXPERIMENTAL LA SOBOLANI.....</b>	<b>42</b>
<b>Introducere .....</b>	<b>43</b>
<b>Metodologie studiului .....</b>	<b>44</b>
Scopul studiului.....	44
Designul Studiului.....	44
Materiale necesare.....	44
Procedură Chirurgicală.....	45
<b>Rezultate .....</b>	<b>51</b>
<b>Discuții .....</b>	<b>53</b>
<b>STUDIUL 2: EVALUARE PARTICULARITĂȚILOR CLINICE ȘI EVOLUTIVE LA PACIENȚII CU ANEVRISSME CEREBRALE ÎN RAPORT CU LOCALIZAREA .....</b>	<b>55</b>
<b>Introducere .....</b>	<b>56</b>
<b>Scop și obiective.....</b>	<b>57</b>
<b>Metodologia studiului .....</b>	<b>58</b>
<b>Analiză statistică .....</b>	<b>59</b>
<b>Norme de etică.....</b>	<b>60</b>
<b>Rezultate .....</b>	<b>61</b>
Localizarea anevrismală.....	61
Vârsta .....	61
Sexul.....	67
Factori de risc .....	70

Hipertensiunea arterială .....	70
Diabetul zaharat tip II .....	73
Date privind prezentarea .....	76
Starea generală.....	76
Prezența simptomelor .....	80
Cefaleea .....	83
Vertijul.....	85
Pareza.....	88
Criza epileptică .....	90
Pierderea stării de conștiență .....	93
Afectarea neurologică.....	95
Numărul de zile de internare .....	102
Evoluția.....	106
<b>Discuții .....</b>	<b>108</b>
<b>Concluzii generale .....</b>	<b>113</b>
<b>Contribuțiile cercetării .....</b>	<b>115</b>
<b>Limitările studiului .....</b>	<b>116</b>
<b>Listă Figuri .....</b>	<b>117</b>
<b>Listă Tabele .....</b>	<b>119</b>
<b>Bibliografie .....</b>	<b>121</b>

## INTRODUCERE

Această lucrare de doctorat urmărește să abordeze probleme complexe din domeniul neurochirurgiei, cu un accent specific pe anevrismele cerebrale, o problemă de sănătate publică semnificativă datorită potențialului lor catastrofal și complexității asociate cu diagnosticul și tratamentul. În această lume în continuă evoluție a medicinei, experiența în practica microchirurgicală și dobândirea temeinică a noțiunilor teoretice se dovedesc a fi vitale pentru a atinge și menține performanța în patologia neurochirurgicală vasculară.

Pe lângă acest fapt, rolul simulării în formarea neurochirurgicală este de necontestat, chiar dacă niciun model existent nu oferă o simulare perfectă a realității. Cu toate acestea, fiecare model de simulare oferă avantaje și dezavantaje unice, iar dobândirea de experiență în trainingul microchirurgical presupune utilizarea mai multor astfel de modele.

În acest context, această teză își propune să contribuie la literatura existentă printr-o abordare bazată pe elaborarea unor modele experimentale de anevrisme la șobolani, menite să promoveze deprinderea tehnicilor microchirurgicale de bază. Aceasta se va realiza prin structurarea cercetării în trei etape distincte: însușirea tehnicilor microchirurgicale de bază, trainingul microchirurgical complex și elaborarea unor modele microchirurgicale de anevrisme, urmate de studiul anatomopatologic al acestora.

Această abordare vine în întâmpinarea necesității de îmbunătățire constantă a abilităților intraoperatorii, în ciuda dezvoltării rapide a terapiilor intervenționale endovasculare. Cu toate acestea, având în vedere anumite situații particulare care impun intervenția chirurgicală, pregătirea constantă a neurochirurgilor rămâne esențială.

În plus, ne propunem să explorăm particularitățile clinice și evolutive ale anevrismelor cerebrale în funcție de localizarea lor în creier, aspect care este deosebit de relevant, dar încă insuficient explorat în literatura de specialitate. Această abordare multidisciplinară ne va permite să analizăm datele pacienților din România într-un context internațional, evidențiind orice particularități sau diferențe relevante.

În ansamblu, această lucrare își propune să aducă contribuții relevante la înțelegerea complexității anevrismelor cerebrale și la îmbunătățirea strategiilor de diagnostic și tratament, prin integrarea formării chirurgicale cu investigarea particularităților clinice și evolutive ale anevrismelor cerebrale.

## *LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE PUBLICATE*

1. Step training in a rat model for complex aneurysmal vascular microsurgery. Dan Martin, Mircea Radu Gorgan. Romanian Neurosurgery (2015) XXIX 4: 493 - 502
2. Ex Vivo Aneurysm models mimicking real cases for the preoperative training of the clipping technique. D. Martin, A. Giovani, Narcisa Bucur, R.M. Gorgan. Romanian Neurosurgery (201) XXX 4: 493 - 502

# **CAPITOLUL 1. PATOGENEZA ANEVRISELOR INTRACRANIENE**

## ***1.1. EPIDEMIOLOGIE ȘI FACTORI DE RISC***

Aneurismele intracraniene reprezintă leziuni vasculare dobândite ce se dezvoltă preponderent la nivelul ramificațiilor arterelor cerebrale și în marea majoritate a cazurilor la nivelul circulației cerebrale anterioare, în apropierea poligonului Willis. Prevalența raportată a aneurismelor intracraniene detectate radiologic sau la autopsie este de aproximativ 3.2% la nivel mondial, cu o vârstă medie la diagnostic de 50 de ani, și repartizare egală pe sexe [1]. După vârsta de 50 de ani, secundar modificărilor hormonale, prevalența la femei este mai ridicată [2]. Descoperirea aneurismelor intracraniene este de multe ori incidentală și pe măsura utilizării tot mai frecvente a investigațiilor imagistice non-invasive, a crescut numărul acestora. De asemenea, în 20% din cazuri pacienții sunt diagnosticați cu aneurisme cerebrale multiple și reprezintă un factor de risc suplimentar ce contribuie la creșterea riscului de ruptură.

Deși ruptura aneurismelor este rară, este o complicație severă, grevată de o mortalitate de până la 10% în pre-spital. Ruptura aneurismelor poate conduce la hemoragie intraparenchimatooasă sau, mai frecvent, la hemoragie subarahnoidiană (HSA). Dintre supraviețuitorii unei HSA, doar o treime au și rezultate favorabile pe termen lung în urma tratamentului [3]. În ciuda numeroaselor cercetări epidemiologice și a factorilor de risc, estimarea cu acuratețe a riscului de ruptură și selectarea pacienților pentru intervenția chirurgicală sau endovasculară rămâne o decizie dificilă.

## ***1.2. LOCALIZARE, DIMENSIUNI ȘI MORFOLOGIE***

Majoritatea aneurismelor saculare sunt localizate la nivelul circulației cerebrale anterioare. Distribuția variază între diferitele populații și de asemenea, diferă între aneurismele rupte și nerupte. Aneurismele rupte au cea mai frecventă localizare la nivelul arterei comunicante anterioare (ACoA), urmate de aneurismele la nivelul arterei carotidiene interne (ACI) și arterei cerebrale medii (ACM). La nivelul circulației posterioare, bifurcația trunchiului bazilar reprezintă cea mai comună localizare [4].

### **1.3. FIZIOPATOLOGIA ANEVRISELOR INTRACRANIENE**

Anevrismele cerebrale reprezintă dilatații anormale, dobândite, ale peretelui arterial. Majoritatea anevrismelor intracraniene sunt de tip sacular [13], deși anevrisme fusiforme sau infecțioase pot fi identificate la anumiți indivizi. Acestea sunt descoperite la aproximativ 1-2% din pacienții care efectuează investigații imagistice cerebrale, însă, studiile anatomopatologice efectuate indică o prevalență în rândul populației adulte cuprinsă între 1% și 5%. Reprezintă o patologie extrem de rară la copii, la această vârstă fiind cel mai probabil cauzată de bolile de țesut conjunctiv [14].

Aspectele fiziopatologice ale formării anevrismelor intracraniene au condus la apariția controverselor în managementul acestora, dat fiind faptul că majoritatea anevrismelor nu sângerează niciodată pe parcursul vieții. Riscul anual de ruptură este de aproximativ 1%, dar poate fi grevat de o sângerare masivă și respectiv de un prognostic nefavorabil [15]. Anevrismele intracraniene sunt responsabile de apariția HSAe în 80-85% din cazuri [4].

### **1.4. EVOLUȚIA SPRE RUPTURĂ A ANEVRISELOR SACULARE**

Evoluția unui anevrism sacular intracerebral este imprezvizibilă și variabilă. Acesta poate să rămână staționar dimensional o bună perioadă de timp, dar pot apărea episoade de creștere rapidă, când riscul de ruptură crește semnificativ [1], [24]. Studiile sugerează că progresia anevrismelor este cel mai probabil discontinuă și stocastică decât liniară [25]. Deși unele anevrisme rămân asimptomatice pe tot parcursul vieții, există și situații în care acestea apar, cresc și se rup într-un interval de timp foarte scurt, de ordinul săptămânilor sau lunilor. Acest lucru a fost observat cu precădere la pacienții cu risc familial crescut și la cei cu antecedente de HSA cauzată de ruptura unui alt anevrism [26], [27].



## **CAPITOLUL 2. METODE DE DIAGNOSTIC ȘI STRATEGII TERAPEUTICE**

### ***2.1. CONSIDERAȚII GENERALE***

Scopul primar în managementul anevrismelor este prevenirea rupturii. Până la apariția opțiunilor endovasculare de tratament, metoda preferată de tratament a fost clipirea chirurgicală. În primele stadii, abordarea endovasculară a fost rezervată numai situațiilor în care clipirea nu era posibilă din cauza dimensiunii sau a localizării. În timp, beneficiile tratamentului endovascular s-au dovedit a fi superioare în anumite situații și reprezintă astăzi opțiunea preferată în cazuri selectate [14]. Preferința pentru o metodă sau cealaltă este influențată de numeroase aspecte, aspecte care pot simplifica sau îngreuna decizia, pornind de la particularitățile cazului până la dorința pacientului și nivelul de experiență al centrelor disponibile. Opțiunea de a monitoriza și de a nu interveni asupra unui anevrism intracranian este un aspect intens dezbătut dat fiind faptul că, așa cum a fost menționat și anterior, un procent semnificativ vor rămâne asimptomatice pe parcursul vieții.

### ***2.2. TRATAMENTUL NEUROCHIRURGICAL***

Scopul deciziei de a trata un anevrism nerupt este acela de a izola anevrismul de restul circulației, prin clipirea coletului anevrismal, fără a afecta patența vaselor arteriale perforante mici din jurul anevrismului. În cazul unui anevrism rupt, intervenția chirurgicală oprește sursa sângerării și previne recurența acesteia [44]. Tehnicile sunt variate și depind nu doar de caracteristicile anevrismului ci și de nivelul de experiență al centrului în care se va realiza intervenția neurochirurgicală.

Noi tendințe în sfera intervențiilor chirurgicale moderne au ca scop realizarea de „intervenții chirurgicale de o zi”. Acest lucru presupune externarea pacientului în aceeași zi în care este realizată intervenția, pentru a reduce costurile și povara asupra centrelor medicale specializate, fără a pune în pericol viața pacientului. Un studiu observațional atât retrospectiv cât și prospectiv efectuat pe o cohortă de pacienți care au beneficiat de clipire microchirurgicală a unui anevrism intact, a arătat că și în cazul acestui tip de intervenție poate fi luată în calcul spitalizarea de scurtă

durată a pacienților selectați [45]. Această tendință necesită perfecționarea strategiilor terapeutice și optimizarea monitorizării pacienților în afara spitalului.

Chirurgia anevrismelor intracraniene s-a dezvoltat foarte mult prin intermediul procedurilor microchirurgicale, proceduri care permit astăzi accesul în majoritatea localizărilor. Din punct de vedere al tehnicilor chirurgicale aplicate, o primă clasificare poate fi făcută în funcție de localizarea anatomică a anevrismelor și a modului de acces. Craniotomia poate fi efectuată în multiple moduri, în funcție de localizarea anevrismului și de experiența neurochirurgului. Pentru anevrismele situate la nivelul arterelor din circulația cerebrală anterioară, craniotomia frono-sfeno-temporală este cea mai comună și presupune incizie frontotemporală și disecția subfascială a mușchiului temporal, urmată de efectuarea controlată a unei mici găuri la nivelul craniului și deschiderea curbilinară a durei. Alte tipuri de craniotomii includ: craniotomia frontală sau interemisferică cu incizie bicoronală [46].

Pentru anevrismele localizate în circulația cerebrală posterioară, lucrurile se pot complica semnificativ, mai ales dacă anevrismul este situat la nivelul segmentului P2 al ACP. Acest segment este divizat într-un segment anterior P2a și unul posterior P2p de către porțiunea posterioară a pedunculului cerebral. Craniotomia poate fi efectuată de asemenea la nivel pterional, interemisferic subtemporal și occipital. Deși abordarea subtemporală permite vizualizarea segmentului P2a, expunerea adecvată pentru intervenția microchirurgicală este limitată din cauza localizării în cisterna superioară. Pentru segmentul P2p abordarea preferată este cea transtentorială interemisferică unde artera poate fi manipulată cu ușurință.

### ***2.3. TRATAMENTUL ENDOVASCULAR***

Tratamentul endovascular a fost la început utilizat numai în cazul leziunilor inaccesibile din punct de vedere neurochirurgical, cu precădere la nivelul circulației cerebrale posterioare. Pe măsura dezvoltării de tehnici, device-uri și dobândirea experienței, terapia endovasculară și-a extins indicațiile, devenind o alternativă redutabilă tratamentului chirurgical [14]. Prezintă numeroase avantaje, dar în continuare există anumite limitări în alegerea acestei proceduri, limitări ce țin de cele mai multe ori de localizarea anatomică, dimensiunea anevrismului sau geometria nefavorabilă dar și de expertiza și experiența echipei de radiologie intervențională. Deși cercetările au arătat rezultate mai bune în cazul procedurilor de embolizare, acestea prezintă

în continuare dezavantajul unei rate de recanalizare mai mare comparativ cu terapia chirurgicală, rată ce depinde și de tehnica endovasculară aleasă.

Tehnicile endovasculare sunt realizate sub anestezie generală și heparinoterapie iar principiile de bază sunt similare, indiferent de tipul de device utilizat. Prin cateterul ghid este inserat un microcateter de care este atașată o spirală metalică, până la nivelul anevrismului. Spirala metalică este detașată de cateter cu ajutorul unui curent electric transmis prin acesta și sigilează deschiderea anevrismului. Spirala va rămâne definitiv în această poziție. Există situații în care mai multe spirale sunt necesare pentru izolarea completă a anevrismului de restul circulației. Toate procedurile sunt realizate sub ghidaj fluoroscopic. Managementul post-procedural include continuarea heparinoterapiei timp de 48h și monitorizarea atentă pentru prevenirea vasospasmului. Pacientul se externează cu indicația de tratament antiagregant plachetar cu aspirina în doză mică sau clopidogrel timp de cel puțin 3 luni, în funcție de particularitățile pacientului [68].

### **CAPITOLUL 3. MODELE PATOGENICE ANEVRISMALE**

Trainingul în specialitățile chirurgicale și în special în chirurgia cerebrovasculară, o subspecialitate a neurochirurgiei, este extrem de dificil de realizat din cauza numărului de departamente neurochirurgicale în creștere și a lipsei centrelor cu experiență asupra patologiilor specifice. Pentru a face față noilor cerințe este acordată o atenție particulară investiției în modele experimentale de aneurisme pentru instruirea tinerilor specialiști. Deși există numeroase modele de aneurisme descrise în literatură, pentru elucidarea patogenezei și a terapiei optime, nu toate sunt reproductibile. Fiecare model experimental prezintă avantajele și dezavantajele sale în materie de simulare a realității, costuri, posibilități tehnice, etc.

# **STUDIUL 1: MODELE PATOGENICE ALE GENEZEI ANEVRISELOR INTRACRANIENE. STUDIU EXPERIMENTAL LA SOBOLANI.**

## **METODOLOGIE STUDIULUI**

### ***Scopul studiului***

Elaborarea unui model microchirurgical de aneurisme la șobolan, fezabil în trainingul neurochirurgical și în studiul anatomopatologic al aneurismelor.

### ***Designul Studiului***

Studiul a fost realizat în cu ajutorul biobazei pentru microchirurgie a Spitalului al Spitalului Clinic de Urgență Floreasca din Bucuresti. Animalele experimentale folosite au fost șobolani de sex masculin din rasa Brown Norway, cu vârste cuprinse între 10 și 16 săptămâni (media de 13 săptămâni) și cu o greutate cuprinsă între 250 și 400 de grame (media de 320 de grame). Am efectuat n=10 replantări de membre posterioare la șobolani. Etapele chirurgicale și managementul preoperator sunt descrise în detaliu. Am evaluat permeabilitatea vasculară prin evaluare clinică - culoare, temperatură, timp de reumplere capilară. Șobolanii au fost inspectați zilnic pentru semne de infecție. Regenerarea nervoasă a fost evaluată prin metoda amprentei piciorului. Pentru anestezie, animalele au fost plasate în camera de inducție, cu un flux de gaz anestezic. Șobolanii au fost anesteziați cu Xilazină (0,02 ml) și Ketamină (0,01 ml). Monitorizarea pe parcursul anesteziei a fost efectuată folosind reflexul la ciupirea cozii, rata respiratorie, rata pulsului și culoarea țesuturilor. Întreaga operațiune a fost efectuată în condiții aseptice, iar profilaxia cu antibiotice a fost administrată folosind Clavulox 0,1 ml/100 g s.c. la începutul operației. Pierderea de fluide în timpul operației a fost compensată cu 6-7 ml soluție de clorură de sodiu 0,9%, administrată prin injecție intraperitoneală. Nu au fost utilizate medicamente vasodilatatoare sau anticoagulante, cu excepția perfuziei membrelor.

## DISCUȚII

Deși cu câteva decenii în urmă, tehnica de sutură microvasculară era domeniul neurochirurgilor, astăzi aproape fiecare specialitate chirurgicală folosește această tehnică pentru patologia sa. Multe programe au integrat instruirea în tehnici de anastomoză microvasculară în programele lor. Chirurgii sunt instruiți fie în instituția lor, dacă aceasta are un laborator animal de microvasculară, fie sunt trimiși la centre care organizează cursuri de microsuture.

Materialele inițial utilizate pentru învățarea tehnicilor de sutură și nod microchirurgical sunt tuburile de latex și silicon. Cu toate acestea, senzația de manipulare a țesutului biologic viabil se obține numai în laboratoarele cu animale mici. Modelele disponibile pentru instruirea tehnicilor de anastomoză microvasculară pot fi clasificate în trei categorii: cele non-biologice și non-funcționale, cele biologice și non-funcționale și modelul animal mic vital, care necesită investiții și întreținere. Fiecare dintre aceste modele are avantaje și dezavantaje, care sunt foarte cunoscute. Abouod și colab. au propus un model de cap de cadavru perfuzat pentru instruirea procedurilor neurochirurgicale. Succesul unei suture microvasculare, indiferent de tehnică, poate fi dovedit numai prin supraviețuirea părților replantate în experimente cronice, de exemplu, replantarea cozii și a membrilor sau transplantul de organe la șobolani.

În concluzie, instruirea în tehnicile microchirurgicale este crucială pentru pregătirea chirurgilor în specialități diverse. Utilizarea modelului de laborator pe șobolani este populară în microchirurgia vasculară și oferă o oportunitate valoroasă pentru dezvoltarea abilităților necesare în acest domeniu complicat.

## **STUDIUL 2: EVALUARE PARTICULARITĂȚILOR CLINICE ȘI EVOLUTIVE LA PACIENȚII CU ANEVRIȘME CEREBRALE ÎN RAPORT CU LOCALIZAREA**

### **SCOP ȘI OBIECTIVE**

**Scopul studiului** a fost evaluarea particularităților diagnostice și evolutive la pacienții cu anevrisme cerebrale în raport cu localizarea acestuia.

#### **Obiectivele specifice ale acestui studiu au fost:**

- Compararea caracteristicilor clinice și imagistice ale pacienților cu anevrisme cerebrale
- Evaluarea evoluției anevrismelor cerebrale în raport cu localizarea lor
- Investigarea factorilor de risc și a factorilor prognostici care pot influența evoluția anevrismelor cerebrale în funcție de localizarea acestora, incluzând vârsta pacienților și comorbiditățile asociate
- Elaborarea unui set de recomandări și ghiduri clinice pentru diagnosticul, monitorizarea și managementul anevrismelor cerebrale în funcție de localizare, cu scopul de a îmbunătăți deciziile clinice și prognosticul pacienților.

### **METODOLOGIA STUDIULUI**

Pe baza scopului și obiectivelor cercetării au fost definit designul și metodologia cercetării, principalele caracteristici ale acestuia fiind:

- Retrospectiv – datele au fost colectate în perioada 1 noiembrie 2020 – 1 iunie 2022 pentru pacienți internate într-un interval de 22 ani - 1 ianuarie 2000 – 30 iunie 2022
- Unicentric – a inclus pacienți internate în cadrul Spitalului Bagdasar Arseni din București
- Descriptiv
- Non-intervențional

#### Criterii de eligibilitate

- Diagnosticul de anevrism cerebral la externare
- Vârsta peste 16 ani
- Prezența tuturor datelor necesare

## REZULTATE

### *Localizarea anevrismală*

Analizând datele obținute, se poate observa că anevrismele cerebrale prezintă o variație semnificativă în funcție de localizarea lor. Printre localizările cu frecvențe mai mari se numără comunicanta anterioară, carotida internă și cerebrala medie. Comunicanta anterioară înregistrează cea mai mare frecvență, cu un număr impresionant de 1037 de cazuri, urmată de carotida internă cu 370 de cazuri și cerebrala medie cu 399 de cazuri. În contrast, cerebeloasa posterioară și cerebrala posterioară prezintă cele mai mici numere de cazuri, cu 25 și, respectiv, 41 de cazuri.

## DISCUȚII

Scopul și obiectivele studiului, care sunt de a examina caracteristicile diagnosticului și evoluția anevrismelor cerebrale în funcție de localizare, sunt congruente cu direcția actuală a cercetării în domeniul neurochirurgiei. Există o mulțime de studii care se concentrează pe caracteristicile clinice și imagistice ale anevrismelor cerebrale, dar abordarea acestui studiu este unică, deoarece include un lot important de pacienți - 2840.

Observațiile noastre se aliniază cu tendințele existente în literatura de specialitate privind localizarea anevrismelor cerebrale. Similar cu studiile anterioare, am descoperit că anevrismele cerebrale sunt frecvente în regiunea comunicantei anterioare, carotidei interne și cerebrale medii. În particular, frecvența mare a anevrismelor în regiunea comunicantei anterioare, evidențiată de cele 1037 de cazuri înregistrate în acest studiu, confirmă constatările anterioare [102].

Distribuția vârstelor pacienților studiați reflectă un model de incidență pe larg acceptat în literatura medicală existentă. Conform studiilor anterioare, vârsta medie a pacienților cu aneurisme cerebrale este adesea situată în jurul a cincizeci de ani. Mediana noastră de 58 de ani și vârsta medie de 57.702 ani se aliniază cu aceste constatări, sugerând că acest studiu este reprezentativ pentru populația mai largă a pacienților cu aneurisme cerebrale.

Observațiile noastre că aneurismele basilare și cerebrale interne apar de obicei la pacienții mai în vârstă, în timp ce aneurismele cerebeloase posterioare sunt mai comune la pacienții mai tineri [103].

Examinarea datelor a dezvăluit o prevalență crescută a aneurismelor cerebrale la populația de sex feminin (57,465% din cazuri) în comparație cu cea de sex masculin (42,535% din cazuri), aceste rezultate sunt similare cu literatura [104]. Acest rezultat este consistent pentru majoritatea locațiilor aneurismelor analizate, indicând o posibilă predilecție a aneurismelor cerebrale către sexul feminin, indiferent de locația acestora.

Cu toate acestea, se impune precauție în interpretarea acestor rezultate. Deși datele indică o tendință, acestea nu oferă dovezi de cauzalitate. Factori cum ar fi variațiile genetice, comportamentul de stil de viață și factorii de mediu pot fi de asemenea implicați în influențarea diferențelor observate.

Hipertensiunea este recunoscută în literatura medicală ca un factor de risc major pentru dezvoltarea și ruperea aneurismelor cerebrale [105]. În ceea ce privește localizarea aneurismelor, studiile au indicat că există anumite asocieri între HTA și localizarea aneurismelor cerebrale, dar aceste asocieri pot varia în funcție de mai mulți factori, inclusiv etnicitate, sex, istoricul familial și alți factori de risc individuali [106]. În cazul studiului nostru procentul de pacienți cu istoric de hipertensiune arterială a fost aproximativ 19%, cu variații în raport cu localizarea aneurismului arterial.

Diabetul zaharat de tip II (DZ) este, de asemenea, un factor de risc important pentru aneurismele cerebrale. Cu toate acestea, unele studii au sugerat că DZ poate avea un efect de "protecție" împotriva dezvoltării aneurismelor cerebrale, deși mecanismele exacte nu sunt pe deplin înțelese [107]. Analiza cazurilor inclus în cercetare indică că DZ este prezent într-un procent mai mic dintre cazurile de aneurism cerebral comparativ cu HTA, ceea ce este în concordanță cu literatura medicală existentă. De asemenea, deși există diferențe în raport cu localizarea, datele nu arată o evoluția mai severă în cazul acestor pacienți.



Din păcate, multe aneurisme cerebrale rămân asimptomatice până la momentul rupturii. În literatura de specialitate, se estimează că aproximativ 50% până la 80% dintre aneurismele cerebrale sunt asimptomatice, în funcție de localizare, dimensiune și pacientul individual. Acestea sunt adesea descoperite în mod accidental, în timpul investigațiilor pentru alte afecțiuni [108].

Analizând datele colectate, observăm că majoritatea pacienților cu aneurisme cerebrale, indiferent de localizarea acestora, se află într-o stare generală bună la momentul prezentării la spital. Concret, 75.81% din totalul de 2840 de pacienți se încadrează în această categorie. Pe de altă parte, doar 9.824% din pacienți se află într-o stare gravă. Aceste cifre reflectă tendința generală observată în literatura de specialitate, care sugerează că majoritatea aneurismelor cerebrale sunt asimptomatice până în momentul ruperii, motiv pentru care pacienții pot avea o stare generală bună la momentul diagnosticării.

Pe de altă parte, observăm o diferență semnificativă în funcție de localizarea aneurismului. Pacienții cu aneurisme situate la nivelul arterei cerebeloase posterioare se deosebesc semnificativ, cu 96.000% dintre ei aflați în stare bună și niciunul în stare gravă. Pe de altă parte, pacienții cu aneurisme cerebrale medii și posterioare prezintă cel mai mare procent de cazuri în stare stări grave, respectiv 12.030% și 12.195%. Acest lucru sugerează că localizarea aneurismului poate influența semnificativ starea generală a pacienților la prezentare, un aspect care trebuie luat în considerare în managementul acestora.

Din păcate, multe aneurisme cerebrale rămân asimptomatice până la momentul rupturii. În literatura de specialitate, se estimează că aproximativ 50% până la 80% dintre aneurismele cerebrale sunt asimptomatice, în funcție de localizare, dimensiune și pacientul individual. Acestea sunt adesea descoperite în mod accidental, în timpul investigațiilor pentru alte afecțiuni [109].

În cadrul studiului nostru cele mai multe aneurisme au fost diagnosticate în urma manifestării simptomelor (63,169%), restul fiind descoperite incidental. Localizările cu cel mai mare procentaj de diagnosticare pe baza simptomelor sunt artera cerebeloasă posterioară (72%) și artera oftalmică (70,588%). Aneurismele periculoase prezintă cel mai mic procentaj de diagnosticare pe baza simptomelor (54,286%) și cel mai mare procentaj de diagnosticare incidentală (45,714%).

Este important de reținut că diagnosticarea incidentală a aneurismelor cerebrale poate indica lipsa simptomelor evidente sau faptul că pacienții nu conștientizează severitatea simptomelor pe care le au. Pe de altă parte, un procent mai mare de diagnosticare pe baza

simptomelor sugerează o prezență mai mare a manifestărilor clinice care determină pacienții să caute îngrijire medicală. Decizia de tratament poate fi influențată de modul în care a fost descoperit aneurismul, starea generală a pacientului și riscul potențial de ruptură a aneurismului.

Când aneurismele cerebrale devin simptomatice, pot provoca o varietate de simptome, în funcție de localizarea lor exactă în creier și de dimensiunile lor. Simptomele pot varia de la cele mai puțin specifice, cum ar fi durerile de cap și amețelile, până la simptome neurologice specifice localizate, cum ar fi paralizia feței sau a membrelor, tulburări de vedere, dificultăți de vorbire, confuzie sau chiar pierderea stării de conștiență [110].

Durerile de cap sunt de departe cel mai frecvent simptom raportat și sunt adesea descrise ca fiind cele mai severe dureri de cap pe care un individ le-a avut vreodată. Acestea sunt adesea însoțite de simptome precum greață, vărsături și sensibilitate la lumină. Aproximativ 50% dintre pacienții cu aneurisme cerebrale rupte raportează dureri de cap severe [111]. Cefaleea a fost cel mai frecvent simptom, cu 51,725% dintre pacienți raportând prezența acestui simptom. Aneurismele cerebeloase posterioare (64%) și cele la artera oftalmică (61,76%) au prezentat cea mai mare frecvență a cefaleei. În cazul aneurismelor cerebrale interne, 52,67% dintre pacienți nu au prezentat cefaleea.

Vertijul sau senzația de instabilitate este mai puțin frecventă și este raportată de aproximativ 10% dintre pacienții cu aneurisme cerebrale. Cu toate acestea, acest simptom poate fi mai frecvent în cazul aneurismelor care afectează anumite artere cerebrale care furnizează sânge către regiunile cerebrale responsabile cu echilibrul și coordonarea [112]. Vertijul este un simptom mai puțin frecvent, prezent la doar 7,465% dintre pacienți. Aneurismele bazilare (11,719%) și cele la artera oftalmică (14,706%) au înregistrat procente mai mari de pacienți cu vertij.

Pareza sau slăbiciunea musculară este un alt simptom comun care apare atunci când un aneurism afectează zonele motorii ale creierului sau căile neuronale asociate. Studiile arată că între 20% și 30% dintre pacienții cu aneurisme cerebrale pot avea pareză la momentul diagnosticului [8]. Pareza a fost prezentă la 20,317% dintre pacienți. Cele mai multe cazuri de pareză s-au înregistrat la aneurismele cerebrale posterioare (26,829%), urmate de cele cerebrale anterioare (22,059%) și bazilare (21,094%).

Criza epileptică și pierderea conștienței sunt considerate simptome severe și sunt adesea asociate cu aneurisme cerebrale rupte sau cu dimensiuni mari. Acestea sunt mai puțin frecvente, fiind raportate de mai puțin de 10% dintre pacienți [8]. Criza epileptică nu este o complicație

comună la pacienții cu anevrisme cerebrale, fiind prezentă în doar 1% dintre cazuri. Nu s-au putut trage concluzii clare în funcție de localizarea anevrismului, dat fiind numărul redus de cazuri.

Pierderea stării de conștiență a fost raportată în doar 2% dintre cazuri. Cea mai mare incidență a acestui simptom a fost în cazul anevrismelor arterei periculoase (5,71%), în timp ce cea mai mică incidență a fost la anevrismele cerebrale localizate în artera cerebrală anterioară (1,471%).

Când comparăm aceste rezultate cu literatura de specialitate, putem observa că există o variație semnificativă în prezentarea simptomelor în funcție de localizarea anevrismului. Cefaleea pare să fie mai comună la anevrisme în anumite locații, cum ar fi artera cerebeloasă posterioară și artera oftalmică. De asemenea, studiul nostru sugerează că vertijul și pareza pot fi mai comune în anumite localizări ale anevrismului, cum ar fi artera bazilară și artera oftalmică pentru vertij și artera cerebrală posterioară pentru pareză.

Conform rezultatele studiului nostru, majoritatea pacienților (67%) au avut un scor GCS de 15 la prezentare, indicând un nivel de conștiență neafectat. Datele sugerează că pacienții cu anevrisme în artera comunicantă posterioară și cei cu anevrisme în artera cerebeloasă posterioară au avut scoruri GCS mai mici, indicând un nivel mai mare de afectare neurologică.

Pacienții cu scoruri GCS de 13-15 au fost considerați a avea afectare ușoară sau fără afectare, cei cu scoruri GCS de 9-12 au fost considerați a avea afectare moderată, iar cei cu scoruri GCS sub 9 au fost considerați a avea afectare severă. În general, aceste date sunt în concordanță cu tendințele observate în literatura de specialitate [113].

Rezultatele analizei efectuate pe eșantionul de 2,840 de pacienți cu anevrisme cerebrale indică o distribuție heterogenă a duratei de internare, cu o valoare medie de 10.526 de zile și o deviație standard de 13.816. Această variație semnificativă sugerează o dispersie mare a datelor, cu internări variind de la mai puțin de o zi până la un an.

În plus, localizarea anevrismului s-a dovedit a fi un factor determinant în durata de internare. Pacienții cu anevrisme situate în carotida internă sau în zona comunicantă posterioară au înregistrat cele mai lungi durate de internare, cu o durată maximă de 367 de zile. În contrast, anevrismele situate în regiunile cerebeloasă posterioară, cerebrală anterioară, cerebrală medie și periculoasă au prezentat internări mai scurte, cu valori medii sub 10 zile.

În ceea ce privește mortalitatea, 15.528% dintre pacienți au decedat în timpul internării. Distribuția deceselor a variat în funcție de localizarea anevrismului, cu procente mai ridicate în

cazul anevrismelor bazilare, carotida interna și comunicantă anterioară, în timp ce localizările cerebeloase posterioare, cerebrale anterioare și cerebrale interne au înregistrat procente mai scăzute de decese.

## CONCLUZII GENERALE

1. Există o nevoie crescută de instruire în tehnici de anastomoză microvasculară, cu multe programe de formare integrând astfel de cursuri. Instruirea poate avea loc fie în instituții care dispun de laboratoare de microvasculară, fie la centre specializate care organizează cursuri de microsuture.
2. Instruirea microchirurgicală de laborator pe șobolani a devenit un model popular în chirurgia microvasculară, oferind oportunitatea de a exersa și a învăța din greșeli într-un mediu simulat înainte de a efectua operații pe oameni.
3. Instruirea în tehnicile microchirurgicale este crucială pentru pregătirea chirurgilor în diverse specialități, contribuind la îmbunătățirea rezultatelor clinice.
4. Procedura de replantare a membrilor posterioare la șobolani s-a dovedit a fi fezabilă într-un context de laborator, cu un timp operator mediu de 183 minute și un timp de ischemie de aproximativ 25 minute.
5. Procedura a avut o rată de supraviețuire pe termen lung de peste 90 de zile pentru toți șobolanii incluși în studiu, indicând un succes clinic considerabil al tehnicilor de microchirurgie utilizate.
6. Regenerarea nervoasă a progresat în mod constant pe parcursul unei perioade de 6 luni, cu toți șobolanii demonstrând o regenerare nervoasă completă la 6 luni postoperator.
7. Modelul microchirurgical de anevrisme la șobolan este un instrument valoros pentru trainingul neurochirurgical și pentru studiul anatomopatologic al anevrismelor. În plus, acesta ar putea servi drept model pentru alte studii viitoare de microchirurgie.
8. În studiul privind pacienții diagnosticați cu anevrisme cerebrale, vârsta medie a se aliniaza cu datele literaturii de specialitate, confirmând reprezentativitatea eșantionului studiat. Există diferențe de vârstă semnificative în funcție de localizarea anevrismelor, cu anevrismele basilare și cerebrale interne fiind mai frecvente la pacienții vârstnici, iar cele cerebeloase posterioare la cei mai tineri.

9. Aneurismele cerebrale au fost mai frecvente în populația de sex feminin, indicând o potențială predispoziție pentru sexul feminin.
10. Hipertensiunea arterială și diabetul zaharat de tip II pot fi factori de risc importanți pentru dezvoltarea aneurismelor cerebrale, însă influența lor variază în funcție de localizarea aneurismului și de alți factori individuali.
11. Majoritatea pacienților cu aneurisme cerebrale se află într-o stare generală bună la prezentare, cu o diferență semnificativă în funcție de localizarea aneurismului.
12. Cefaleea este cel mai frecvent simptom raportat de pacienții cu aneurisme cerebrale, cu variații în funcție de localizarea aneurismului. Alte simptome, precum vertijul și pareza, sunt mai puțin frecvente, însă au fost observate în proporții mai mari la aneurismele bazilare și la cele la artera oftalmică.
13. În ceea ce privește mortalitatea, 15.26% din pacienții studiați au decedat, cea mai mare parte a acestora fiind în grupul de pacienți cu stare gravă la prezentare (34.62%).
14. Rezultatele acestei cercetări reconfirmă importanța vitală a neurochirurgiei vasculare ca domeniu major în contextul neuroștiințelor. În ciuda avansurilor tehnologice care au diversificat și îmbogățit tehnicile de tratament complementare, pregătirea riguroasă a tinerilor neurochirurghi rămâne un pilon fundamental în managementul afecțiunilor cerebrovasculare. Tehnologia poate fi un adjuvant, dar nu înlocuiește necesitatea unei pregătiri solide și aprofundate în neurochirurgie vasculară, aceasta fiind în mod esențial o disciplină hands-on. Tinerii neurochirurghi trebuie să fie echipați cu abilitățile necesare pentru a face față oricărei complicații care ar putea apărea în cursul evoluției pacienților cu patologie vasculară cerebrală. Abordarea holistică, care combină cunoștințele tehnice, dexteritatea manuală, și aplicarea judicioasă a tehnologiilor de vârf, va continua să fie un reper pentru excelența în neurochirurgia vasculară, asigurându-ne că pacienții vor beneficia de cel mai înalt nivel de îngrijire.

## BIBLIOGRAFIE (SELECTIVĂ)

[102] A. J. Molyneux *et al.*, “International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and,” *Lancet (London, England)*, vol. 366, no. 9488, pp. 809–817, Sep. 2005, doi: 10.1016/S0140-6736(05)67214-5.

[103] S. Marbacher *et al.*, “Complex bilobular, bisaccular, and broad-neck microsurgical aneurysm formation in the rabbit bifurcation model for the study of upcoming endovascular techniques,” *Am. J. Neuroradiol.*, vol. 32, no. 4, pp. 772–777, 2011, doi: 10.3174/ajnr.A2374.

[104] M. D. Forrest and G. V. O’Reilly, “Production of experimental aneurysms at a surgically created arterial bifurcation,” *Am. J. Neuroradiol.*, vol. 10, no. 2, pp. 400–402, 1989.

[105] Keedy A. An overview of intracranial aneurysms. *Mcgill J Med.* 2006 Jul;9(2):141-6. PMID: 18523626; PMCID: PMC2323531.

[106] Czyżewski, W.; Hoffman, Z.; Szymoniuk, M.; Korulczyk, P.; Torres, K.; Staśkiewicz, G. The Incidence, Localization and Clinical Relevance of Arterial Fenestrations and Their Association to Brain Aneurysms: A Case–Control Study Based on the STROBE Guidelines. *Brain Sci.* 2022, 12, 1310.

[107] Md Al Amin Sheikh, Anis Suhaila Shuib, Mohd Hardie Hidayat Mohyi, A review of hemodynamic parameters in cerebral aneurysm, *Interdisciplinary Neurosurgery*, Volume 22, 2020, 100716

[108] Tada Y, Wada K, Shimada K, Makino H, Liang EI, Murakami S, Kudo M, Kitazato KT, Nagahiro S, Hashimoto T. Roles of hypertension in the rupture of intracranial aneurysms. *Stroke.* 2014 Feb;45(2):579-86.

[109] Lindgren AE, Kurki MI, Riihinen A, Koivisto T, Ronkainen A, Rinne J, Hernesniemi J, Eriksson JG, Jääskeläinen JE, von und zu Fraunberg M. Type 2 diabetes and risk of rupture of saccular intracranial aneurysm in eastern Finland. *Diabetes Care.* 2013 Jul;36(7):2020-6. doi: 10.2337/dc12-1048.

[110]Cianfoni A, Pravatà E, De Blasi R, Tschuor CS, Bonaldi G. Clinical presentation of cerebral aneurysms. *Eur J Radiol*. 2013 Oct;82(10):1618-22. doi: 10.1016/j.ejrad.2012.11.019. Epub 2012 Dec 10. PMID: 23238357.

[111] InformedHealth.org [Internet]. Cologne, Germany: Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2006-. Brain aneurysm: Overview. 2018 Nov 29. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541149/>

[112] Date I. Symptomatic unruptured cerebral aneurysms: features and surgical outcome. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2010;50(9):788-99. doi: 10.2176/nmc.50.788. PMID: 20885113.

[113]Behrouz R, Birnbaum LA, Jones PM, Topel CH, Misra V, Rabinstein AA. Focal Neurological Deficit at Onset of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Frequency and Causes. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016 Nov;25(11):2644-2647.