

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
**‘ΣΗΡΑΓΓΩΔΗ
ΑΓΓΕΙΩΜΑΤΑ’**

ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ Α. ΣΤΑΜΑΤΑΚΗΣ

ΕΠΙΒΛΕΠΟΝ ΜΕΛΟΣ ΔΕΠ: ΠΑΠΑΘΑΝΑΣΙΟΥ
ΜΑΤΘΙΛΔΗ-ANNA, ΕΠΙΚΟΥΡΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ
ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ ‘ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑ’

ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2012



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
‘ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑ’

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
‘ΣΗΡΑΓΓΩΔΗ
ΑΓΓΕΙΩΜΑΤΑ’

ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ Α. ΣΤΑΜΑΤΑΚΗΣ

ΕΠΙΒΛΕΠΟΝ ΜΕΛΟΣ ΔΕΠ: ΠΑΠΑΘΑΝΑΣΙΟΥ ΜΑΤΘΙΛΔΗ-ANNA, ΕΠΙΚΟΥΡΗ
ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

ΜΕΛΗ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:

ΓΟΥΛΙΑΜΟΣ ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ
ΑΘΗΝΩΝ

ΜΑΓΚΟΥΦΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ, ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΟΣ ΝΕΥΡΟΑΚΤΙΝΟΛΟΓΟΣ

ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ, 2012

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Για αρκετά χρόνια το τοπίο σχετικά με τα σηραγγώδη αγγειώματα του εγκεφάλου ήταν ομιχλώδες. Σταδιακά, τόσο η ευρεία διάδοση της απεικόνισης με μαγνητικό συντονισμό με την επακόλουθη ανακάλυψη διαρκώς πιο εξελιγμένων τεχνικών, όσο και η αλματώδης πρόοδος της γενετικής επέτρεψαν την σαφέστερη μελέτη αυτών των αγγειακών δυσπλασιών του κεντρικού νευρικού συστήματος. Σε αυτήν την εργασία θα γίνει μία ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας με σκοπό να παρουσιαστούν τα νεότερα στοιχεία σχετικά με την αιτιοπαθογένεια των σηραγγωδών αγγειωμάτων, τα απεικονιστικά χαρακτηριστικά τους, η κλινική τους πορεία και, εν συντομία, οι διαθέσιμες θεραπευτικές λύσεις.

Θα ήθελα σε αυτό το σημείο να ευχαριστήσω την Επίκουρη Καθηγήτρια Ακτινολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών κυρία Ματθίλδη-Άννα Παπαθανασίου για την χρήσιμη καθοδήγηση και τις καίριες επισημάνσεις της που βοήθησαν στην συγγραφή αυτής της εργασίας.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΣΕΛΙΔΕΣ

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ-ΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΔΥΣΠΛΑΣΙΕΣ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ.....	6
2.ΟΡΙΣΜΟΣ-ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ.....	9
3.ΕΝΤΟΠΙΣΗ.....	11
4.ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ.....	11
5.ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ	
5.1.Κυτταρικές και μοριακές αλληλεπιδράσεις ελέγχου της αγγειογένεσης.....	12
5.2.Αγγειογένεση και σχηματισμός αγγειακών δυσπλασιών του εγκεφάλου.....	13
5.3.Τα γονίδια των σηραγγωδών δυσπλασιών και η αγγειογένεση.....	14
5.4.Γενετικά και περιβαλλοντικά ‘second hits’.....	17
5.5.Ο ρόλος της ανοσοτροποποίησης.....	18
5.6.Ο ρόλος του αιματοεγκεφαλικού φραγμού.....	18
5.7. Η συσχέτιση με προηγούμενη ακτινοβολήση του εγκεφάλου.....	19
5.8.Η συσχέτιση με τα φλεβικά αγγειώματα.....	20

B.ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

6.ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ	
6.1.Απεικόνιση με ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία.....	23
6.2.Απεικόνιση με αξονική τομογραφία.....	23
6.3.Απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία	
6.3.1Τεχνικά στοιχεία.....	26
6.3.2.Η απεικόνιση σε σχέση με την ιστολογία.....	27
6.3.3.Συσχέτιση των απεικονιστικών χαρακτηριστικών με την κλινική πορεία της νόσου.....	31
6.3.4.Άτυπες μορφές.....	33
6.3.5Ασυνήθεις εντοπίσεις.....	37
7.ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ	
7.1.Επιληπτικές κρίσεις.....	41
7.2.Κεφαλαλγίες.....	42
7.3.Εστιακά νευρολογικά σημεία.....	43
7.4.Αιμορραγία.....	43

8.ΦΥΣΙΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗ.....	45
9.ΘΕΡΑΠΕΙΑ	
9.1.Εισαγωγή.....	48
9.2.Θεραπευτική αντιμετώπιση των σηραγγωδών αγγειωμάτων του στελέχους.....	48
9.3.Θεραπευτική προσέγγιση των σηραγγωδών αγγειωμάτων που προκαλούν επιληψία.....	50
9.4.Στερεοτακτική ραδιοθεραπεία.....	51
10.ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ.....	52

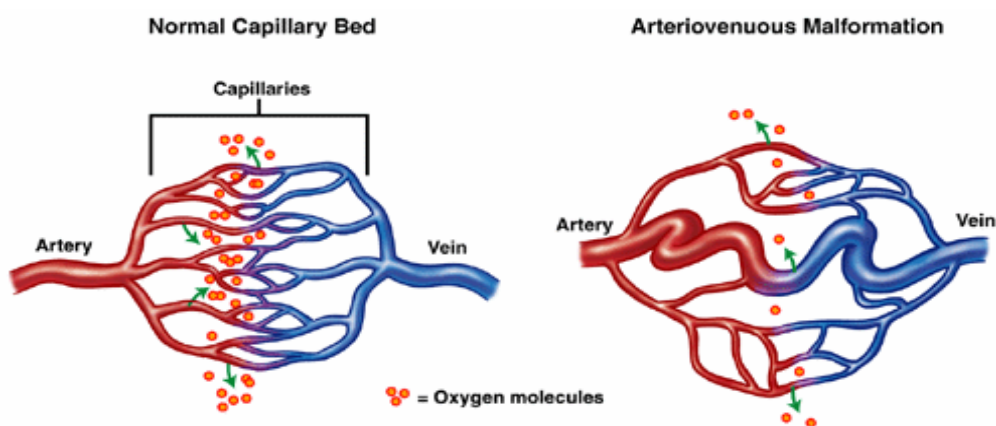
A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ-ΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΔΥΣΠΛΑΣΙΕΣ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

Το σπαραγγώδες αιμαγγείωμα(cavernous angioma, cavernous malformation, cavernoma) πρωτοπεριγράφηκε από τον Luscha το 1853 ως τυχαίο εύρημα σε έναν αυτοκτονικό ασθενή.[1] Αποτελεί μια μορφή αγγειακής δυσπλασίας του εγκεφάλου. Παλαιότερα, λόγω της αδυναμίας ανάδειξής τους από την ψηφιακή αγγειογραφία ή και την αξονική τομογραφία, είχαν χαρακτηριστεί ως αγγειογραφικά λανθάνουσες ή κρυπτικές αγγειακές δυσπλασίες. Ο όρος κρυπτικές αγγειακές δυσπλασίες χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1956 από τους Russel και Crawford[2]

Κλασικά, οι αγγειακές δυσπλασίες του εγκεφάλου χωρίζονται σε τέσσερις κατηγορίες με βάση την κατάταξη του Russell και του Rubinstein το 1963[3]: Αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, φλεβικά αγγειώματα, σπαραγγώδη αγγειώματα και τριχοειδικές τηλεαγγειεκτασίες. Ιστολογικά, κλινικά και απεικονιστικά, αυτές οι δυσπλασίες αποτελούν ξεχωριστές κατηγορίες. Παρόλα αυτά, έχει περιγραφεί η συνύπαρξη δύο ή περισσότερων τέτοιων ανωμαλιών στον ίδιο ασθενή, ακόμα και μέσα στην ίδια βλάβη.[4]

Οι αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες αποτελούνται από συλλογές αρτηριών και φλεβών που στερούνται τριχοειδικό δίκτυο, γεγονός που οδηγεί σε αρτηριοφλεβώδη επικοινωνία.(εικόνα 1) Αυτό το "δίκτυο" των ανώμαλων επικοινωνιών αποτελεί τη φωλεά. Τυπικά, εστίες εγκεφαλικού ιστού απαντώνται μεταξύ αυτών των ανώμαλων αγγείων.



Εικόνα 1: Σχηματική αναπαράσταση αρτηριοφλεβώδους δυσπλασίας

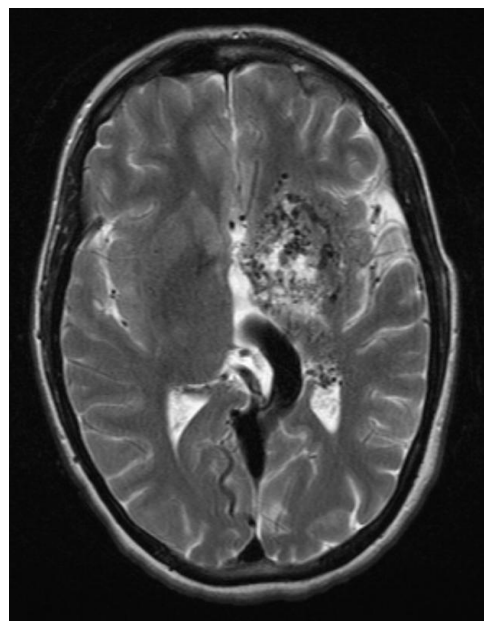
Ενώ οι εμπλεκόμενες αρτηρίες μπορεί να παρουσιάσουν μεταβολές στον ελαστικό χιτώνα, ίνωση του μέσου και λέπτυνση των τοιχωμάτων τους, οι αλλαγές στις φλέβες λόγω της επικοινωνίας με τις αρτηρίες είναι πιο σημαντικές. Αυτές περιλαμβάνουν εναπόθεση ελαστικού

ιστού και πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών στο φλεβικό τοίχωμα. [5]

Σε ένα ποσοστό 10% δημιουργούνται ψευδοανευρύσματα, αυξάνοντας την πιθανότητα αιμορραγίας.[5] Ο ετήσιος κίνδυνος αιμορραγίας είναι ~2% και αυξάνεται σε περιπτώσεις προηγούμενης αιμορραγίας, σε παρουσία ψευδοανευρυσμάτων, σε απόφραξη της φλεβικής απορροής και όταν η φλεβική απορροή γίνεται προς το εν τω βάθει φλεβικό δίκτυο.[6,7] Η πλειοψηφία των αρτηριοφλεβωδών δυσπλασιών απεικονίζονται σε έλεγχο με ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία(εικόνα 2), αξονική τομογραφία ή μαγνητική τομογραφία(εικόνα 3), εκτός και αν είναι πολύ μικρού μεγέθους, εάν πιέζεται από οξύ αιμάτωμα ή είναι πλήρως θρομβωμένη.[6,8] Αγγειογραφικά, η αρτηριοφλεβώδης δυσπλασία χαρακτηρίζεται από την επικοινωνία αρτηρίας-φλέβας στο επίπεδο της φωλεάς(εικόνα 2). [5]



Εικόνα 2: Αγγειογραφία όπου απεικονίζεται η φωλεά, το τροφοφόρο αγγείο(κλάδος της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας) και η απαγωγός φλέβα

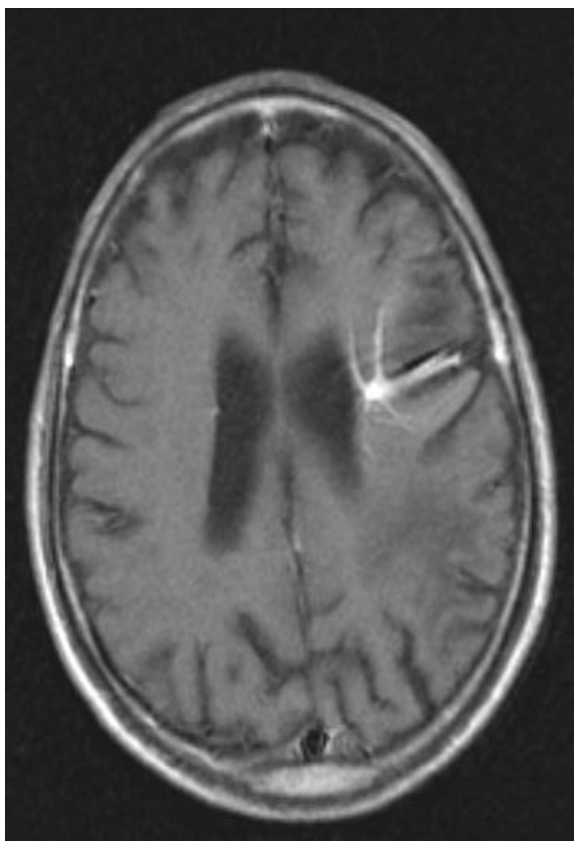


Εικόνα 3: Εγκάρσια, T2 εικόνα αναδεικνύει ευμεγέθη φωλεά στα βασικά γάγγλια που εκτείνεται στην αριστερή πλάγια κοιλία. Το υψηλό σήμα εντός και πέριξ της φωλεάς πιθανόν αναπαριστά γλοιώωση. Παρατηρούνται διογκωμένες εν τω βάθει φλέβες

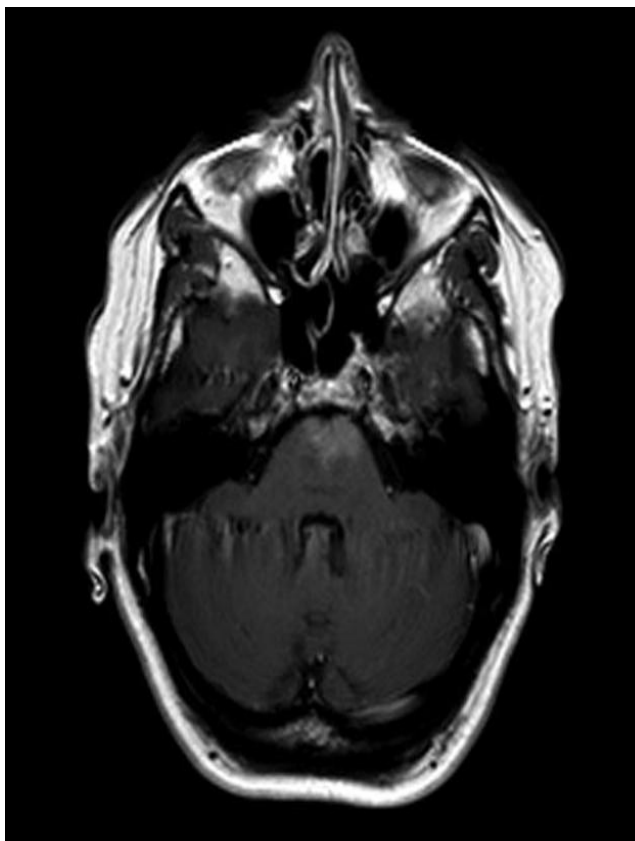
Οι φλεβικές δυσπλασίες(ή φλεβικά αγγειώματα ή φλεβικές ανωμαλίες διάπλασης) παρέχουν ανώμαλη φλεβική απορροή του φυσιολογικού εγκεφάλου και θεωρούνται να πηγάζουν από δυσγενεσία της εμβρυϊκού φλοιώδους φλεβικής αποχέτευσης. Είναι σχετικά συχνές βλάβες, συνήθως ασυμπτωματικές και με καλοήθη εξέλιξη.[5,9] Ιστολογικά, παρουσιάζονται σαν ένα δίκτυο φυσιολογικών φλεβών, με ελαφρώς πεπαχυσμένα και υαλινοποιημένα τοιχώματα, με παρεμβαλλόμενο φυσιολογικό εγκεφαλικό ιστό. Τα μικρά φλεβίδια συγκεντρώνονται σε μία μεγαλύτερη φλέβα η οποία συνήθως απορρέει σε μία φλοιώδη φλέβα ή έναν φλεβώδη κόλπο.[10] Το μέγεθος τους ποικίλει από μικροσκοπικό έως να καταλαμβάνουν ολόκληρο το ημισφαίριο.[5]

Έχουν χαρακτηριστική απεικόνιση με αγγειογραφία ή μαγνητική τομογραφία. Η μαγνητική τομογραφία με ενδοφλέβιο παραμαγνητικό παράγοντα αποτελεί την εξέταση εκλογής, όπου έχουν την χαρακτηριστική εικόνα "Κεφαλής μέδουσας"(εικόνα 4). Οι αποτιτανώσεις και οι ισχαιμικές αλλοιώσεις είναι σπάνιες.[11] Οι φλεβικές δυσπλασίες αποτελούν συχνά τον μοναδικό τρόπο φλεβικής απορροής του περιβάλλοντος φυσιολογικού εγκεφαλικού παρεγχύματος και, ως εκ τούτου, πρέπει η αφαίρεση τους να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή, ιδίως σε ευμεγέθεις βλάβες. [12]

Οι τριχοειδικές τηλεαγγειεκτασίες αποτελούν συμπαγείς αγγειακές δυσπλασίες που αποτελούνται από μικρής διαμέτρου αγγεία, τριχοειδή ή φλεβίδια, με παρεμβαλλόμενο εγκεφαλικό παρέγχυμα. Ανευρίσκονται συχνότερα στη γέφυρα και συνήθως είναι ασυμπτωματικές, παρόλο που έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις οξείας αιμορραγίας.[5] Δεν αναδεικνύονται στην κλασική αγγειογραφία, αλλά αναγνωρίζονται σε μαγνητική τομογραφία με σκιαγραφικό(εικόνα 5) ή σε gradient-echo ακολουθίες. Διαφέρουν από τις φλεβικές δυσπλασίες κυρίως λόγω της συμπαγούς υφής τους και του μικρού μεγέθους των αγγείων που τις αποτελούν.[13]



Εικόνα 4. Εγκάρσια εικόνα T1 με σκιαγραφικό όπου απεικονίζεται η χαρακτηριστική για τα φλεβικά αγγειώματα εικόνα 'Κεφαλής Μέδουσας'



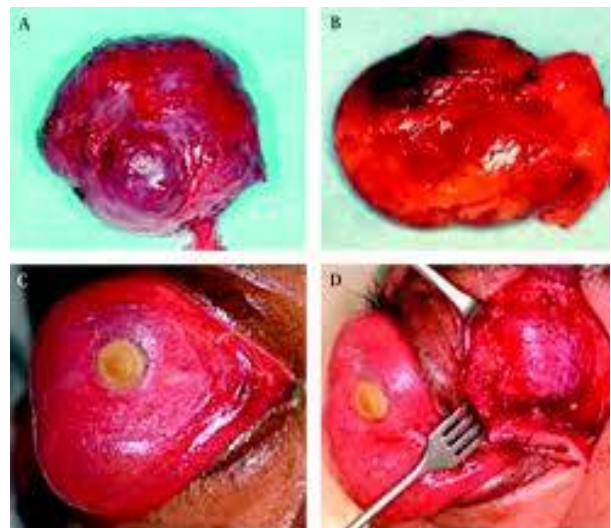
Εικόνα 5. Εγκάρσια εικόνα T1 με σκιαγραφικό όπου απεικονίζεται τριχοειδική τηλεαγγειεκτασία της γέφυρας

2.ΟΡΙΣΜΟΣ-ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Τα σηραγγώδη αγγειώματα έχουν μία ομοιογενή, υαλινοποιημένη εμφάνιση σε χρώση με αιματοξυλίνη ηωσίνη. Αποτελούν αγγειακά αμαρτώματα που έχουν μία πολυλοβωτή(σαν βατόμουρο-mulberry) εμφάνιση(εικόνες 6,7). Ποικίλουν σε μέγεθος από λίγα χιλιοστά έως αρκετά εκατοστά. [14,15] Η ανωτέρω βλάβη αποτελείται από ποικίλου μεγέθους τριχοειδικούς αγγειακούς χώρους, κολποειδή και μεγαλύτερους σηραγγώδεις χώρους, που στερούνται τα τοιχωματικά χαρακτηριστικά των ώριμων αγγειακών δομών, όπως στενές συνάψεις, ελαστική μεμβράνη και λεία μυϊκά κύτταρα(εικόνα 8). Τα πολύστοιβα ενδοθηλιακά κύτταρα οριοθετούν μία πυκνή εξωκυττάρια ουσία κολλαγόνου, από την οποία απουσιάζουν περικύτταρα, λεία μυϊκά κύτταρα και αστροκύτταρα. Πρέπει να τονιστεί ότι ανάμεσα σε αυτές τις λεπτοτοιχωματικές κοιλότητες δεν παρεμβάλλεται εγκεφαλικό παρέγχυμα, γεγονός που αποτελεί παθολογοανατομικό χαρακτηριστικό του σηραγγώδους αγγειώματος και το διαχωρίζει από τις αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες. Επίσης, δεν αναδεικνύεται τροφοφόρο αγγείο, ενώ σπανίως μπορεί να υπάρχει μία διατεταμένη απαγωγός φλέβα.[16,17]



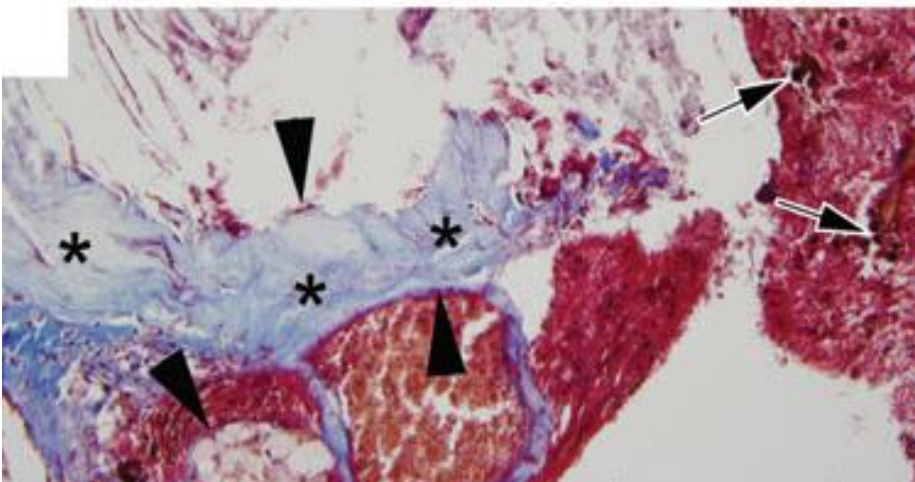
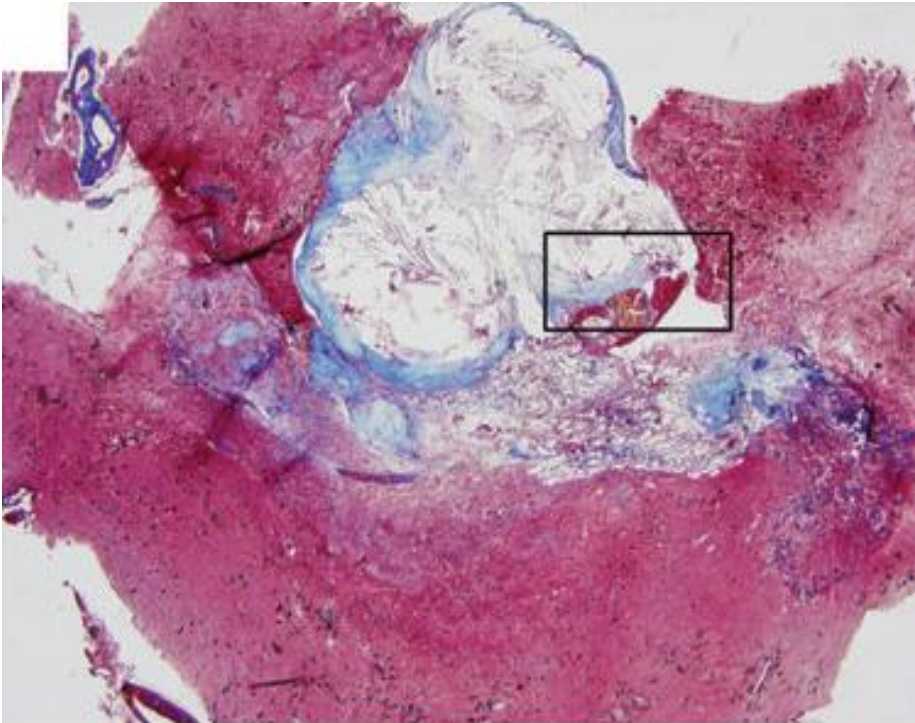
Εικόνα 6: Σχηματική απεικόνιση σηραγγώδους αγγειώματος



Εικόνα 7: Μακροσκοπική εικόνα αφαιρεθέντος σηραγγώδους αγγειώματος του οφθαλμικού βολβού

Χαρακτηριστικό στα σηραγγώδη αγγειώματα είναι η αργή αιματική ροή, και ως εκ τούτου η θρόμβωση εντός της βλάβης, η αποτιτάνωση και η επανασηραγγοποίηση είναι συχνά ιστολογικά χαρακτηριστικά της βλάβης. Επομένως, ένα σηραγγώδες αγγείωμα περιέχει εσωτερικά αίμα, θρόμβους, χοληστερινικούς κρυστάλλους, αποτιτανώσεις, κυστικές εκφυλίσεις και *υαλοειδοποίηση*. Μακροφάγα που περιέχουν αιμοσιδηρίνη είναι σχεδόν πάντα παρόντα πέριξ ή ακόμα και εντός της

βλάβης. Επίσης συχνή είναι η γλοιώση πέριξ της βλάβης. Με Ultrastructural ανάλυση ανευρίσκεται ένας μερικώς κατασταλμένος αιματοεγκεφαλικός φραγμός στην περιοχή του σηραγγώδους αγγειώματος, γεγονός που επιτρέπει την διαπήδηση ερυθροκυττάρων και, τελικά, την εναπόθεση αιμοσιδηρίνης στον πέριξ εγκεφαλικό ιστό.[16] Οι βλάβες που αιμορραγούν συχνά παρουσιάζουν κυστίδια, τα οποία περιβάλλουν τις επιφάνειες των κοιλότητων των ενδοθηλιακών κυττάρων.[18]



Εικόνα 8. Χρώση Masson χειρουργικά αφαιρεθέντος σηραγγώδους αγγειώματος. Επάνω εικόνα: Παρατηρούνται ποικίλου μεγέθους κοιλότητες που περιβάλλονται από ένα δακτύλιο εναποθέσεων κολλαγόνου με συνοδό υαλινοποίηση (κυανό στην επάνω εικόνα και αστερίσκοι στην κάτω), αντί για τα λεία μυϊκά κύτταρα και τα περικύτταρα των φυσιολογικών εγκεφαλικών αγγείων. Το περιβάλλον εγκεφαλικό παρέγχυμα παρουσιάζει γλοιώση (ερυθρό). Κάτω εικόνα: Σε μεγαλύτερη μεγέθυνση της ίδιας περιοχής. Οι κοιλότητες αφορίζονται από ένα μονό στρώμα ενδοθηλιακών κυττάρων (κεφαλές βελών). Στο περιβάλλον γλοιωτικό παρέγχυμα διακρίνονται καστανές εναποθέσεις αιμοσιδηρίνης (βέλη).

3.ΕΝΤΟΠΙΣΗ

Τα σηραγγώδη αγγειώματα μπορούν να βρίσκονται οπουδήποτε εντός του κεντρικού νευρικού συστήματος. Η κατανομή των βλαβών ακολουθεί την κατανομή του εγκεφαλικού ιστού, χωρίς να αποδεικνύεται κάποια άλλη συσχέτιση. Ως εκ τούτου, οι υπερσκηνιδιακές βλάβες αφορούν το μεγαλύτερο ποσοστό(76% περίπου έναντι 23% των υποσκηνιδιακών). Υπερσκηνιδιακά, οι συχνότερα εμπλεκόμενοι λοβοί είναι κατά σειρά ο μετωπιαίος, ο κροταφικός και ο βρεγματικός, ενώ οι συνηθέστερες εντοπίσεις είναι οι υποφλοιώδεις περιοχές των εγκεφαλικών ημισφαιρίων και η εν τω βάθει λευκή ουσία, ενώ σπανιότερες εντοπίσεις αποτελούν τα βασικά γάγγλια, ο υποθάλαμος και το κοιλιακό σύστημα. Υποσκηνιδιακά, η γέφυρα και η παρεγκεφαλίδα αποτελούν τις συχνότερες εντοπίσεις. Η εντόπιση σχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με τις κλινικές εκδηλώσεις, με τις βλάβες της γέφυρας και των βασικών γαγγλίων να σχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση.[19,20] Η ενδοκοιλιακή εντόπιση είναι σπανιότερη(2-10%). Τα 'αληθή' ενδοκοιλιακά αγγειώματα είναι βλάβες που προσφύονται στην επενδυματική ουσία ή στα χοριοειδή πλέγματα, και δεν διαπερνούν το τοίχωμα των κοιλιών.[21] Περιστασιακά μπορεί να εντοπιστούν στον σηραγγώδη κόλπο εξορμώμενα είτε από τα συστατικά του σηραγγώδους κόλπου είτε από τον πέριξ ιστό[22]. Τα σηραγγώδη αγγειώματα μπορεί να εντοπίζονται και στην σπονδυλική στήλη με συχνότερη εντόπιση τη θωρακική μοίρα και ακολούθως την αυχενική και την οσφυϊκή.[23]

4. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Τα σηραγγώδη αγγειώματα αντιστοιχούν στο 10-15% όλων των αγγειακών δυσπλασιών του κεντρικού νευρικού συστήματος και είναι ο δεύτερος συχνότερος τύπος, μετά τα φλεβικά αγγειώματα, με τα οποία συχνά συνυπάρχουν.[19] Ο επιπολασμός στον γενικό πληθυσμό με βάση την απεικόνιση με MRI υπολογίζεται στο 0,4-0,8%, ενώ βάσει νεκροψιών αναφέρεται 0,4%. Οι πολλές ασυμπτωματικές περιπτώσεις(έως και 40%) καθιστούν δύσκολη την ακριβή επιδημιολογική μελέτη, γεγονός που τελευταία έχει αλλάξει λόγω της ολοένα μεγαλύτερης χρήσης της μαγνητικής τομογραφίας, η οποία επιτρέπει την ανάδειξη βλαβών στον ασυμπτωματικό πληθυσμό.[19,24,25,26] Η συνήθης ηλικία εμφάνισης είναι μεταξύ 3ης και 4ης δεκαετίας, όμως ένα τέταρτο των περιπτώσεων συμβαίνει κατά την παιδική ηλικία.[24,27,28] Από κάποιες μελέτες αναφέρεται αυξημένη επίπτωση για το γυναικείο φύλο, αν και σε άλλες έρευνες αυτό δεν επιβεβαιώνεται[19,26,27,28,29]

Τα σηραγγώδη αγγειώματα, γενικώς, θεωρούνται συγγενούς αιτιολογίας βλάβες, και μπορεί να είναι είτε σποραδικά είτε κληρονομικά. Η κληρονομική μορφή οφείλεται σε μεταλλάξεις σε ένα

από τα τρία γονίδια CCM1 CCM2 και CCM3(cerebral cavernous malformation) που κληρονομούνται με τον αυτοσωμικό επικρατή τρόπο και με διεισδυτικότητα 60-88%, 100% και 63% αντίστοιχα.[30,31,32] Οι κληρονομικές μορφές αφορούν το 10-15% στους Καυκάσιους ασθενείς, ενώ στους Ισπανο-αμερικανούς, όπου και απαντάται συχνότερα, φτάνει το 40%. [33] Πολλαπλές βλάβες είναι συχνές στην κληρονομική μορφή, με πάνω από το 50% των ασθενών να έχουν πάνω από μία δυσπλασία. Αντιθέτως, μόνο ένα 10-15% των ασθενών με σποραδικά σηραγγώδη αγγειώματα έχουν πολλαπλές βλάβες.[34]

Ενώ τα σηραγγώδη αγγειώματα θεωρούνται κλασικά συγγενούς αιτιολογίας, είναι πλέον αποδεδειγμένο ότι μπορεί να υπάρξει και de novo εμφάνιση, η επίπτωση της οποίας εκτιμάται 0,1-0,6 νέες βλάβες ανά ασθενή ανά έτος και υποστηρίζεται από τον μεγαλύτερο αριθμό βλαβών σε μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς. Η de novo εμφάνιση σηραγγωδών αγγειωμάτων είναι συχνότερη στις κληρονομικές μορφές, όπου απαντάται σε ένα ποσοστό 27,5-30% έναντι μόνο 4,1% στις σποραδικές μορφές .[35] Επίσης, de novo εμφάνιση έχει εμφανιστεί μετά από ακτινοβολήση του ΚΝΣ, μετά από ιογενείς λοιμώξεις, μετά από βιοψία εγκεφάλου καθώς και σε ασθενείς με φλεβικά αγγειώματα.[36,37]

5.ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Τα τελευταία χρόνια έχει σημειωθεί αξιόλογη πρόοδος στην ανακάλυψη της αιτιολογίας των αγγειακών δυσπλασιών. Η αναγνώριση γενετικών μεταλλάξεων και γενετικών παραγόντων κινδύνου σχετιζόμενων με τα σηραγγώδη αγγειώματα(αλλά και τις κληρονομικές αιμορραγικές τηλεαγγειακτασίες και τις σποραδικές αρηριοφλεβώδεις επικοινωνίες) έχει κάνει δυνατή την περιγραφή μοντέλων στα ζώα για αυτές τις παθήσεις. Η έρευνα έχει επωφεληθεί, επίσης, από νέα ευρήματα στους μηχανισμούς της αγγειογένεσης και στις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των κυττάρων της νευραγγειακής μονάδας.

5.1.Κυτταρικές και μοριακές αλληλεπιδράσεις ελέγχου της αγγειογένεσης

Η ανάπτυξη του αγγειακού δικτύου συμβαίνει σε 2 στάδια: Vasculogenesis(όπου έχουμε de novo σχηματισμό αγγείων κατά την εμβρυογένεση) και Angiogenesis(η ανάπτυξη νέων αγγείων από ήδη υπάρχοντα). Η vasculogenesis του εγκεφαλικού αγγειακού δικτύου λαμβάνει χώρα εκτός εγκεφάλου με το σχηματισμό του περινευρικού πλέγματος. Τα τριχοειδή αναδύονται από αυτό το πλέγμα και εισέρχονται στο νευρικό κανάλι.[38] Η επακόλουθη ανάπτυξη του εγκεφαλικού αγγειακού δικτύου γίνεται αποκλειστικά μέσω angiogenesis, η πρώτη φάση της οποίας

περιλαμβάνει πολλαπλασιασμό και μετανάστευση των αγγειακών ενδοθηλιακών κυττάρων. Παράγοντας-κλειδί αυτών των διαδικασιών είναι ο αγγειακός ενδοθηλιακός παράγοντας ανάπτυξης(VEGF), ο οποίος παράγεται από τα νευροεξωδερματικά κύτταρα και τους νευρικούς και νευρογλοιακούς απογόνους τους.[39,40] Ως απάντηση στην υποξία, ο VEGF επίσης αυξάνει την τριχοειδική διαπερατότητα και τα αναπτυσσόμενα τριχοειδή χαρακτηρίζονται από σχετικά υψηλή διαπερατότητα και χαμηλά επίπεδα συνδεσμικών πρωτεϊνών μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων.[41] Η επόμενη φάση της angiogenesis είναι η αγγειακή σταθεροποίηση κατά την οποία τα ενδοθηλιακά κύτταρα σχηματίζουν τον αυλό των τριχοειδών, ενδυναμώνουν τις ενδοκυττάριας συνδέσεις και αποκτούν λεία μυϊκά κύτταρα στα τοιχώματά τους. Τα εγκεφαλικά περικύτταρα προέρχονται από το μεσόδερμα και τη νευρική ακρολοφία και συνοδεύουν τους τριχοειδικούς κλάδους καθώς εισέρχονται στον εγκέφαλο. Αφού διαφοροποιηθούν, τα περικύτταρα δρουν στο ενδοθήλιο και καταστέλλουν τον σχηματισμό τριχοειδών, ενδυναμώνουν το αγγειακό τοίχωμα και προωθούν τη δημιουργία διακυτταρικών συνδέσεων και πρόσφυσης(των κυττάρων) με τη θεμέλιο ουσία. Η απώλεια των περικυττάρων(σε ποντίκια με έλλειψη του PDGF-B,για παράδειγμα) οδηγεί σε διάταση των αγγείων, υπερπλασία των ενδοθηλιακών κυττάρων και μικροανευρύσματα.[42,43]

5.2.Αγγειογένεση και σχηματισμός αγγειακών δυσπλασιών του εγκεφάλου

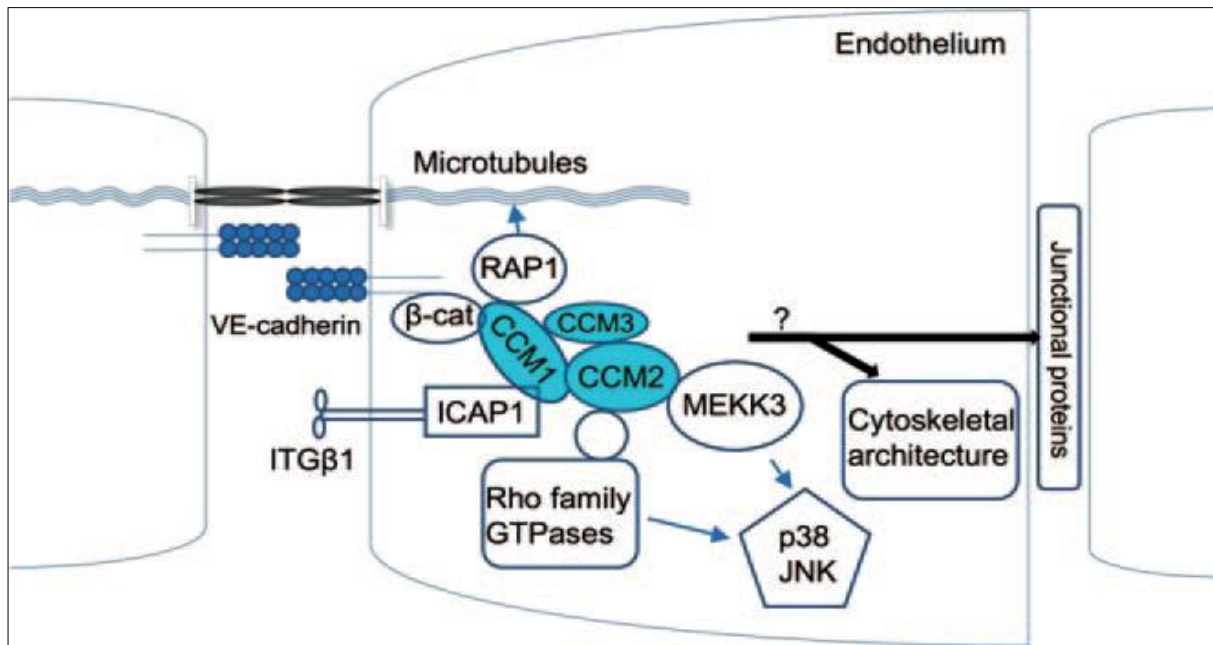
Οι αγγειακές δυσπλασίες σχηματίζονται στη μεταβατική ζώνη μεταξύ αρτηριακού και φλεβικού ενδοθηλίου, όπου φυσιολογικά βρίσκεται το τριχοειδικό ενδοθήλιο. Μία συχνή υπόθεση είναι ότι οι αγγειακές δυσπλασίες σχηματίζονται κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης, αλλά υπάρχουν λίγες άμεσες αποδείξεις για να υποστηρίξουν αυτή την ιδέα. Η μέση ηλικία που παρουσιάζονται είναι τα 34 έτη για το σηραγγώδες αγγείωμα και τα 40 για τις αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες.[24,44] Επιπρόσθετα, υπάρχει πλέον σαφής απόδειξη ότι ενεργή ανάπτυξη και de novo σχηματισμός μπορεί να συμβεί. Σε κυτταρικό επίπεδο, το πρώτο βήμα στον σχηματισμό αμφότερων των τύπων βλαβών μπορεί να είναι μια τριχοειδική δυσπλασία. Στα σηραγγώδη αγγείωματα, μελέτες σε ποντίκια προτείνουν ότι πολλαπλά σηραγγώδη τριχοειδή μπορούν να αναδυθούν από την αρχική βλάβη.[15,34,45,46]

5.3 Τα γονίδια των σηραγγωδών δυσπλασιών και η αγγειογένεση

Τα περισσότερα γονίδια των αγγειακών δυσπλασιών και οι γενετικοί παράγοντες κινδύνου που έχουν ανακαλυφθεί έως τώρα έχουν ρόλο στην αγγειογένεση, vasculogenesis και το αγγειακό remodelling (σχηματισμός ή υποστροφή αγγείων σε ένα ήδη υπάρχον αγγειακό δίκτυο). Αποτελεί αντικείμενο έρευνας ο ακριβής ρόλος στην ανάπτυξη βλάβης. Ένα επιπλέον ζήτημα προκύπτει από την εστιακή φύση των αγγειακών δυσπλασιών (σηραγγώδη αγγειώματα και αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες). Κληρονομικές μορφές των δυσπλασιών είναι αποτέλεσμα της απώλειας της λειτουργίας ενός αντιγράφου του σχετικού γονιδίου σε όλα τα κύτταρα που φυσιολογικά εκφράζουν το γονίδιο (π.χ. Όλα τα ενδοθηλιακά κύτταρα στην περίπτωση του Cerebral Cavernous Malformation, CCM1), αλλά οι βλάβες παρουσιάζονται μόνο σε διακριτές τοποθεσίες και όχι κατά μήκος όλου του αγγειακού δικτύου. Αυτή η παρατήρηση οδήγησε τους ερευνητές να προτείνουν έναν γενετικό μηχανισμό '2 hit' για τον σχηματισμό αγγειακών δυσπλασιών (Vascular Malformation of the Brain, VMB), στον οποίο μία κληρονομική μετάλλαξη σε ένα αντίγραφο του VMB γονιδίου ακολουθείται από μία σωματική μετάλλαξη στο δεύτερο αντίγραφο. Εναλλακτικά, το δεύτερο 'χτύπημα' μπορεί να είναι περιβαλλοντικό με τη μορφή μίας τοπικής φυσιολογικής ή παθολογικής διαταραχής. Αυτά τα μοντέλα και οι αποδείξεις για αυτά παρουσιάζονται στη συνέχεια. [40,47]

Μέχρι σήμερα έχουν αναγνωριστεί τρία γονίδια (Ccm1, Ccm2, Ccm3) σχετιζόμενα με τα σηραγγώδη αγγειώματα. Μέσω ανάλυσης γενετικής σύνδεσης (linkage) και απώλειας της ετεροζυγωτίας (LOH) οι τρεις αυτοί γενετικοί τόποι έχουν εντοπιστεί στους χρωμοσωμικούς βραχίονες 7q (Ccm1), 7p (Ccm2) και 3q (Ccm3). Οι τρεις αυτές πρωτεΐνες εκφράζονται στο αγγειακό ενδοθήλιο, και μπορούν να ενωθούν και να σχηματίσουν ένα σύμπλεγμα (εικόνα 9) που σχετίζεται με κυτταροσκελετικές και ενδοενδοθηλιακές πρωτεΐνες σύνδεσης και με συστατικά συγκεκριμένων οδών μετάδοσης σημάτων. [48,49]

Ο ρόλος του συμπλέγματος CCM στην vasculogenesis και στην αγγειογένεση έχει μελετηθεί σε αρκετά μοντέλα ζώων. Ποντίκια και zebrafish με πλήρη απώλεια της λειτουργίας του Ccm1 ή του Ccm2 παρουσιάζουν βαριά διαταραχή της ανάπτυξης των αγγείων, με σοβαρή και προοδευτική διάταση των μεγάλων αγγείων που ακολουθείται από εμβρυϊκό θάνατο, ενώ ποντίκια με απώλεια του ενός αντιγράφου του Ccm2 παρουσιάζουν μία διαταραχή παρόμοια με τα σηραγγώδη αγγειώματα στους ανθρώπους. [50,51]



Εικόνα 9. Οι πρωτεΐνες CCM σχηματίζουν ένα πρωτεϊνικό σύμπλεγμα το οποίο αλληλεπιδρά με τις πρωτεΐνες του κυτταροσκελετού και κατέχει ρυθμιστικό ρόλο τις κυτταρικές συνάψεις μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων.

Το γονίδιο Ccm1

Το γονίδιο Ccm1(KRIT1) ήταν το πρώτο γονίδιο σχετιζόμενο με τα σηραγγώδη αγγείωματα που ανακαλύφθηκε.[52]. Με τη χρήση linkage ανάλυσης, μια μετάλλαξη στο Ccm1 βρέθηκε περίπου σε ένα 40% των κληρονομικών περιπτώσεων σηραγγώδους αγγειώματος.[53] Κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη, την KRIT1, η οποία περιέχει γνωστές περιοχές αλληλεπίδρασης πρωτεΐνης-πρωτεΐνης.[54] Η πρωτεΐνη KRIT1 φαίνεται να εντοπίζεται κυρίως στο κυτταρόπλασμα αλλά διαθέτει τη δυνατότητα να μετακινείται από το κυτταρόπλασμα στον πυρήνα και αντίστροφα και φαίνεται να αλληλεπιδρά με το μόριο ICAP1-α, το οποίο συμμετέχει στην κυτταρική πρόσφυση και μετανάστευση. Πειράματα παρεμβολής RNA σε ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα επιβεβαίωσαν ότι οι KRIT1 και ICAP1-α είναι θετικοί ρυθμιστές του κυτταρικού πολλαπλασιασμού.[55] Έχει βρεθεί, άλλωστε, ότι η KRIT1 μπορεί να ανευρίσκεται στις συνδέσεις μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων και, ως εκ τούτου, η απώλειά της να οδηγεί σε μια διαταραχή της σταθερότητας των συνδέσεων που τελικά οδηγεί σε αυξημένη διαπερατότητα τόσο in vitro όσο και in vivo.[56] Επομένως, η KRIT1 φαίνεται να δρα ως ένα ενδοκυττάριο σηματοδοτικό μόριο μέσω εξωκυττάρων σημάτων πρόσφυσης που είναι σημαντικά για την ενεργοποίηση της κυτταρικής διαφοροποίησης, την διατήρηση της σταθερότητας των συνδέσεων μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων και που εν γένει βοηθούν στον καθορισμό της αρτηριακής ταυτότητας.

To γονίδιο Ccm2

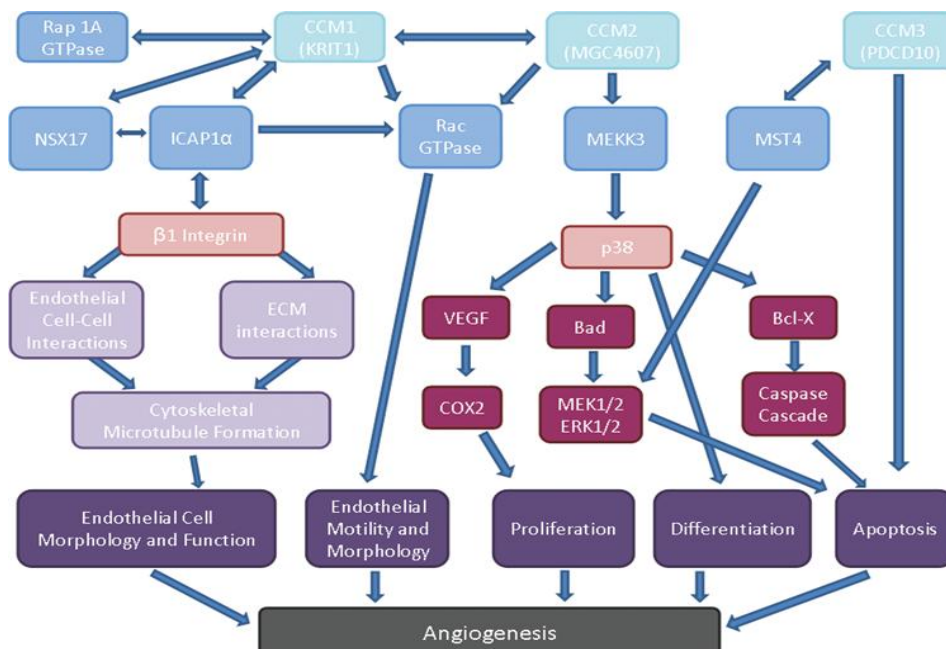
Το γονίδιο Ccm2(malcavernin) ανακαλύφθηκε μέσω LOH χαρτογράφησης.[57] Σε μοριακές μελέτες, παρατηρήθηκε ότι το Ccm2 περιέχει μία περιοχή παρόμοια με αυτή της ICAP1-α, δείχνοντας μία αλληλεπίδραση μεταξύ Ccm1 και Ccm2 και, επομένως, ένα κοινό λειτουργικό μονοπάτι, γεγονός που υποστηρίζεται επιπλέον από την παρόμοια φαινοτυπική διαταραχή που παρουσιάζεται σε ποντίκια με καταστολή του Ccm1 ή του Ccm2. [58]Πρόσφατες εργασίες σε ποντίκια και zebrafish δείχνουν ότι οι βλάβες οφείλονται σε διαταραχές στη ενδοθηλιακή δυναμική του κυτταροσκελετού και στην πρόσφυση μεταξύ των κυττάρων. Αυτές οι διαταραχές προκύπτουν, εν μέρει, από την απώλεια των αλληλεπιδράσεων της Ccm2 με την RhoA, μια GTPάση που ρυθμίζει τον κυτταροσκελετό. Τα ποντίκια Ccm2+/- (δηλαδή με διαταραχή στο ένα αντίγραφο του γονιδίου) παρουσιάζουν μεγαλύτερη αγγειακή διαπερατότητα κατόπιν χορήγησης VEGF συγκριτικά με τα φυσιολογικά ποντίκια. Η αγγειακή διαπερατότητα μεταξύ Ccm2+/- και φυσιολογικών ποντικίων δεν διέφερε υπό φυσιολογικές συνθήκες. Αυτή η παρατήρηση είναι συμβατή με το μοντέλο 2-hit, κατά το οποίο τα ενδοθηλιακά κύτταρα με ανεπάρκεια της Ccm2 λειτουργούν φυσιολογικά εκτός και αν ερεθιστούν από κάποιον περιβαλλοντικό παράγοντα. Είναι ενδιαφέρον ότι η *in vivo* υπερδιαπερατότητα των Ccm2+/- ποντικίων αναστράφηκε από τη στατίνη σιμβαστατίνη, δείχνοντας μία πιθανή μελλοντική θεραπεία των σθηραγωγών αιμαγγειωμάτων, με τη σιμβαστατίνη να δρα ως ένας παράγοντας που αναστέλλει την παρατηρηθείσα ενδοθηλιακή υπερδιαπερατότητα στα σθηραγωγώδη αγγειώματα. [59]

To γονίδιο Ccm3

Το γονίδιο Ccm3(PDCD10) αναγνωρίστηκε με LOH χαρτογράφηση από τον Bergametti και συνεργάτες, και βρέθηκε να εκφράζεται παντού με βάση την ανάλυση Northern blot.[30] Η έκφρασή του επικαλύπτεται με αυτή του Ccm2 στα μηνιγγικά και παρεγχυματικά εγκεφαλικά αγγεία, και φέρεται να σχετίζεται με τη διαδικασία της απόπτωσης. Επειδή η έκφραση του Ccm3 φαίνεται πολύ παρόμοια με αυτή των Ccm1 και Ccm2, με επικαλυπτόμενα πρότυπα mRNA και επειδή η αντίστοιχες πρωτεΐνες έχει δειχθεί να δένονται μεταξύ τους, πιθανότατα έχουν στενά συνδεδεμένη λειτουργία.[57,58]

Συμπερασματικά, το σύμπλεγμα των τριών πρωτεϊνών διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της σταθερότητας των συνδέσεων μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων, ενώ σημαντική είναι και η συμμετοχή στη ρύθμιση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και της απόπτωσης(CCM3). Επίσης, σημαντικό ρόλο έχει ειδικά η Ccm1 στην αναστολή της αγγειογένεσης.

Στο παρακάτω σχήμα παρουσιάζεται ένα πιθανό μοντέλο του ρόλου των γονιδίων στην δημιουργία των σηραγγωδών αγγειωμάτων, όπου οι Ccm πρωτεΐνες σχηματίζουν ένα σύμπλεγμα το οποίο αλληλεπιδρά με τις πρωτεΐνες του κυτταροσκελετού και ρυθμίζει τις διαεπιθηλιακές κυτταρικές συνδέσεις.



Εικόνα 10. Σχηματική αναπαράσταση του πιθανολογούμενου ρόλου του συμπλέγματος των πρωτεϊνών CCM στην αγγειογένεση.

5.4.Γενετικά και περιβαλλοντικά 'second hits'

Η εστιακή φύση των σηραγγωδών αγγειωμάτων υποδεικνύει ότι ο σχηματισμός της βλάβης πιθανόν απαιτεί όχι μόνο μία μετάλλαξη σε ένα αντίγραφο ενός σχετικού γονιδίου σε ένα συγκεκριμένο σύνολο κυττάρων, αλλά και ένα 'second hit', που πυροδοτεί την εξέλιξη της νόσου στην περιοχή της βλάβης. Αυτό μπορεί να είναι γενετικό, με τη μορφή μιας σωματικής μετάλλαξης στο δεύτερο αντίγραφο του γονιδίου, ή μια μετάλλαξη σε κάποιο άλλο γονίδιο που δρα σε ένα κοινό κυτταρικό μονοπάτι. Η θεωρία του μηχανισμού 'second hit' υποστηρίζεται από την ανακάλυψη συνύπαρξης κληρονομικών και σωματικών μεταλλάξεων σε ιστούς βλαβών από ασθενείς και με τις τρεις κληρονομικές μορφές σηραγγωδών αγγειωμάτων. Επιπλέον, έχει

παρατηρηθεί ότι η πρωτεΐνη Ccm απουσιάζει από κάποια, αλλά όχι από όλα τα κύτταρα της βλάβης. Επίσης, τα ποντίκια με μετάλλαξη σε ένα αντίγραφο του γονιδίου Ccm1 δεν αναπτύσσουν βλάβες εκτός και αν στερούνται και το γονίδιο καταστολής των όγκων p53 (η απουσία του είναι γνωστό ότι αυξάνει το ποσοστό των σωματικών μεταλλάξεων).[60-62]

5.5.Ο ρόλος της ανοσοτροποποίησης

Εκτός από την ευρέως αποδεκτή γενετική βάση των σηραγγωδών αγγειωμάτων που συζητήθηκε προηγουμένως, μέσω υπερδομικής (ultrastructural) ανάλυσης έχει προταθεί ότι ο φαινότυπος μπορεί να ρυθμίζεται από ανοσολογική απάντηση σε αιμορραγία ή άλλους παράγοντες όπως οι πρωτεΐνες του κυτταροσκελετού (Ccm1, Ccm2, Ccm3). Έχει αποδειχθεί σε μελέτες η ύπαρξη ολιγοκλωνικών σειρών IgG που διαφέρουν από αυτές των περιφερικών λεμφοκυττάρων. Όντως, ο Shi και συνεργάτες φασματομέτρησαν και κλωνοποίησαν συγκεκριμένες ακολουθίες CDR3 (complementary determining region 3) γονιδίων που κωδικοποιούν διάφορες βαριές αλυσίδες IgG. Αυτές οι ακολουθίες CDR3 αναγνωρίζουν συγκεκριμένες προελεύσεις κλώνων B κυττάρων και είναι ειδικές για το αντιγόνο που συνδέεται με την IgG. Οι σχετιζόμενες με τα σηραγγώδη αγγειώματα ακολουθίες CDR3 διέφεραν από αυτές των περιφερικών λεμφοκυττάρων, υποδεικνύοντας μία τοπική ανοσολογική απόκριση προκαλούμενη από συγκεκριμένα αντιγόνα.[63,64]

5.6.Ο ρόλος του αιματοεγκεφαλικού φραγμού

Η επάρκεια του αιματοεγκεφαλικού φραγμού ελέγχεται από τις βιοχημικές ιδιότητες των μεμβρανών των τριχοειδικών ενδοθηλιακών κυττάρων. Γενικά, τα βιολογικά χαρακτηριστικά της εγκεφαλικής μικροκυκλοφορίας είναι αποτέλεσμα παρακρινικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ του τριχοειδικού ενδοθηλίου και των τριχοειδικών περικυττάρων και αστροκυττάρων.[65] Στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό τα ενδοθηλιακά κύτταρα ενώνονται με συνεχείς σφικτές συνδέσεις που δημιουργούνται σε απάντηση σημάτων από τα αστροκύτταρα. Αντιθέτως, ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός είναι ανώριμος στα αγγειακά κολποειδή, που στερούνται αστροκυττάρων και έχουν ελάχιστα περικύτταρα. Επίσης, απουσιάζει η βασική στοιβάδα, χαρακτηριστικό ανώριμων ή αναπτυσσόμενων τριχοειδών.[66] Τα αγγειακά κολποειδή αποτυγχάνουν να αναπτύξουν φυσιολογικούς επαγωγικούς παράγοντες απαραίτητους για τη διατήρηση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού σε νέα αγγεία. Πιθανώς, τα κατασταλμένα γονίδια αδυνατούν να εκφράσουν τα κατάλληλα σήματα μεταξύ παρακείμενων ενδοθηλιακών κυττάρων, περικυττάρων, αστροκυττάρων και της εξωκυττάριας ουσίας. Μια διαταραχή σε αυτή τη σηματοδότηση μπορεί να οδηγήσει σε αλλοιωμένα μικροαγγεία που στερούνται της ακεραιότητας του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Εναλλακτικά, τα κύτταρα της βλάβης ενδέχεται να εκκρίνουν επαγωγικά σήματα που πυροδοτούν

τη δημιουργία ανώμαλων μικροαγγείων που χάνουν τον φαινότυπο του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. [67] Έχει προταθεί ότι η το KRIT1 και άλλα σχετιζόμενα γονίδια ενδέχεται να εμπλέκονται σε αυτό το μονοπάτι μεταφοράς του σήματος.[68] Είναι πιθανό η απώλεια της λειτουργίας του KRIT1 να ξεκινά έναν κλωνικό πολλαπλασιασμό ενός ενδοθηλιακού κυττάρου με τον φαινότυπο της νόσου, με αποτέλεσμα, τελικά, έναν ανώριμο αιματοεγκεφαλικό φραγμό.[65]

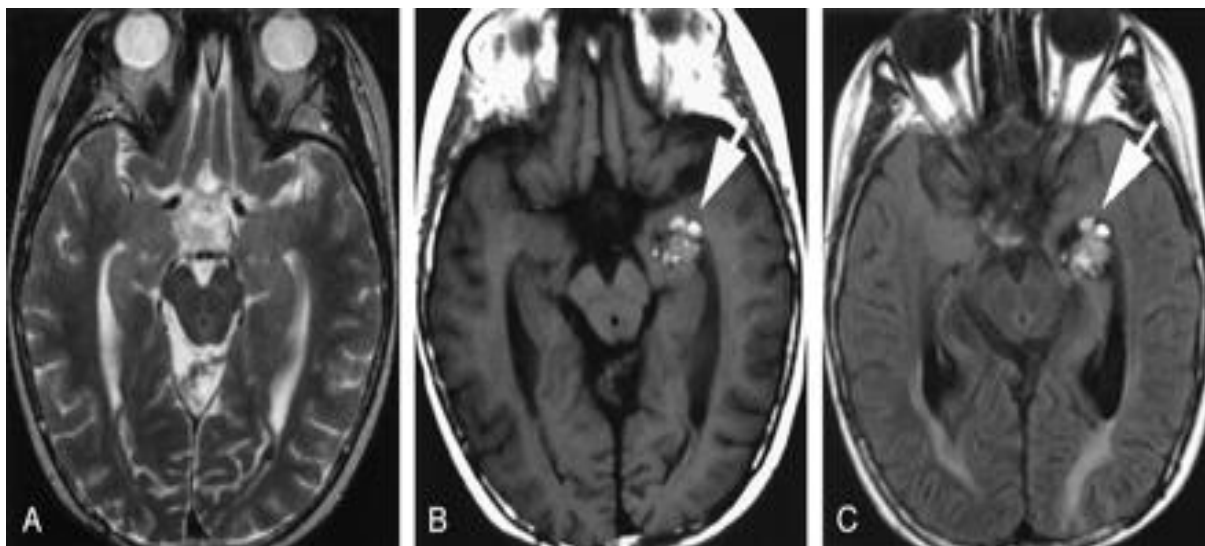
5.7. Η συσχέτιση με προηγούμενη ακτινοβολία του εγκεφάλου

Πολλές από τις επιπτώσεις της ακτινοβολίας του κεντρικού νευρικού συστήματος είναι γνωστές. Περιλαμβάνουν τις πρώιμες, που μπορεί να συμβούν εντός ολίγων εβδομάδων, όπως το αγγειογενές οίδημα λόγω αυξημένης τριχοειδικής διαπερατότητας και η διάταση των αγγείων. Οι καθυστερημένες επιπτώσεις συμβαίνουν μήνες έως και χρόνια μετά την ακτινοβολία και περιλαμβάνουν εγκεφαλική ατροφία, απομυελίνωση, νέκρωση της λευκής ουσίας, γλοίωση και νεοπλασίες, όπως γλοίωμα και μηνιγγίωμα.[69]

Οι καθυστερημένες επιπτώσεις, όμως, μπορούν επίσης να εκδηλωθούν ως αγγειοπάθεια με υαλινοποίηση και ινώδη νέκρωση των αγγειακών τοιχωμάτων με αποτέλεσμα την απόφραξη και το έμφρακτο καθώς και ως υπερπλαστικές βλάβες όπως η τριχοειδική τηλεαγγειεκτασία και το σηραγγώδες αιμαγγειωμα. Οι τριχοειδικές τηλεαγγειεκτασίες συνήθως συμβαίνουν 3-9 μήνες μετά την ακτινοβολία, ενώ τα σηραγγώδη αγγειώματα χρειάζονται μεγαλύτερο διάστημα, το οποίο ποικίλει από 1 έως και 26 χρόνια. [70,71] Τα σηραγγώδη αγγειώματα σαν πιθανό αποτέλεσμα προηγούμενης ακτινοβολίας του κεντρικού νευρικού συστήματος περιγράφηκε πρώτα από τον Ciriaccio και συνεργάτες το 1994.[72] Η ανάλυση της βιβλιογραφίας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι όχι μόνο η ακτινοβολία επάγει την εμφάνιση αιμαγγειωμάτων, αλλά και ότι αυτό συμβαίνει σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό σε ασθενείς που ακτινοβολήθηκαν σαν παιδιά. Αυτό συμβαίνει πιθανώς επειδή οι αγγειογενετικοί παράγοντες(επόμενη παράγραφος) που φέρονται να εμπλέκονται στην ανάπτυξη των αγγειωμάτων μετά την ακτινοβολία εκφράζονται στα μέγιστα επίπεδα κατά την παιδική ηλικία. Επίσης, αναφέρεται συσχέτιση των αιμαγγειωμάτων με δόσεις ακτινοβολίας >30 Gy. [71]

Η συσχέτιση της ακτινοβολίας του κεντρικού νευρικού συστήματος με τα σηραγγώδη αγγειώματα δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως. Σύμφωνα με ένα προτεινόμενο μοντέλο, η απελευθέρωση του αγγειακού ενδοθηλιακού παράγοντα ανάπτυξης(VEGF) ενδέχεται να οδηγεί στην επαγωγή της αγγειογένεσης. Αρχικά, η ακτινοβολία προκαλεί στένωση του αυλού των αγγείων λόγω ίνωσης του έξω χιτώνα και οιδήματος του ενδοθηλίου. Αυτό οδηγεί σε ισχαιμία και μικροέμφρακτα που ακολουθούνται από αντιδραστική νεοαγγειογένεση εξαιτίας της αυξημένης απελευθέρωσης του επαγόμενου από την υποξία παράγοντα 1(hypoxia-inducible-factor-1,HIF-1), ο οποίος τελικά επάγει την παραγωγή του VEGF. Η εμφάνιση κάποιων σηραγγωδών αγγειωμάτων

μακριά από το πεδίο ακτινοβολήσης, μπορεί να εξηγηθεί από τη μακρινή δράση του VEGF. Και οι δύο αυτοί παράγοντες (VEGF και HIF-1 έχει βρεθεί να εκφράζονται περισσότερο στα παιδιά.[73,74]Μια διαφορετική εξήγηση είναι ότι η ακτινοβολία μπορεί να προκαλέσει άμεση ζημιά στο DNA. [70]



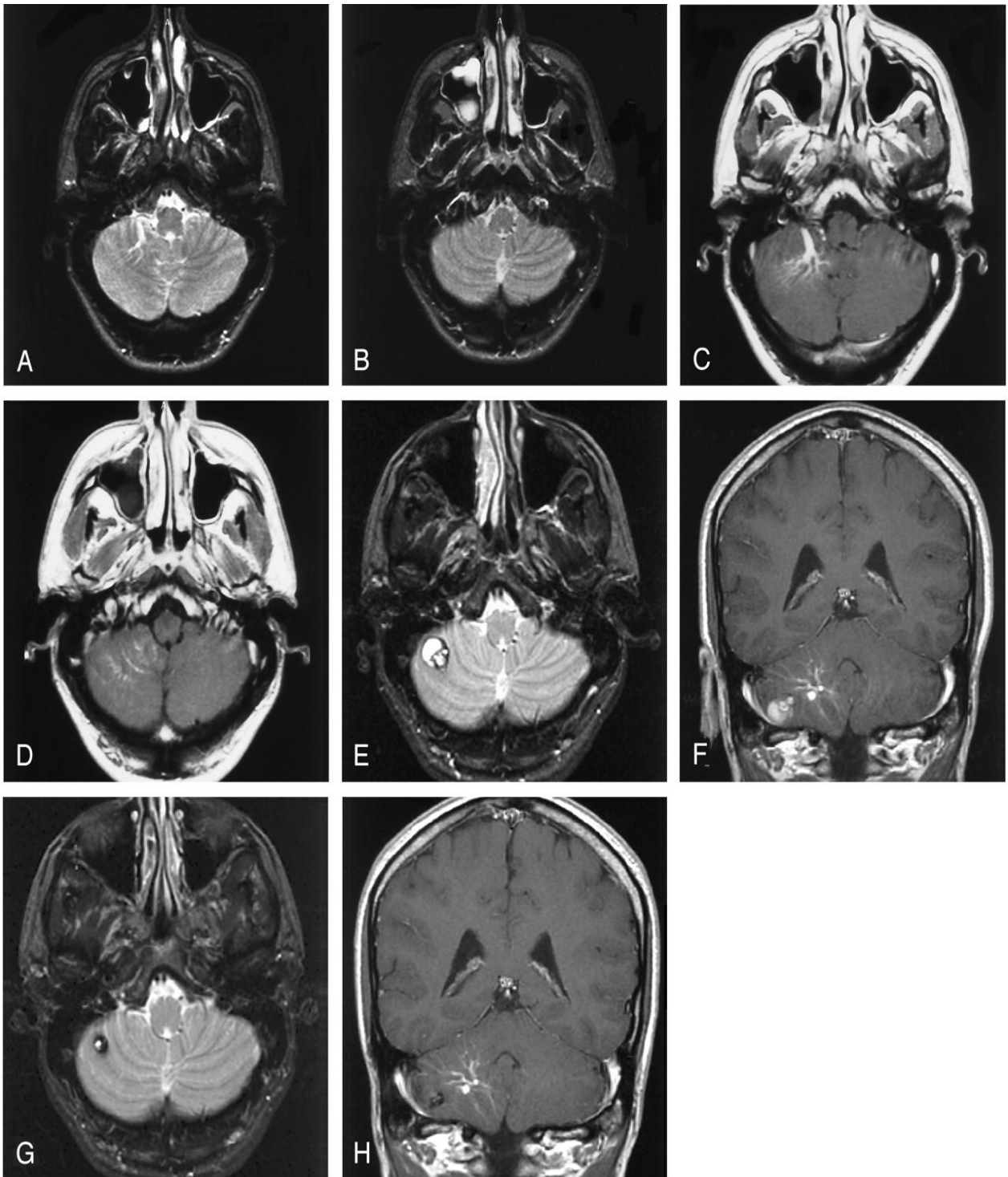
Εικόνα 11. A. Εγκάρσια T1 εικόνα 12 χρόνια μετά απο ακτινοβολήση σε ηλικία 3 ετών για μυελοβλάστωμα οπισθίου βόθρου. B. T1 και C. FLAIR εικόνες 15 χρόνια μετά την ακτινοβολήση. Ελέγχεται πολυλοβωτή περιοχή μικτής έντασης σήματος με περιφερικό δακτύλιο χαμηλής έντασης σήματος(λευκό βέλος) στον αριστερό κροταφικό λοβό/κροταφικό κέρας. Τυπική 'ποπ-κορν' εμφάνιση σηραγγώδους αιμαγγειώματος.

5.8.Η συσχέτιση με τα φλεβικά αγγειώματα

Η συσχέτιση σηραγγωδών και φλεβικών αγγειωμάτων έχει αναφερθεί από αρκετούς συγγραφείς. Πρωτοπεριγράφηκε το 1974 από τους Roberson et al, οι οποίοι βρήκαν σε μία νεκροψία ένα σηραγγώδες αγγείωμα της γέφυρας και ένα φλεβικό αγγείωμα. Αυτή η πιθανή συσχέτιση έχει έκτοτε περιγραφεί σε αρκετές εργασίες. Πριν από την ευρεία χρήση της μαγνητικής τομογραφίας αυτή η συσχέτιση θεωρούνταν απλή συνύπαρξη δύο ξεχωριστών αγγειακών δυσπλασιών. Πλέον έχει προταθεί ότι στα πλαίσια της ύπαρξης ενός φλεβικού αγγειώματος μπορεί να εμφανιστεί de novo ένα σηραγγώδες αιμαγγείωμα. Μελέτες με MRI αναφέρουν ότι περίπου στο ένα τρίτο των περιπτώσεων σηραγγωδών αγγειωμάτων ανευρίσκεται και κάποιο φλεβικό αγγείωμα. Αυτή η συσχέτιση φαίνεται συχνότερη στις σποραδικές περιπτώσεις.

Αυτή η συνύπαρξη φαίνεται να συνοδεύεται από γειννίαση των δύο βλαβών, με τα

σηραγγώδη αγγειώματα να εμφανίζονται στα όρια της φλεβικής δυσπλασίας.(εικόνα 12) Αυτό αυξάνει την πιθανότητα παθολογικές διεργασίες σχετιζόμενες με τα φλεβικά αγγειώματα να οδηγούν στη de novo εμφάνιση σηραγγωδών αγγειωμάτων. Ο Dillon et al ήταν οι πρώτοι που μέτρησαν αυξημένες πιέσεις στα όρια φλεβικών δυσπλασιών που σχετίζονται με σηραγγώδη αγγειώματα λόγω στένωσης της απαγωγού φλέβας, γεγονός που επιβεβαιώθηκε και με χειρουργικά δεδομένα. Σύμφωνα με αυτό τον μηχανισμό, οι αυξημένες πιέσεις μπορούν να προκαλέσουν αιμορραγία εντός του φλεβικού αγγειώματος. Αυτή η αιμορραγία φέρεται να προκαλεί διαπήδηση ερυθροκυττάρων, που με τη σειρά της προκαλεί έκφραση αγγειογενετικών παραγόντων, διέγερση των ινοβλαστών και τελικά δημιουργία νέων αγγείων, με εύθραυστα τριχοειδή που τελικά οδηγούν στο σχηματισμό του σηραγγώδους αγγειώματος.[5,12,75,76,77,78,79]



Εικόνα 12. De novo ανάπτυξη μίας βλάβης με την εμφάνιση του σηραγγώδους αγγειώματος σε επαφή με μία φλεβική δυσπλασία. Α και Β, T2-προσανατολισμού εγκάρσιες τομές της παρεγκεφαλίδας 3 χρόνια πριν δείχνουν μία φλεβική δυσπλασία στο δεξιό παρεγκεφαλιδικό ημισφαίριο. C και D, Εγκάρσιες T1 εικόνες μετά την χορήγηση γαδολινίου στα ίδια επίπεδα με το Α και Β εμφανίζουν την χαρακτηριστική ενίσχυση και κατανομή 'κεφαλής μέδουσας' του φλεβικού αγγειώματος, το οποίο παροχετεύεται προσθίως μέσω μίας διατεταμένης φλέβας. E και F, Οι εικόνες που ελήφθησαν μετά την εμφάνιση από των ασθενή με οξεία κεφαλαλγία, ζάλη και παραισθησίες αριστερά δείχνουν την ανάπτυξη μίας σύνθετης πολυλοβωτής κυστικής βλάβης, που περιέχει αιμοσιδηρίνη, μεγέθους 1.5 εκ × 1.2 εκ περίπου, στο δεξιό παρεγκεφαλιδικό ημισφαίριο. Η βλάβη εντοπίζεται στο παρέγχυμα που σχετίζεται με την παροχέτευση του φλεβικού αγγειώματος. G και H, Follow-up εικόνες 2 χρόνια αργότερα δείχνουν μια ελάττωση στο μέγεθος της βλάβης, η οποία τώρα έχει διάμετρο περίπου 1 εκ. Η βλάβη παρουσιάζει επίσης λιγότερο σύνθετη απεικόνιση.

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

6.ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ

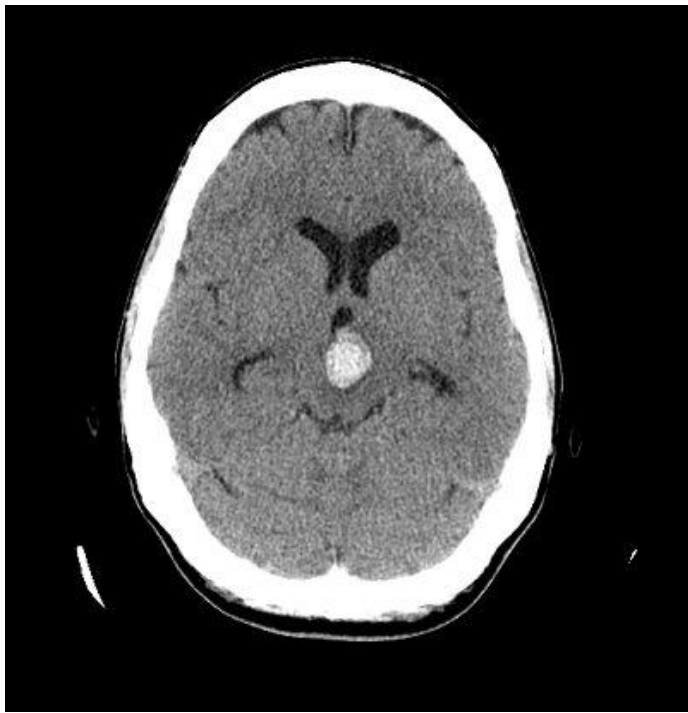
6.1.Απεικόνιση με ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία

Η συμβατική αγγειογραφία δεν παρέχει ιδιαίτερη βοήθεια στη διάγνωση των σπυραγγωδών αγγειωμάτων, άλλωστε αυτός είναι και ο λόγος που έχουν χαρακτηριστεί κρυπτικές ή λανθάνουσες αγγειακές δυσπλασίες. Τα χαρακτηριστικά των σπυραγγωδών αγγειωμάτων, όπως η χαμηλή αιματική ροή και η παρουσία θρόμβωσης καθιστούν την αγγειογραφία μη κατάλληλη απεικονιστική μέθοδο. Στην αγγειογραφία, τα σπυραγγώδη αγγειώματα είναι ανάγγειες μάζες, χωρίς τροφοφόρο αρτηρία. Ενδέχεται να υπάρχει απώθηση των παρακείμενων αγγείων, αλλά αυτό συνήθως παρουσιάζεται μόνο σε ευμεγέθεις βλάβες. Σε ολιγάριθμες περιπτώσεις έχει περιγραφεί ένα εστιακό τριχοειδικό staining που εμμένει στην καθυστερημένη φλεβική φάση, αλλά αποτελεί εκτός από σπανιότατο και μη ειδικό εύρημα. Τελικά, η συμβατική αγγειογραφία έχει θέση μόνο για την εκτίμηση άτυπων βλαβών και οξέων ενδοεγκεφαλικών αιματωμάτων, όταν η αξονική και η μαγνητική τομογραφία δεν μπορούν να προσφέρουν μία ακριβή διάγνωση. Επίσης, η ψηφιακή αγγειογραφία έχει ρόλο στις περιπτώσεις ύπαρξης μικτών αγγειακών δυσπλασιών. Όπως έχει αναφερθεί σε προηγούμενο κεφάλαιο, είναι συχνή η συνύπαρξη σπυραγγωδών αγγειωμάτων με φλεβικές δυσπλασίες. Συνήθως, οι τελευταίες είναι επίσης αγγειογραφικά κρυπτικές, αλλά σπάνια μπορεί να έχουν αρτηριακή παροχή ή να συνδέονται με μία αρτηριοφλεβώδη δυσπλασία και να συνοδεύουν το σπυραγγώδες αγγείωμα σε μία μικτή νόσο. Σε αυτή την σπάνια περίπτωση, η συμβατική αγγειογραφία είναι η εξέταση εκλογής για να καθορίσει εάν υπάρχει αρτηριακή επικοινωνία.[80,81]

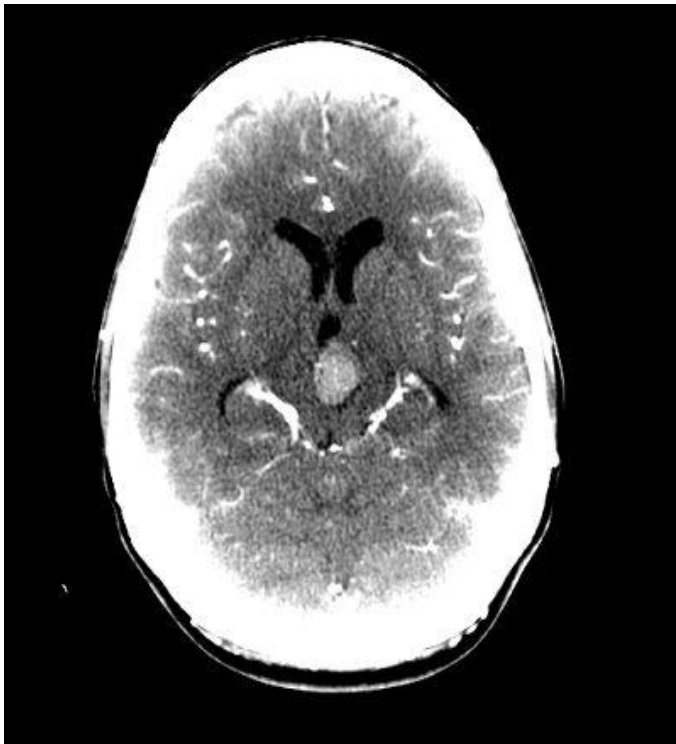
6.2. Απεικόνιση με αξονική τομογραφία

Η αξονική τομογραφία παρουσιάζει μικρότερη ευαισθησία σε σύγκριση με την απεικόνιση με μαγνητικό συντονισμό, ενώ η ειδικότητα είναι μόλις 30-50%, ειδικότερα για βλάβες μικρότερου μεγέθους από 1 εκατοστό. Γενικά, η εμφάνιση του σπυραγγώδους αγγειώματος στην αξονική τομογραφία είναι μη ειδική, και αφορά σε μία καλώς περιγεγραμμένη μάζα, ελαφρώς υπέρπυκνη συγκριτικά με το περιβάλλον εγκεφαλικό παρέγχυμα. Η πυκνότητα είναι παρόμοια με αυτή των αγγείων, ενώ μετά την ενδοφλέβια χορήγηση ιωδιούχου σκιαγραφικού μέσου, η ενίσχυση είναι μηδενική ή μικρή.(εικόνες 13,14) Ενίοτε, μπορεί να παρατηρηθούν υπόπυκνες περιοχές που πιστεύεται ότι αντιπροσωπεύουν κυστική εκφύλιση ή παλαιά θρόμβωση. Περιστασιακά, ιδιαίτερα [23]

σε ευμεγέθεις βλάβες, το σπαραγγώδες αγγείωμα μπορεί να αποτιτανωθεί, εύρημα που απαντάται σε ένα 40-60% των περιπτώσεων, οπότε η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει φλεγμονώδεις νόσους, κοκκιωματώδεις φλεγμονές, αμάρτωμα, αντιμετωπισθέντες όγκους και αγγειακές αποτιτανώσεις. Η αξονική τομογραφία είναι χρήσιμη κυρίως για την εκτίμηση αγγειωμάτων επιπλεγμένων με οξεία αιμορραγία, τα οποία παρουσιάζονται ως καλώς περιγεγραμμένες υπέρπυκνες αλλοιώσεις, με ελάχιστο ή καθόλου περιεσσιακό οίδημα συγκριτικά με άλλης αιτιολογίας αιματώματα. Το σπαραγγώδες αγγείωμα ενδέχεται να έχει μία έκκεντρη θέση συγκριτικά με το αιμάτωμα, έχοντας και διαφορετική πυκνότητα. Επίσης, η αξονική τομογραφία είναι χρήσιμη στην παρακολούθηση ασθενών με γνωστό αγγείωμα, για την ανίχνευση αιμορραγίας σε εμφάνιση οξείας συμπτωματολογίας. Τέλος, μία ενδεχόμενη χρησιμότητα της αξονικής τομογραφίας είναι η εκτίμηση οστικών δομών της βάσης του κρανίου για αγγειώματα του οπισθίου βόθρου και κυρίως του στελέχους, καθώς οι ευμεγέθεις βλάβες μπορεί να προκαλέσουν με το χρόνο remodelling των παρακείμενων οστών. Όσο αφορά την αξονική αγγειογραφία(CTA), ισχύουν σε γενικές γραμμές όσα και για την ψηφιακή αγγειογραφία, καθώς η χαμηλή αιματική ροή καθιστά αδύνατο τον εντοπισμό τους, εκτός από ευμεγέθεις βλάβες όπου ενδέχεται να έχουμε απόθεση των παρακείμενων αγγείων.[80,82,83]



Εικόνα 13. Υπέρπυκνη αλλοίωση στον μεσεγκέφαλο-μεσοσκελιαία δεξοαμενή



Εικόνα 14. Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού μέσου η ενίσχυση της βλάβης είναι μηδενική

6.3.Απεικόνιση με μαγνητικό συντονισμό

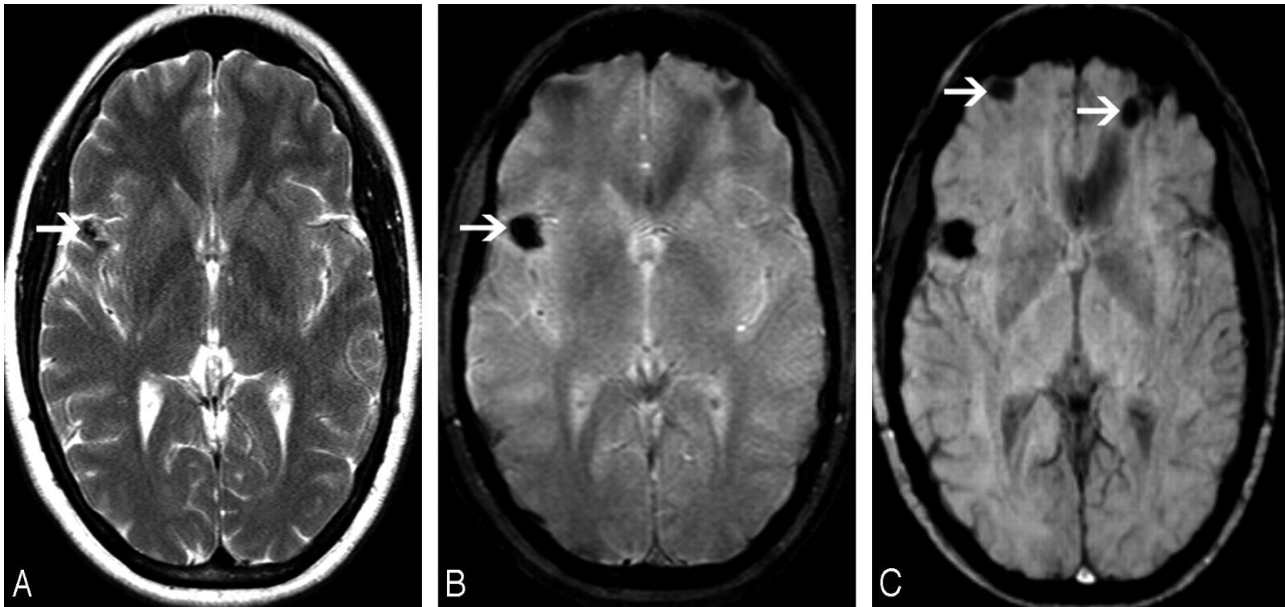
6.3.1.Τεχνικά στοιχεία

Η μαγνητική τομογραφία είναι η πιο ευαίσθητη και ειδική απεικονιστική μέθοδος για την απεικόνιση των σηραγγωδών αγγειωμάτων. Υπερτερεί της αξονικής τομογραφίας, ιδιαίτερα σε μικρού μεγέθους πολλαπλές βλάβες.[84,85] Οι T1 προσανατολισμού spin echo καθώς και οι T2 fast spin echo(FSE) λήψεις χρησιμεύουν στον μορφολογικό καθορισμό και, επίσης, είναι χρήσιμες για τον υπολογισμό της ηλικίας των προϊόντων αποδόμησης της αιμοσφαιρίνης. Οι T2* ακολουθίες βαθμιδωτών πεδίων(GRE) είναι εξαιρετικά ευαίσθητες στο φαινόμενο παραμαγνητικής επιδεκτικότητας που σχετίζεται με τα αιμορραγικά παράγωγα(όπως η αιμοσιδηρίνη και η μεθαιμοσφαιρίνη), και επομένως απεικονίζουν καλύτερα μικρού μεγέθους βλάβες.[86] Για αυτόν το λόγο αποτελούν την εξέταση εκλογής στον έλεγχο της κληρονομικής μορφής, η οποία συχνά εμφανίζεται με πολλαπλές, μικρές βλάβες, οι οποίες μπορεί να μην αναγνωριστούν στις κλασικές spin echo ακολουθίες(εικόνα 15).[87] Μια άλλη ακολουθία, με παρόμοια χαρακτηριστικά είναι η susceptibility-weighted imaging(SWI), η οποία είναι μια μέθοδος υψηλής ανάλυσης που εκμεταλεύεται τις μαγνητικές ιδιότητες των διαφόρων ιστών, όπως το αίμα ή δομές που περιέχουν σίδηρο(επίσης γνωστή ως high-resolution blood-oxygenation level dependent venography, HRBV). Έχει περιγραφεί μία τεχνική, όπου συνδυάζοντας μία τρισδιάστατη fully fluid-compensated GRE ακολουθία υψηλής ανάλυσης με μακρό TE με φιλτραρισμένες πληροφορίες φάσης για κάθε voxel, μεγιστοποιείται η ευαισθησία στα φαινόμενα μαγνητικής ιδιοδεκτικότητας. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα πολύ μεγάλη ευαισθησία στο φλεβικό δίκτυο, τις αγγειακές δυσπλασίες και τα προϊόντα αίματος. Επίσης, συγκριτικά με τις T2 FSE και GRE ακολουθίες επιτρέπει τη διάκριση σηραγγωδών αγγειωμάτων από artifacts οφειλόμενα σε σύμπτωση οστών(εικόνα 15) ή στην αιμοσιδηρίνη, ενώ δεν υπάρχει το 'bloom effect' τόσο έντονα όσο στις T2 FSE και GRE ακολουθίες. Συμπερασματικά οι SWI ακολουθίες βοηθούν στον ακριβέστερο εντοπισμό βλαβών, ιδιαίτερα μικρού μεγέθους ή περιφερικών βλαβών, και να διευκρινίσουν ευκολότερα τα όρια της βλάβης. Ειδικότερα η ικανότητά τους για εντοπισμό πολύ μικρών βλαβών τις καθιστά τη μέθοδο εκλογής για τη μελέτη κληρονομικών μορφών της νόσου, όπου συχνά υπάρχουν πολλαπλές μικρού μεγέθους βλάβες.[88,89,90]

Οι μαγνητικοί τομογράφοι ισχυρότερου πεδίου(3.0 tesla T) χρησιμοποιούνται ολοένα περισσότερο στην καθημερινή κλινική πράξη. Οι εικόνες από 3.0T τομογράφους έχουν μεγαλύτερη ανάλυση και προσφέρουν καλύτερη απεικόνιση των κολποειδικών χώρων των σηραγγωδών αγγειωμάτων σε σχέση με μικρότερης ισχύος μηχανήματα(εικόνα 17). Επίσης, προσφέρουν καλύτερη απεικόνιση με T2* ακολουθίες, καθώς το φαινόμενο παραμαγνητικής επιδεκτικότητας αυξάνει γραμμικά με την ισχύ του πεδίου.[91]

Επομένως, οι ισχυρού μαγνητικού πεδίου τομογράφοι σε συνδυασμό με τις ακολουθίες SWI

αποτελούν την καλύτερη διαθέσιμη μέθοδο για τον εντοπισμό και χαρακτηρισμό των σπαραγγωδών αγγειωμάτων.



Εικόνα 15. Ασθενής 25 ετών, με κληρονομικό σπαραγγώδες αιμαγγείωμα. Α)T2 FSE εγκάρσια εικόνα δείχνει μία περιοχή χαμηλής έντασης σήματος δεξιά μετωποκροταφικά.Β)T2 GRE όπου η βλάβη απεικονίζεται σαφέστερα(πρόκειται για βλάβη τύπου III, βλ. παρακάτω)C)SWI εικόνα όπου εκτός την προηγούμενη βλάβη απεικονίζει και δύο βλάβες σε αμφοτέρους τους μετωπιαίους λοβούς, οι οποίες δεν απεικονίζονταν στις προηγούμενες ακολουθίες λόγω artifacts από τα οστά

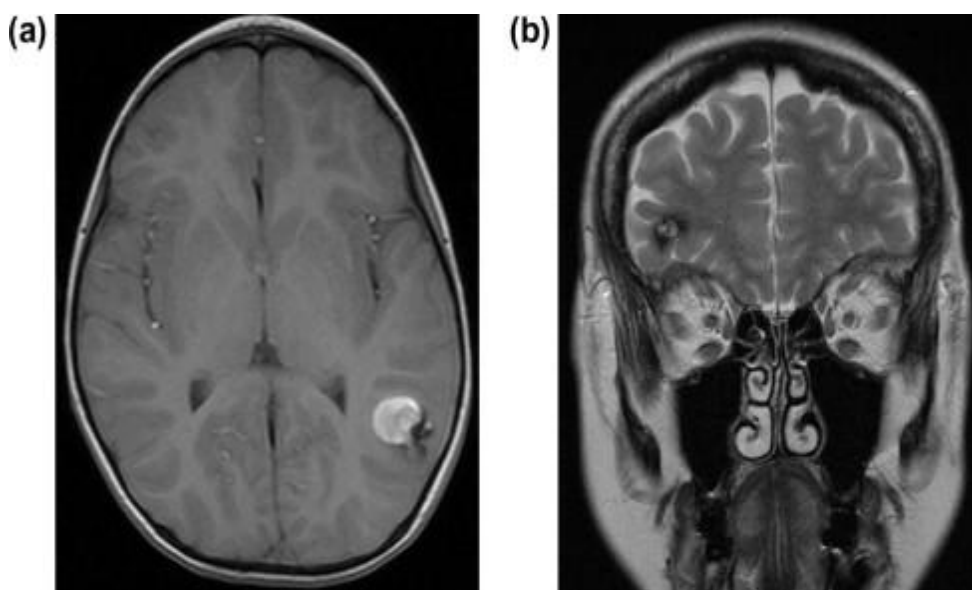
6.3.2Η απεικόνιση σε σχέση με την ιστολογία

Τα ιστολογικά χαρακτηριστικά του σπαραγγώδους αγγειώματος σχετίζονται με την απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία. Τα βασικά χαρακτηριστικά του σπαραγγώδους αγγειώματος είναι αφενός η παρουσία αιμοσιδηρίνης εντός ή πέριξ της βλάβης στις T2 ακολουθίες και αφετέρου η ύπαρξη προϊόντων αποδόμησης του αίματος στο εσωτερικό της.[86] Ένα τυπικό σπαραγγώδες αγγείωμα σε T1 και T2 ακολουθίες φαίνεται ως μία λοβώδης βλάβη, συχνά με δικτυωτή εμφάνιση, δηλαδή ένα σύνολο από πολλαπλά στρογγύλου σχήματος μέρη, που αναπαριστούν τους τριχοειδικούς χώρους και περιέχουν ποικίλης ηλικίας προϊόντα αίματος. Τυπικά, η βλάβη παρουσιάζει χαμηλής ή/και ίσης έντασης σήμα στις T1 προσανατολισμένες ακολουθίες, ενίοτε και μικτό υψηλής λόγω της μεθαιμοσφαιρίνης, και υψηλής έντασης στις T2. Το πιο χαρακτηριστικό, σχεδόν παθognωμικό, εύρημα αποτελεί η εναπόθεση αιμοσιδηρίνης στα όρια του αγγειώματος, η οποία παράγει έναν χαμηλής έντασης δακτύλιο στις T2 προσανατολισμένες ακολουθίες, που μπορεί

σε περιπτώσεις να είναι εκτεταμένος στο εγκεφαλικό παρέγχυμα λόγω επαναλαμβανόμενων αιμορραγιών. Συνήθως δεν ανευρίσκεται σημαντικό περιεστιακό οίδημα ή φαινόμενα μάζας. Μετά την ενδοφλέβια έγχυση παραμαγνητικού μέσου, η ενίσχυση της βλάβης ποικίλει από μηδενική έως μέτρια, καθώς πολλοί από τους αγγειακούς χώρους του αιμαγγειώματος είναι θρομβωμένοι.[84] Παρόλα αυτά, έχει αναφερθεί ότι σάρωση μία ώρα μετά την έγχυση του παραμαγνητικού μέσου αναδεικνύει ενίσχυση των περισσότερων αγγειωμάτων, εκτός από περιοχές αιμορραγίας ή εναπόθεσης αιμοσιδηρίνης.[92] Βάσει της παθολογοανατομικής συσχέτισης με τα χαρακτηριστικά της έντασης σήματος στον μαγνητικό συντονισμό, οι Zabramski et al.[34] κατέταξαν τα σπαραγγώδη αγγειώματα σε 4 τύπους(πίνακας 1):

Βλάβες Τύπου I

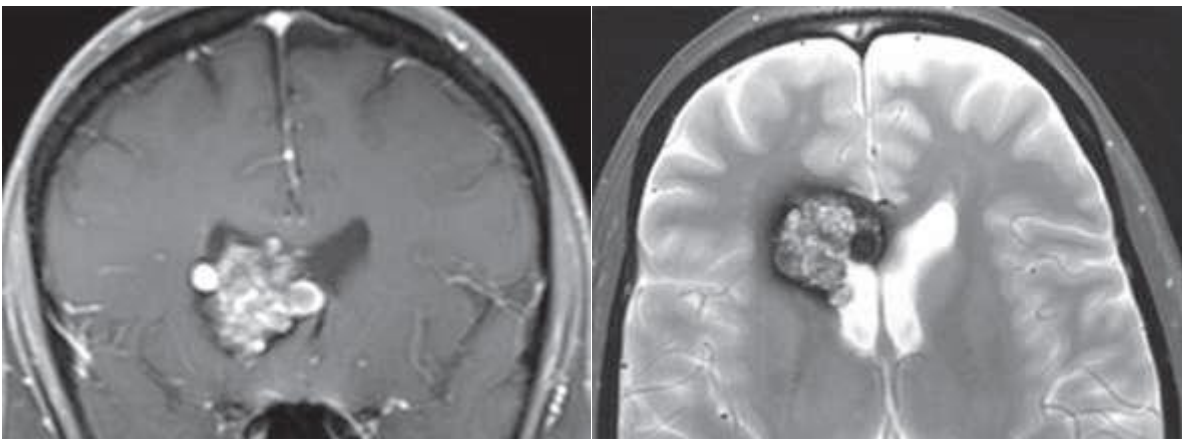
Το χαρακτηριστικό στις τύπου I βλάβες είναι η παρουσία υποξείας αιμορραγίας. Για αυτόν το λόγο αυτές οι βλάβες συχνά απεικονίζονται καλά και με αξονική τομογραφία. Οι τύπου I βλάβες παρουσιάζουν έναν πυρήνα υψηλής έντασης σήματος στις T1 ακολουθίες(εικόνα 16a), λόγω της παρουσίας μεθαιμοσφαιρίνης.[93,94,95] Στις T2 ακολουθίες, αρχικά παρατηρείται αρχικά υψηλής έντασης σήμα, όμως, καθώς το αιμάτωμα οργανώνεται η μεθαιμοσφαιρίνη μετατρέπεται σε φερριτίνη και αιμοσιδηρίνη. Αυτή η μετατροπή συμβαίνει αρχικά στα όρια της βλάβης, προκαλώντας μία ελάττωση της έντασης του σήματος του πυρήνα και παράγοντας μία άλω χαμηλής έντασης σήματος στις T2 ακολουθίες. Μία βλάβη θεωρείται τύπου I(υποξεία), έως ότου το σήμα στις T1 ακολουθίες γίνει ίσης ή χαμηλής έντασης συγκριτικά με το περιβάλλον εγκεφαλικό παρέγχυμα.[34]



Εικόνα 16. a) Εγκάρσια T1 εικόνα όπου απεικονίζεται μία υψηλής έντασης σήματος βλάβη στον βρεγματικό λοβό αριστερά(τύπου I αγγείωμα) b) T2 στεφανιαία εικόνα όπου παρατηρείται ένα τύπου II αγγείωμα, με έναν μικτής έντασης σήματος δικτυωτό πυρήνα περιβαλλόμενο από έναν χαμηλής έντασης δακτύλιο.

Βλάβες τύπου II

Οι τύπου II βλάβες χαρακτηρίζονται παθολογοανατομικά από περιοχές θρόμβωσης και αιμορραγίας ποικίλης ηλικίας που περιβάλλονται από γλοιώση και αιμοσιδηρίνη. Οι πιο ευμεγέθεις βλάβες μπορεί να περιέχουν οργανωμένους θρόμβους με αποτιτανώσεις. Στην αξονική τομογραφία οι βλάβες αυτές απεικονίζονται ελάχιστα έως καθόλου, εκτός από στικτές αποτιτανώσεις περιστασιακά. Οι βλάβες τύπου II στον μαγνητικό συντονισμό παρουσιάζουν ένα δικτυωτό πυρήνα μικτής έντασης σήματος, που περιβάλλεται από έναν χαμηλής έντασης σήματος δακτύλιο, σχεδόν παθολογικό στη βιβλιογραφία(εικόνα 16b,17). Η δικτυωτή απεικόνιση αυτών των βλαβών σε συνδυασμό με την παρουσία ασβεστίου δείχνουν ότι η θρόμβωση και η αιμορραγία αποτελούν μία τρέχουσα και επαναλαμβανόμενη διαδικασία. [34,84,93,94,95]



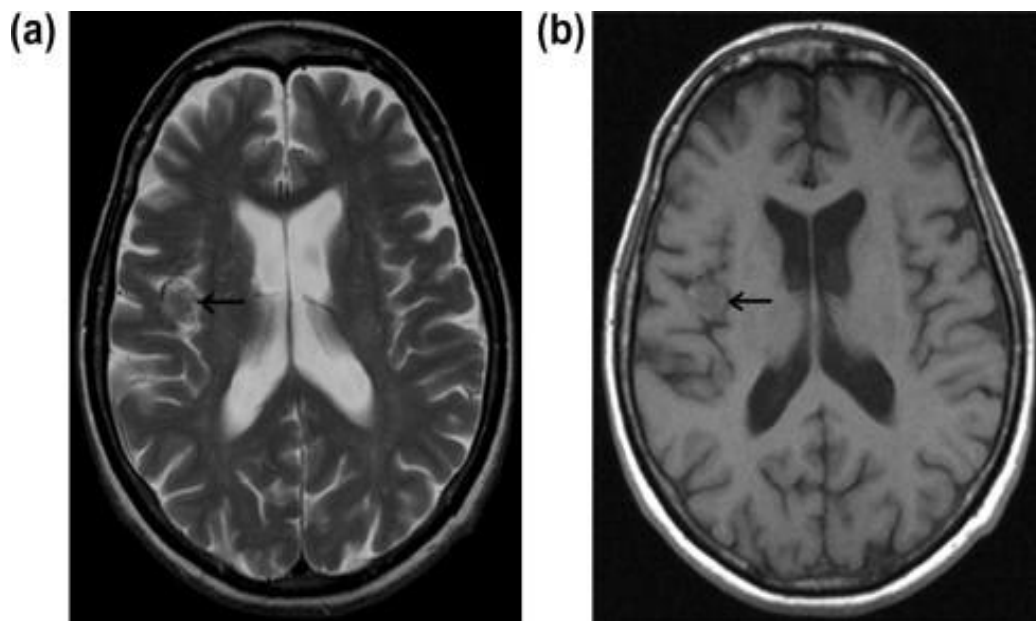
A

B

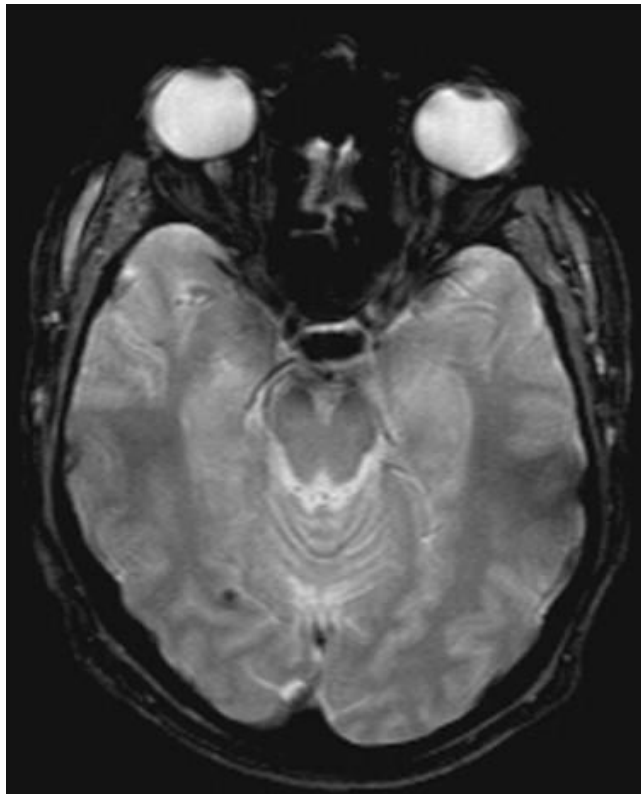
Εικόνα 17. Ένα σηραγγώδες αγγείωμα τύπου II σε εικόνες ληφθείσες από μαγνητικό τομογράφο 3T. Η ανάλυση είναι η μέγιστη δυνατή για την ανάδειξη του μικτής έντασης σήματος πυρήνα(‘ποπκορν’), που είναι χαρακτηριστικός των τύπου II αγγειωμάτων τόσο σε T1 προσανατολισμένες εικόνες(A)όσο και σε T2(B). Διακρίνεται σε αμφότερες τις εικόνες ο χαμηλής έντασης σήματος δακτύλιος.

Βλάβες Τύπου III

Παθολογοανατομικά, οι βλάβες τύπου III αντιστοιχούν σε περιοχές χρόνιας αιμορραγίας. Η παρουσία υπολειμματικής αιμοσιδηρίνης εντός και πέριξ του σηραγγώδους αγγειώματος έχει ως αποτέλεσμα η βλάβη να παρουσιάζει σημαντικά χαμηλή ένταση σήματος στις T2 προσανατολισμένες ακολουθίες και στις ακολουθίες βαθμιδωτών πεδίων(εικόνα 18). Στις T1 προσανατολισμένες ακολουθίες οι τύπου III βλάβες μπορεί να είναι ίσης ή χαμηλής έντασης σήματος.[34,95]



Εικόνα 18. Εγκάρσιες T2(a) και T1(b) εικόνες όπου απεικονίζουν ένα σηραγγώδες αιμαγγείωμα τύπου III στη νήσο του Reil δεξιά. Η βλάβη ελέγχεται με χαμηλή ένταση σήματος σε αμφότερες τις ακολουθίες.



Εικόνα 19. T2 GRE εγκάρσια εικόνα, στην οποία παρατηρείται στικτή, χαμηλής έντασης σήματος αλλοίωση στον δεξιό ινιακό λοβό, η οποία αντιστοιχεί σε σηραγγώδες αγγείωμα τύπου IV.*

Βλάβες Τύπου IV

Οι βλάβες τύπου IV δεν απεικονίζονται καλά τόσο στις T1 όσο και στις T2 ακολουθίες. Η βέλτιστη απεικόνιση επιτυγχάνεται με ακολουθίες βαθμιδωτών πεδίων, όπου οι βλάβες αναγνωρίζονται ως μικρές, στικτές χαμηλής έντασης σήματος εστίες(εικόνα 19). Τα απεικονιστικά χαρακτηριστικά υποδεικνύουν ότι υπάρχουν μικροσκοπικές εναποθέσεις αιμοσιδηρίνης εντός της βλάβης. Δεν έχει διευκρινιστεί εάν αυτές οι βλάβες αναπαριστούν μικροσκοπικά σηραγγώδη αγγείωματα ή αποτελούν μία πρόδρομη μορφή αυτών. Οι περισσότερες τύπου IV βλάβες παραμένουν σταθερές, αλλά ένα ποσοστό εξελίσσεται σε βλάβες τύπου I ή II. Οι τύπου IV βλάβες φαίνεται να έχουν στενή σχέση με την κληρονομική μορφή της νόσου.[34]

6.3.3.Συσχέτιση των απεικονιστικών χαρακτηριστικών με την κλινική πορεία της νόσου

Στην ίδια εργασία, αναφέρεται ότι η απεικόνιση με μαγνητικό συντονισμό φαίνεται να σχετίζεται και με την κλινική έκβαση. Οι ασθενείς που παρουσίαζαν βλάβες τύπου I ή τύπου II, δηλαδή με υποξεία ή σχετικά πρόσφατα αιμορραγικά στοιχεία βρέθηκαν συμπτωματικοί σε ένα ποσοστό 93%, έναντι μόνο ενός 33% των ασθενών με βλάβες τύπου III ή IV που παρουσίασαν συμπτώματα. Επίσης είναι ενδιαφέρον ότι καμία από τις τύπου I ή II βλάβες δεν μεταβλήθηκαν προς την χρόνια τύπου III μορφή, υποδεικνύοντας ότι οι βλάβες που αιμορραγούν στην πλειοψηφία τους

εξακολουθούν να εμφανίζουν διαλείπουσες μικροαιμορραγίες.[34]

<i>Τύπος βλάβης</i>	<i>Σήμα στον μαγνητικό συντονισμό</i>	<i>Παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά</i>
Τύπος I	T1: Υψηλής έντασης πυρήνας T2: Υψηλής ή χαμηλής έντασης πυρήνας με χαμηλής έντασης δακτύλιο	Υποξεία αιμορραγία, περιβαλλόμενη από δακτύλιο αιμοσιδηρίνης(μέσα σε μακροφάγα) και γλοίωση
Τύπος II	T1: Δικτυωτός, μικτής έντασης(εμφάνιση ποπ-κορν) πυρήνας T2: Δικτυωτός, μικτής έντασης πυρήνας(εμφάνιση ποπ-κορν), με χαμηλής έντασης δακτύλιο	Περιοχές αιμορραγίας και θρόμβωσης ποικίλης ηλικίας, περιβαλλόμενη από αιμοσιδηρίνη και γλοίωση, καθώς και αποτιτανώσεις σε ευμεγέθεις βλάβες
Τύπος III	T1: Ίσης ή χαμηλής έντασης T2: Χαμηλής έντασης βλάβη με χαμηλής έντασης δακτύλιο που μεγενθύνει τη βλάβη GE: Χαμηλής έντασης με μεγαλύτερη μεγέθυνση από ότι στις T2	Χρόνια αιμορραγία με ίχνη αιμοσιδηρίνη εντός και πέριξ της βλάβης
Τύπος IV	T1: Πτωχή ή και καθόλου απεικόνιση T2: Πτωχή ή και καθόλου απεικόνιση GE: Στικτές χαμηλής έντασης βλάβες	Πιθανόν πρόδρομες μορφές αγγειώματος.

Πίνακας 1. Συνοπτική κατάταξη του Zabramski για τα σηραγγώδη αγγειώματα

6.3.4 ΑΤΥΠΕΣ ΜΟΡΦΕΣ

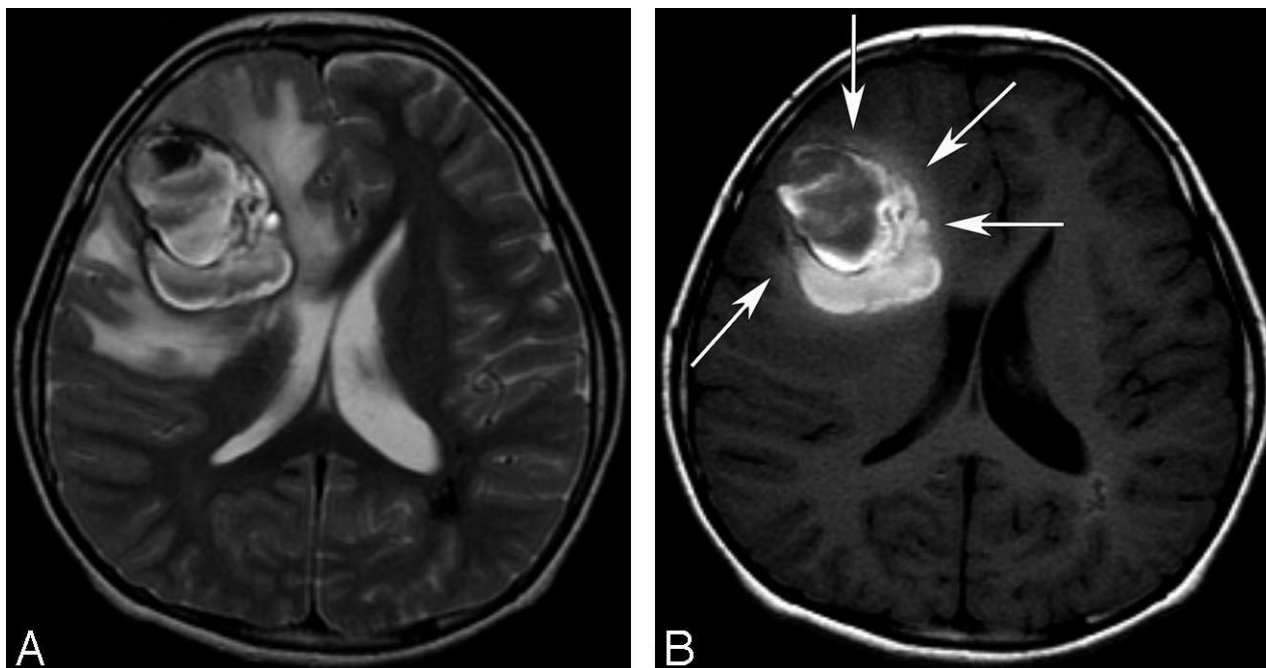
Απεικόνιση πρόσφατου αιματώματος

Τα σηραγγώδη αγγειώματα που παρουσιάζουν πρόσφατη αιμορραγία με συνοδό οίδημα, μπορεί να μιμηθούν πρωτοπαθείς ή δευτεροπαθείς εγκεφαλικούς όγκους με αιμορραγία. Επίσης, αυτές οι βλάβες μπορεί να υποεκτιμηθούν και να χαρακτηριστούν απλά, αυτόματα ενδοεγκεφαλικά αιματώματα. Οι Yun et al.[96] προχώρησαν στην παρατήρηση ότι σε κάποιες περιπτώσεις υπάρχει ένα υψηλής έντασης σήματος οίδημα στις T1 ακολουθίες περίξ μιας οξείας ή υποξείας αιμορραγικής βλάβης(εικόνα 20) . Τυπικά, το περιεστιακό οίδημα που προκαλείται από αιματώματα ή όγκους είναι αγγειογενές οίδημα, με χαμηλής έντασης σήμα στις T1 ακολουθίες και υψηλής έντασης στις T2, λόγω της αύξησης της περιεκτικότητας του εγκεφαλικού ιστού σε ύδωρ και είναι συνήθως πιο έκδηλο στη λευκή ουσία.[97] Αντιθέτως, το υψηλής έντασης σήμα στις T1 ακολουθίες που παρατηρείται στα σηραγγώδη αγγειώματα αποτελεί άτυπη μορφή αγγειογενούς οιδήματος και δεν μπορεί να ερμηνευθεί από τον συνήθη μηχανισμό σχηματισμού οιδήματος στους εγκεφαλικούς όγκους ή τα ενδοεγκεφαλικά αιματώματα. Ο μηχανισμός σχηματισμού του οιδήματος στα σηραγγώδη αγγειώματα δεν έχει αποσαφηνιστεί, όμως, συχνά σχετίζεται με αιμορραγία και επέκταση της βλάβης.[96].

Ο ακριβής μηχανισμός του προαναφερθέντος υψηλής έντασης σήματος στις T1 ακολουθίες είναι ασαφής, αλλά τα αποτελέσματα της εργασίας των Yun et al. προσφέρουν στοιχεία που μερικώς το ερμηνεύουν σε συσχέτιση με τα σηραγγώδη αγγειώματα. Βρέθηκε ότι το περιεστιακό οίδημα είναι μεγαλύτερο στις βλάβες με το περιβάλλον υψηλής έντασης σήμα στις T1 ακολουθίες, γεγονός που δείχνει ότι το ανωτέρω απεικονιστικό εύρημα ενδέχεται να σχετίζεται με σχηματισμό σημαντικότερου οιδήματος. Επίσης, μετά από ιστολογική μελέτη, φαίνεται ότι το υψηλής έντασης σήμα στις T1 ακολουθίες πιθανώς οφείλεται σε εξαγγείωση ερυθροκυττάρων και πλάσματος κατά τον σχηματισμό του οιδήματος. Τέλος, ενδέχεται να σχετίζεται με έκδηλη αιμορραγία εντός του σηραγγώδους αγγειώματος, καθώς η τελευταία συνοδεύεται συνήθως με περιεστιακό οίδημα. [96

Τα σηραγγώδη αγγειώματα με αιμορραγία ενδέχεται να μιμηθούν κακοήθεις όγκους, όπως high-grade γλοίωμα ή δευτεροπαθείς που έχουν αιμορραγήσει, καθώς μπορεί να συνοδεύονται από περιεστιακό οίδημα και ποικίλη σκιαγραφική ενίσχυση. Στην ανωτέρω εργασία, παρόλο που το περιεστιακό υψηλής έντασης σήμα στις T1 ακολουθίες βρέθηκε μόνο στα δύο τρίτα των σηραγγωδών αγγειωμάτων με αιμορραγία και περιεστιακό οίδημα, αποδείχτηκε ότι είχε μεγάλη ειδικότητα για το σηραγγώδες αγγειώμα και παρέχει σημαντική βοήθεια στη διαφορική διάγνωση των εγκεφαλικών αιμορραγικών μαζών. Ειδικότερα, η ειδικότητα ήταν 98%, ενώ είχε και υψηλή προγνωστική αξία(95%). Βέβαια, στην εργασία βρέθηκε επίσης ότι ένα χαμηλής έντασης σήμα στις

T2 εντός της βλάβης ή σε μορφή δακτυλίου ήταν συχνότερο στα σηραγγώδη αγγειώματα συγκριτικά με άλλες αιμορραγικές βλάβες, αλλά είχε μικρότερη ειδικότητα και προγνωστική αξία.[96]

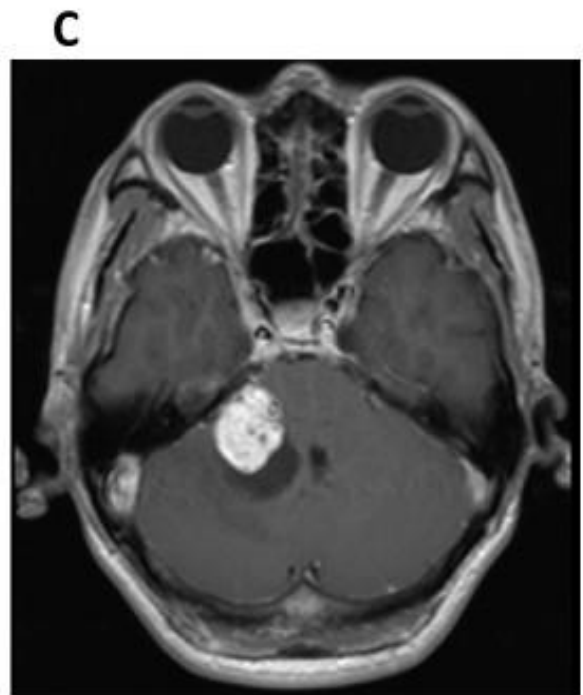
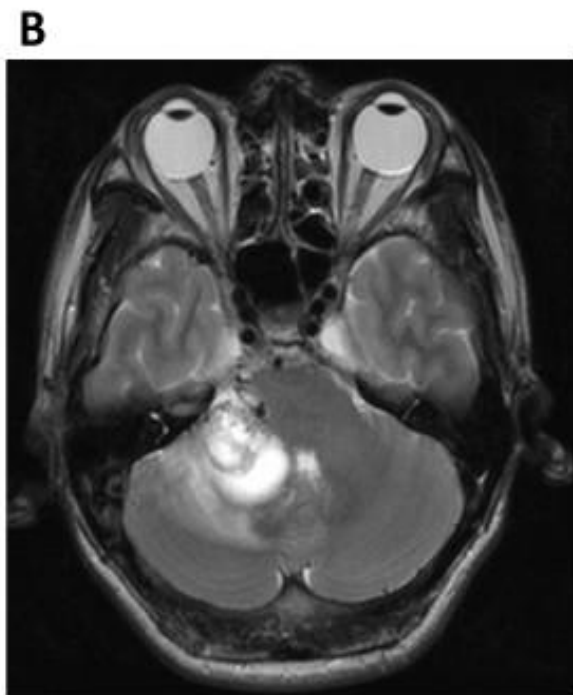
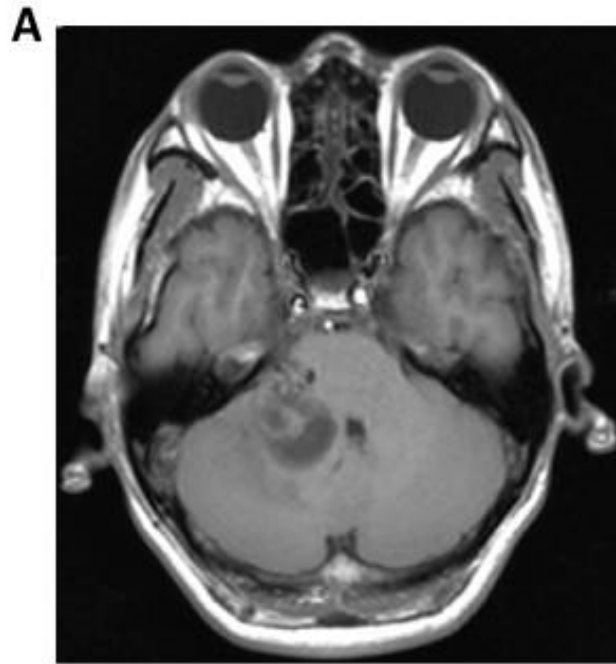


Εικόνα 10. Ασθενής 11 ετών. Α. Εγκάρσια T2 εικόνα δείχνει μία ευμεγέθη αιμορραγική μάζα με μικτής έντασης σήμα και περιφερικό χαμηλής έντασης σήματος δακτύλιο. Συνυπάρχει περιεστιακό οίδημα και πιεστικά φαινόμενα. Β. Εγκάρσια T1 εικόνα, όπου απεικονίζεται ένα υψηλής έντασης σήμα περίξ της βλάβης καθώς και μετρίως υψηλό σήμα του περιεστιακού οιδήματος στην εν τω βάθει περιοχή που εφάπτεται στη βλάβη(βέλη).

Κυστική μορφή

Η κυστική μορφή του σηραγγώδους αγγειώματος είναι μία σπάνια οντότητα, που αποτελεί διαγνωστική πρόκληση. Τα σηραγγώδη αγγειώματα αποτελούν τη μοναδική γνωστή μορφή αγγειακής δυσπλασίας που σχηματίζει κύστεις. Το τοίχωμα αποτελείται από ινώδη ιστό που περιέχει φλεγμονώδη κύτταρα και νεοτριχοειδή. Τα αίτια της κυστικής εκφύλισης των σηραγγωδών αγγειωμάτων δεν είναι σαφή. Οι επαναλαμβανόμενες μικροαιμορραγίες στους εσωτερικούς αγγειακούς χώρους και στα κολποειδή του αγγειώματος ενδέχεται να εμπλέκεται στη διαδικασία. Όταν συμβαίνουν επεισόδια αιμορραγίας, αλλάζει η ωσμωτική πίεση της εξωτερικής μεμβράνης του αγγειώματος, γεγονός που προκαλεί εισροή υγρού και τελικά την κυστική εκφύλιση, που με τη σειρά της προκαλεί αύξηση του μεγέθους της βλάβης. Το αίμα εντός των κυστικών βλαβών δεν πήζει συνήθως και έτσι ο διαχωρισμός λόγω του διαφορετικού ιξώδους μπορεί να δημιουργήσει επίπεδο υγρού με υγρό. Η κυστική εκφύλιση είναι ένα δυναμικό φαινόμενο, για αυτό και βρίσκεται σε διάφορα στάδια κατά τον απεικονιστικό έλεγχο. Επίσης, τα πρότυπα αιμάτωσης ενδέχεται να διαφέρουν στα κυστικά αγγειώματα. Επομένως, τα σηραγγώδη αγγειώματα παρουσιάζουν ποικίλα απεικονιστικά χαρακτηριστικά. Για παράδειγμα, μπορεί να

παρατηρηθούν πολλαπλές κύστεις εντός του συμπαγούς τμήματος μιας βλάβης ή μπορεί να έχουμε μια μεγάλη κύστη σε συνδυασμό με μικρά οζίδια(εικόνα 21). Απόρροια αυτής της ετερογένειας είναι και η ποικίλη σκιαγραφική ενίσχυση που ποικίλει από μηδενική έως και σημαντική.[98,99,100,101]



Εικόνα 21. Μικτή βλάβη με συμπαγές και κυστικό τμήμα στην δεξιά γεφυροπαρεγκεφαλιδική γωνία. Το πρόσθιο τμήμα της βλάβης είναι συμπαγές με στοιχεία κυστικής εκφύλισης και το οπίσθιο κυστικό. Α) T1 ακολουθία όπου το συμπαγές τμήμα παρουσιάζει υψηλή και ίση ένταση σήματος, ενώ το κυστικό χαμηλή. Β) T2 ακολουθία όπου το συμπαγές τμήμα παρουσιάζει μικτή ένταση σήματος, ενώ το κυστικό χαμηλή. Γ) Σημαντικού βαθμού ενίσχυση του συμπαγούς τμήματος μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού μέσου.

Γιγαντιαία αγγειώματα

Τα σηραγγώδη αγγειώματα εμφανίζουν ποικίλα μεγέθη, από ολίγα χιλιοστά έως αρκετά εκατοστά. Σπανίως, ξεπερνούν τα 6 εκατοστά, οπότε και χαρακτηρίζονται ως γιγαντιαία.[101,102] Η απεικόνιση των γιγαντιαίων αγγειωμάτων ποικίλει ιδιαίτερα, και περιλαμβάνει αμιγώς συμπαγείς βλάβες, πρωτίστως κυστικές καθώς και μικτές(εικόνα 22).

Ο μηχανισμός μέσω του οποίου θεωρείται γενικά ότι μεγεθύνονται τα σηραγγώδη αγγειώματα είναι οι υποτροπιάζουσες μικροαιμορραγίες και η επακόλουθη οργάνωση αυτών, όμως, στην περίπτωση των γιγαντιαίων δεν φαίνεται να έχει προηγηθεί αιμορραγία. Αντιθέτως, πιστεύεται ότι οφείλονται σε τριχοειδική ανάπτυξη, εκτασία των αγγείων ή θρόμβωση των αγγείων και επακόλουθη οργάνωση. [103]

Αυτές οι βλάβες μπορεί να μιμηθούν τους όγκους στα απεικονιστικά χαρακτηριστικά, το πρότυπο ανάπτυξης και την κλινική εικόνα. Εξάλλου, έχουν περιγραφεί περιπτώσεις όπου τα γιγαντιαία εμφανίζουν διεισδυτικά πρότυπα με σημαντικό περιεστιακό οίδημα. Η διαφορική διάγνωση θα πρέπει να γίνει από high-grade γλοιώματα, ή αιμορραγικούς όγκους όπως το ολιγοδενδρογλοίωμα ή οι μεταστάσεις. Περαιτέρω διαγνωστικό πρόβλημα μπορεί να δημιουργήσει το κυστικό στοιχείο αυτών των όγκων, εάν υπάρχει. Ιδιαίτερα στον παιδιατρικό πληθυσμό, ευμεγέθη αγγειώματα, με κυστικό στοιχείο έχουν διαγνωστεί λανθασμένα ως πιλοκυτταρικά αστροκυττώματα.[102,104]



Εικόνα 22. T2* προσανατολισμένη εγκάρσια εικόνα που δείχνει μία γιγαντιαία πολυκυστική βλάβη στην αριστερά πλάγια κοιλία. Είναι εμφανή τα επίπεδα υγρού-υγρού. Το τοίχωμα παρουσιάζει πολύ χαμηλή ένταση σήματος, ενώ προσθίως υπάρχει ένα συμπαγές τμήμα.

6.3.5.ΑΣΥΝΗΘΕΙΣ ΕΝΤΟΠΙΣΕΙΣ

Όπως έχει προαναφερθεί, τα σηραγγώδη αγγειώματα εντοπίζονται κατά ένα ποσοστό 74-80% υπερσκληνιδιακά, ενώ ακολουθούν οι βλάβες τις γέφυρας. Βέβαια, μπορεί να εντοπίζονται οπουδήποτε στο κεντρικό νευρικό σύστημα, και οι διάφορες ασυνήθεις εντοπίσεις μπορεί να αποτελέσουν διαγνωστική πρόκληση. Στο κεφάλαιο αυτό θα συζητηθούν μερικές από αυτές.

Αγγειώματα του σηραγγώδους κόλπου

Τα σηραγγώδη αγγειώματα του σηραγγώδους κόλπου αποτελούν σπάνιες βλάβες, αντιπροσωπεύοντας λιγότερο από το 1% των παρεπιπιακών μαζών, με μία τάση να αιμορραγούν αθρόα κατά την χειρουργική εξαίρεση τους, γεγονός που καθιστά την ακριβή τους διάγνωση απαραίτητη. Όμως, οι λάθος διαγνώσεις αγγίζουν ένα ποσοστό 38,9%. [105,106]

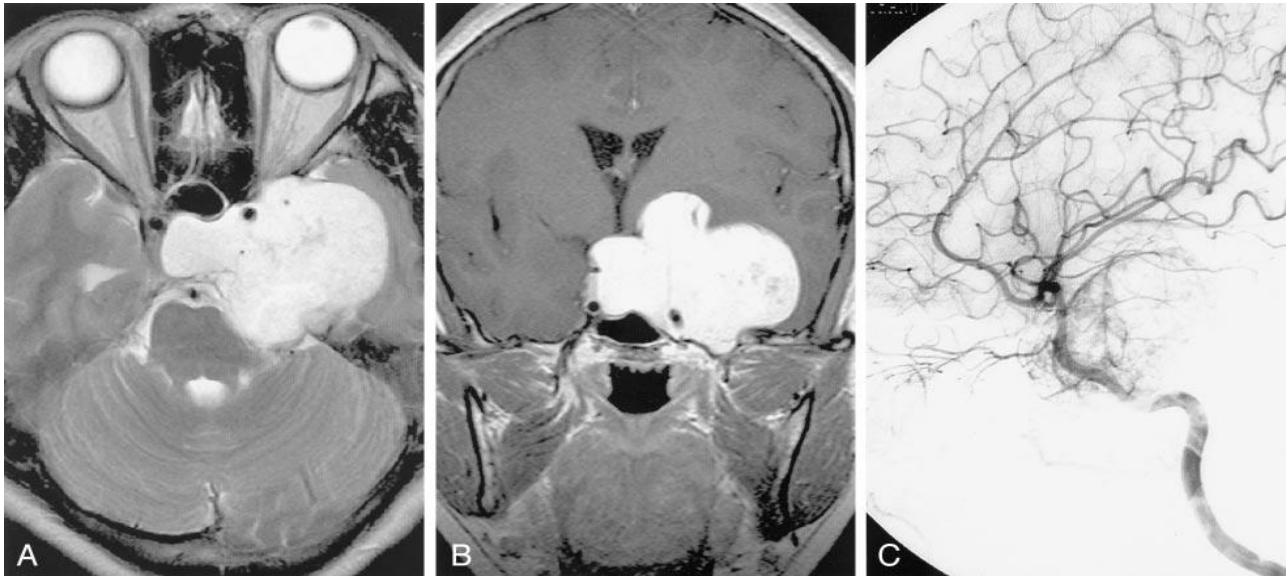
Από κλινικής πλευράς, η διαφορική διάγνωση των σηραγγωδών αγγειωμάτων είναι δύσκολη από άλλους συχνούς όγκους της περιοχής όπως το μηνιγγίωμα, το νευρίνωμα και το αδένωμα της υπόφυσης. [107] Στην απεικόνιση με μαγνητικό συντονισμό, τα σηραγγώδη αγγειώματα του σηραγγώδους κόλπου παρουσιάζουν ίση ή χαμηλή ένταση σήματος στις T1 ακολουθίες και ιδιαίτερα υψηλό στις T2. Η ενθυλάκωση της ομόπλευρης έσω καρωτίδας, χωρίς στένωση του αυλού της, αποτελεί συχνό εύρημα. Γενικά, το υψηλής έντασης σήμα στις T2 ακολουθίες καθώς και η έντονη ομοιογενής σκιαγραφική ενίσχυση αποτελούν χαρακτηριστικά των αγγειωμάτων του σηραγγώδους κόλπου (εικόνα 23). Παρόλα αυτά δεν αποτελούν ειδικό εύρημα, καθώς τα αγγειοβλάστικά μηνιγγιώματα και τα νευρινώματα παρουσιάζουν παρόμοια χαρακτηριστικά. [108,109]

Η σημαντική βοήθεια προσφέρεται από την παρατήρηση ότι τα σηραγγώδη αγγειώματα του σηραγγώδους κόλπου παρουσιάζουν μία προοδευτική, κεντρομόλο ενίσχυση, που σταδιακά γίνεται ομοιογενής, ομοιάζοντας με αυτή των ηπατικών αιμαγγειωμάτων, και σε αντίθεση με τα ενδοπαρεγχυματικά σηραγγώδη αγγειώματα τα οποία εμφανίζουν μηδενική ή ελάχιστη ενίσχυση, ενώ μπορεί σε καθυστερημένες φάσεις να έχουν μία διάχυτη ενίσχυση. Βέβαια, ούτε αυτό αποτελεί ειδικό εύρημα, αν και η ανεύρεση του συνηγορεί ισχυρά υπέρ του σηραγγώδους αγγειώματος.

Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει το μηνιγγίωμα, το αδένωμα της υπόφυσης, το εγχόρδωμα, το χονδροσάρκωμα, το νευρίνωμα, ανευρύσματα, μεταστάσεις, λεμφώματα και άλλους σπανιότερους όγκους. Συνήθως τα απεικονιστικά και κλινικά χαρακτηριστικά επαρκούν για τη σωστή διάγνωση, αν και αρκετές βλάβες (αγγειοβλαστικό και συγκυτιακό μηνιγγίωμα, εγχόρδωμα, χονδροσάρκωμα κ.α.) μπορεί να παρουσιάζουν χαμηλής ή ίσης έντασης σήμα στις T1 ακολουθίες και ομοιογενές σήμα στις T2, ενώ μετά την ενδοφλέβια έγχυση σκιαγραφικής ουσίας μπορεί να εμφανίζουν ανομοιογενή ενίσχυση. Εάν έχουμε κεντρομόλο ενίσχυση, και σε επόμενες λήψεις

αυτή γίνεται ομοιογενής, τότε πιθανότατα πρόκειται για σφραγγώδες αγγείωμα.[107,110,111]

Διαγνωστικό πρόβλημα παρουσιάζεται στις περιπτώσεις όπου υπάρχει κεντρομόλος ενίσχυση αλλά η βλάβη δεν ενισχύεται ομοιογενώς σε επόμενες λήψεις. Σε αυτές τις περιπτώσεις, οι καθυστερημένες λήψεις βοηθούν καθώς τα χονδρώματα και εγχορδώματα απαιτούν περισσότερο χρόνο για να ενισχυθούν.[107]

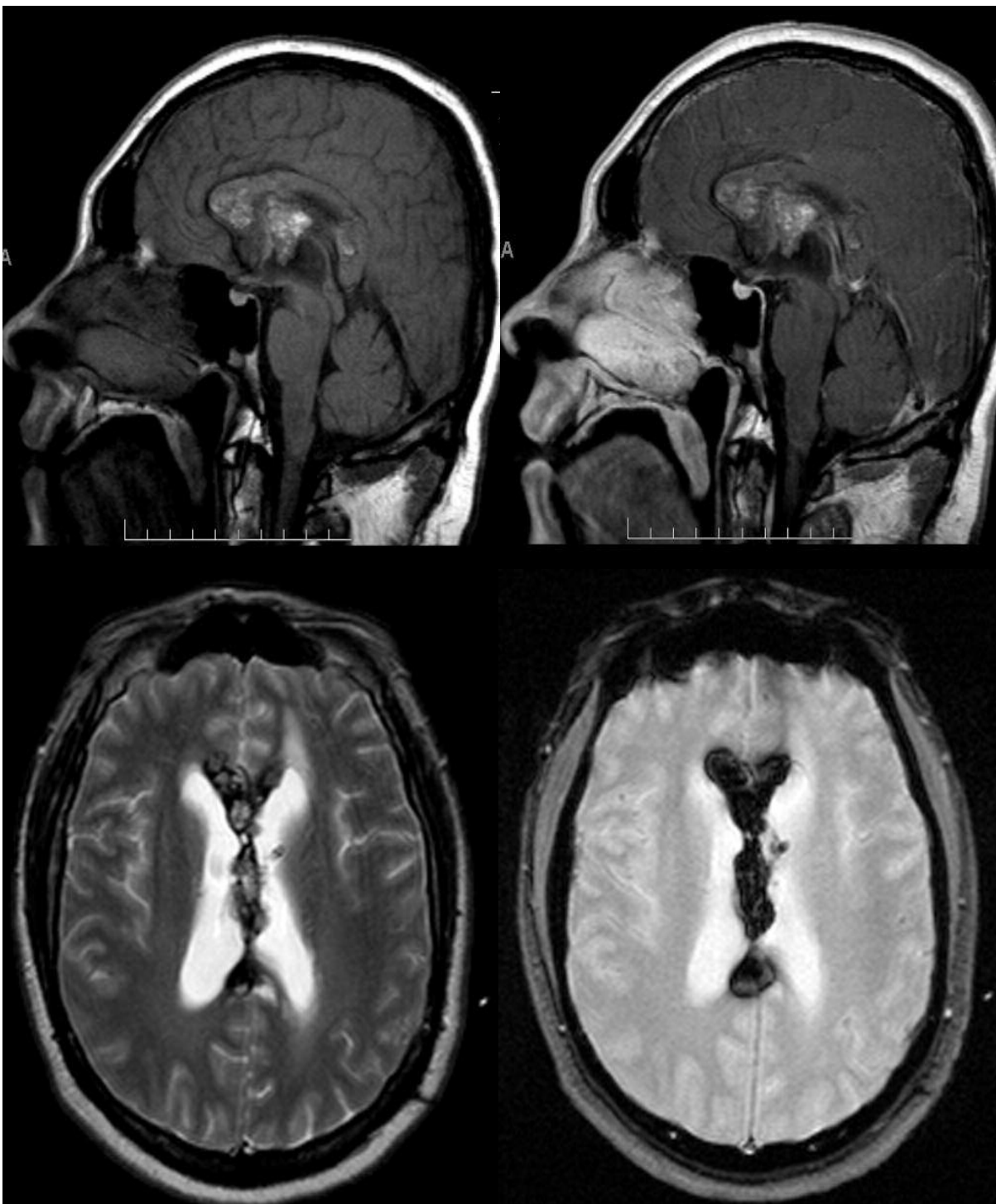


Εικόνα 23. Γυναίκα ασθενής 36 ετών. Αναδεικνύεται μία ευμεγέθης πολυλοβωτή μάζα, με πίεση επί του σφραγγώδους κόλπου αριστερά. Η μάζα ενθυλακώνει τη σφραγγώδη μοίρα της αριστερής έσω καρωτίδας. Α. Εγκάρσια T2 ακολουθία, όπου η μάζα έχει ομοιογενώς υψηλής έντασης σήμα. Β. Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση σκιαράς ουσία παρατηρείται έντονη ενίσχυση. C. Αριστερή πλάγια λήψη σε αγγειογραφία της έσω καρωτίδας αναδεικνύει βαθμό αγγειακού 'blush', που τροφοδοτείται από μηνιγγικό κλάδο.

Ενδοκοιλιακά σφραγγώδη αγγειώματα

Τα ενδοκοιλιακά σφραγγώδη αγγειώματα είναι σχετικά σπάνια, περιλαμβάνοντας το 2-10% των σφραγγωδών αγγειωμάτων.[21] Ως 'αληθή' ενδοκοιλιακά αγγειώματα θεωρούνται οι βλάβες που έρχονται σε επαφή με τα χοριοειδή πλέγματα και τα επενδυματικά κύτταρα, χωρίς να εμφανίζουν επέκταση πέραν του τοιχώματος της κοιλίας. Συνηθέστερα αφορούν τις πλάγιες κοιλίες, με την τρίτη και την τέταρτη να ακολουθούν. Έχουν την τάση να λαμβάνουν μεγαλύτερες διαστάσεις συγκριτικά με τις ενδοπαρεγχυματικές βλάβες. Πιθανότατα, αυτό οφείλεται στην μικρή αντίσταση που ασκείται από το περιβάλλον εγκεφαλονωτιαίο υγρό σε σχέση με το εγκεφαλικό παρέγχυμα. Επίσης, πιστεύεται ότι οι ενδοκοιλιακές βλάβες είναι πιθανότερο να αιμορραγήσουν.[112,113] Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει το low-grade αστροκύτωμα, το μηνιγγίωμα, το θήλωμα των χοριοειδών πλεγμάτων και το επενδύωμα καθώς και διάφορες άλλες βλάβες. Συνηγορητικά υπέρ του αγγειώματος είναι η απουσία περιεστιακού οιδήματος και

σκιαγραφικής ενίσχυσης και, βέβαια, η ύπαρξη αιμοσιδηρίνης περιφερικά της βλάβης. Οι ακολουθίες βαθμιδωτών πεδίων(GRE) είναι ιδιαίτερα χρήσιμες.(εικόνα 24)[114]



Εικόνα 24. Από αριστερά και πάνω.1^η εικόνα: Σε T1 οβελιαία εικόνα αναδεικνύεται μία ετερογενής μάζα στην δεξιά πλάγια κοιλία.2^η εικόνα: Μετά την ενδοφλέβια έγχυση παραμαγνητικής σκιεράς ουσίας δεν παρατηρείται σημαντική ενίσχυση. 3^η εικόνα: Εγκάρσια T2 εικόνα, όπου παρατηρείται ένας περιφερικός δακτύλιος απώλειας του σήματος να περιβάλλει τη βλάβη, ενώ η ίδια η βλάβη ελέγχεται ετερογενής.4^η εικόνα: GRE εικόνα όπου η βλάβη περιβάλλεται από blooming artifact, εύρημα συμβατό με εναπόθεση αιμοσιδηρίνης. Πρόκειται για ενδοκοιλιακό σπαραγγώδες αγγείωμα.

7.ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Τα σηραγγώδη αγγειώματα συχνά αποτελούν ασυμπτωματικές βλάβες, με το ποσοστό των μη κλινικά εμφανών περιπτώσεων να φτάνει σύμφωνα με μελέτες το 40%. Στα συμπτώματα περιλαμβάνονται οι επιληπτικές κρίσεις(23-50%), κεφαλαλγίες(6-52%), εστιακά νευρολογικά ελλείμματα(20-45%) και αιμορραγία(9-56%).[27,28,29,34]

7.1.Επιληπτικές κρίσεις

Λόγω της απουσίας εγκεφαλικού παρεγχύματος ανάμεσα στους κολποειδικούς χώρους των σηραγγωδών αγγειωμάτων, τα τελευταία δεν θεωρούνται εν γένει επιληπτογόνες βλάβες. Παρόλαυτα, τα σαθρά τοιχώματά τους καθώς και η μη φυσιολογική διακυτταρική πρόσφυση καθιστούν δυνατή την διαπήδηση αίματος στο περιβάλλον εγκεφαλικό παρέγχυμα. Αυτή η χρόνια μικροαιμορραγία οδηγεί στη δημιουργία ενός δακτυλίου αιμοσιδηρίνης πέριξ του σηραγγώδους αγγειώματος με συνοδό γλοιώση.[115] Οι επιληπτικές κρίσεις ενδέχεται να οφείλονται στην οξειδωτική βλάβη που προκαλούν οι ελεύθερες ρίζες σιδήρου, που προκύπτουν από την αποδόμηση της αιμοσφαιρίνης, στον περιβάλλοντα εγκεφαλικό ιστό. Εξάλλου, σε πειραματικά μοντέλα σε ζώα, η έγχυση σιδήρου στον φλοιό προκαλεί εστιακές επιληπτικές κρίσεις. Μία άλλη θεωρία που έχει προταθεί είναι η αλλαγή στα επίπεδα διάφορων νευροδιαβιβαστών, όπως το γ-αμινοβουτυρικό οξύ και η σωματοστατίνη.[116]

Οι επιληπτικές κρίσεις αποτελούν τη συχνότερη κλινική εκδήλωση των σηραγγωδών αγγειωμάτων και συχνά εμφανίζονται σε νεαρή ηλικία(20-40 ετών), αν και μπορούν να εμφανιστούν νωρίτερα ή αργότερα. Ο ετήσιος κίνδυνος ανάπτυξης επιληψίας είναι 1,5-2,4% ανά ασθενή. Τα σηραγγώδη αγγειώματα είναι εστιακές βλάβες, επομένως όλες οι επιληπτικές κρίσεις που σχετίζονται με αυτά ξεκινούν ως εστιακές-μερικές. Ενδέχεται να είναι αποκλειστικά απλές μερικές(simple partial) κρίσεις(αύρα), χωρίς μεταβολή του επιπέδου συνείδησης, με τα συμπτώματα να σχετίζονται με την εντόπιση του αγγειώματος. Για παράδειγμα, ένας ασθενής με απλές μερικές κρίσεις προερχόμενες από τον ινιακό λοβό ενδέχεται να παρουσιάσει μόνο παροδικά(τυπικά διάρκειας μικρότερης των 60 δευτερολέπτων) οπτικά συμπτώματα. Όπως ισχύει με όλες τις εστιακές κρίσεις, η υπερβολική νευρωνική δραστηριότητα μπορεί να διαδοθεί μέσω ποικίλων οδών και να οδηγήσει σε μία σύνθετη μερική κρίση αλλά και περαιτέρω, δευτερογενώς, να γενικευθεί με εμφάνιση σπασμών. Ακόμα, όμως, και οι γενικεμένες τονικο-κλωνικές κρίσεις θα έχουν πάντοτε εστιακή έναρξη. Βέβαια, αυτή η εστιακή έναρξη δεν είναι πάντα προφανής όταν οι

κρίσεις προέρχονται από 'σιωπηλές' περιοχές ή, εναλλακτικά, μπορεί να διαδοθεί ραγδαία και να προκαλέσει γενικευμένες κρίσεις χωρίς να προηγηθούν οι εστιακές. Στους ασθενείς με πολλαπλές βλάβες, συνήθως μόνο μία σχετίζεται με την εμφάνιση κρίσεων. Παρόλαυτά, η ανίχνευση του υπεύθυνου αγγειώματος μπορεί να διαφύγει, ακόμα και μετά από μακρόχρονη παρακολούθηση με βίντεο-εγκεφαλογράφημα μέσω ενδοκρανιακών ηλεκτροδίων. Εντούτοις, σε μερικούς ασθενείς ανευρίσκονται σηραγγώδη αγγειώματα, τα οποία τυπικά γειτνιάζουν μεταξύ τους, και εμπλέκονται σε "κύκλωμα" κρίσεων. Επίσης, έχει παρατηρηθεί το φαινόμενο εμφάνισης κρίσεων σε απομακρυσμένες περιοχές του εγκεφάλου. Αυτό συμβαίνει καθώς περιοχές όπως το μεταιχμιακό σύστημα μπορεί να γίνουν δευτερογενώς επιληπτογόνες λόγω της επανειλημμένης έκθεσης τους στις κρίσεις που προκαλούνται από το σηραγγώδες αγγείωμα. [116,117,118]

Έχει γίνει προσπάθεια από μελέτες να βρεθεί η συσχέτιση της ηλικίας, του φύλου και απεικονιστικών χαρακτηριστικών των αγγειωμάτων, όπως το μέγεθος, ο αριθμός, η εντόπιση, η σχέση με τον φλοιό καθώς και η έκταση του οιδήματος με την εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων. Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι κανένας ασθενής με υποσκηνιδιακή ή αποκλειστικά υποφλοιώδη εντόπιση δεν παρουσίασε επιληπτικές κρίσεις. Ο σημαντικότερος παράγοντας συσχέτισης ήταν η φλοιώδης και ιδιαίτερα η mesiotemporal archicortical εντόπιση συγκριτικά με την neocortical. Δεν ανεδείχθη συσχέτιση με τους υπόλοιπους υπό μελέτη παράγοντες, παρόλο που η μελέτη των Menzler et al προτείνει επίσης, μέσω μίας πολυκεντρικής ανάλυσης την συσχέτιση της διαμέτρου του αγγειώματος, της έκτασης του οιδήματος και την εντόπιση στο αριστερό ημισφαίριο με την επίπτωση των επιληπτικών κρίσεων. Τα παραπάνω δεδομένα βοηθούν στον υπολογισμό του ρίσκου ανάπτυξης επιληπτικών κρίσεων σε ασθενείς με σηραγγώδη αγγειώματα, καθώς και στον προσδιορισμό της επιληπτογόνου εστίας σε ασθενείς με πολλαπλές βλάβες. [119,120]

7.2.Κεφαλαλγίες

Η νέα εμφάνιση ή η αιφνίδια μεταβολή στον τύπο χρόνιας κεφαλαλγίας αποτελούν συχνές εκδηλώσεις σηραγγώδους αγγειώματος. Σε ένα ποσοστό 25-30% των ασθενών, οι κεφαλαλγίες έχουν συνδεθεί με την κλινική εμφάνιση των σηραγγωδών αγγειωμάτων. Μέχρι και στο ένα τέταρτο των ασθενών η κεφαλαλγία αποτελεί το μοναδικό σύμπτωμα. Η κεφαλαλγία ενδέχεται να είναι εστιακού τύπου και να έχει χαρακτηριστικά ημικρανίας με ή χωρίς αύρα και συνοδό ναυτία, έμετο, φωτοφοβία και φωνοφοβία. Επίσης, ενδέχεται η κεφαλαλγία να πάρει τα χαρακτηριστικά χρόνιας καθημερινής κεφαλαλγίας. Σε ασθενείς με γνωστό σηραγγώδες αγγείωμα, μία ιδιαίτερα σοβαρή κεφαλαλγία ή η εμφάνιση κεφαλαλγίας σε ασθενείς χωρίς παρόμοια συμπτωματολογία στο παρελθόν, θα πρέπει να εγείρει την υποψία αιμορραγίας και θα πρέπει να υποβάλλονται σε απεικονιστικό έλεγχο. [19,121]

7.3.Εστιακά νευρολογικά σημεία

Η εμφάνιση εστιακών νευρολογικών σημείων μπορεί να είναι αιφνίδια λόγω μιας οξείας αιμορραγίας του σπαραγγώδους αγγειώματος ή να είναι μια βραδέως εξελισσόμενη διαδικασία σχετιζόμενη με πιεστικά φαινόμενα που προκαλούνται από υποτροπιάζουσες μικροαιμορραγίες και το συνοδό περιεστιακό οίδημα. Η πλειοψηφία των αγγειωμάτων που εντοπίζονται στα εγκεφαλικά ημισφαίρια είναι ασυμπτωματικά λόγω του μικρού μεγέθους τους και της εντόπισης σε μη κρίσιμες περιοχές των ημισφαιρίων. Όμως, η εντόπιση πλησίον ή εντός κρίσιμων περιοχών των εγκεφαλικών ημισφαιρίων, στο στέλεχος και στο νωτιαίο μυελό, η μεγέθυνση ενός υπάρχοντος αγγειώματος ή η de novo εμφάνιση ενός νέου μπορεί οδηγήσει στην εμφάνιση κλινικών σημείων. Ειδικότερα στο στέλεχος ακόμα και μικρής έκτασης αιμορραγίες είναι πιθανό να προκαλέσουν νευρολογικά συμπτώματα. Επίσης, αιμορραγία από βλάβες του στελέχους έχει περισσότερες πιθανότητες να γίνει συμπτωματική από βλάβες παρόμοιου μεγέθους σε άλλες εντοπίσεις, λόγω του μεγαλύτερου αριθμού κρίσιμων πυρήνων και νευρικών οδών στην περιοχή. Το εύρος των πιθανών εστιακών νευρολογικών συμπτωμάτων είναι μεγάλο και, όπως προαναφέρθηκε, εξαρτάται από την εντόπιση της βλάβης.[80] Έτσι, μπορεί να εμφανιστεί τύφλωση εάν το αγγείο εντοπίζεται στον ινιακό λοβό, το οπτικό νεύρο ή χίασμα.[122] Αναλόγως, βλάβες στον έσω ακουστικό πόρο μπορεί να προκαλέσουν αισθητηριακή κώφωση.[123] Τέλος, οι ενδοκοιλιακές βλάβες, ειδικότερα αυτές πλησίον στο τμήμα του Μονρο ή στο έδαφος της τρίτης κοιλίας μπορεί να προκαλέσουν αποφρακτικό υδροκέφαλο, και σε αυτή περίπτωση συχνά απαιτείται μία επιθετική χειρουργική αντιμετώπιση. Γενικά, οι βλάβες του κοιλιακού συστήματος έχουν την τάση να αναπτύσσονται πιο ραγδαία και να εμφανίζουν πιεστικά φαινόμενα.[124]

7.4.Αιμορραγία

Όλα τα σπαραγγώδη αγγειώματα έχουν εξ'ορισμού εμφανίσει διαλείπουσες μικροαιμορραγίες, εκτός από αυτά που είναι τύπου IV. Η αιμορραγία είναι ο μηχανισμός που εμπλέκεται στη μετάβαση από ασυμπτωματικά σε συμπτωματικά σπαραγγώδη αγγειώματα στις περισσότερες περιπτώσεις. Βέβαια, η αιμορραγία μπορεί να είναι ασυμπτωματική και να ανιχνευθεί μέσω απεικονιστικών μεθόδων μόνο. Το μέγεθος της αιμορραγίας συνήθως είναι μικρό, αλλά μπορεί να είναι και σημαντικό, και εξαρτάται από το μέγεθος της βλάβης και την εντόπιση. Σπανίως, η αιμορραγία μπορεί να αποβεί θανατηφόρος μέσω ποικίλων μηχανισμών που περιλαμβάνουν πιεστικά φαινόμενα ή γενικευμένες επιληπτικές κρίσεις. Η βαρύτητα της έκβασης μιας αιμορραγίας εξαρτάται από το μέγεθος αυτής, την γειτνίαση με κρίσιμες ανατομικές περιοχές, την ηλικία του ασθενούς και την συνύπαρξη άλλων καταστάσεων νοσηρότητας.[80,125] Γενικά, οι αιμορραγίες που συμβαίνουν σε ασθενείς με σπαραγγώδη αγγειώματα χωρίζονται σε δύο κατηγορίες: αυτές που συμβαίνουν εντός της βλάβης και

αυτές που συμβαίνουν εκτός. Οι πρώτες περιορίζονται εντός των ορίων της βλάβης και προκαλούν αύξηση του μεγέθους αυτής. Πιθανώς, το περιβάλλον παρέγχυμα που περιέχει αιμοσιδηρίνη παίζει κάποιο ρόλο στο να εμποδίζει την εξάπλωση της αιμορραγίας στο περιβάλλον παρέγχυμα, δρώντας σαν κάψα. Η κάψα αυτή ομοιάζει με τη μεμβράνη των χρονίων υποσκληριδίων αιματομάτων, προσελκύοντας οσμωτικά υγρά και προκαλώντας, έτσι, αύξηση του μεγέθους του σηραγγώδους αγγειώματος. Οι αιμορραγίες που συμβαίνουν εκτός της βλάβης(ή έκδηλες) εκτείνονται πέραν του δακτυλίου αιμοσιδηρίνης και στη μαγνητική τομογραφία παρουσιάζουν στοιχεία οξείας ή υποξείας αιμορραγίας. Αυτή η ενδοεγκεφαλική αιμορραγία μπορεί να προκαλέσει εκσεσημασμένες αλλοιώσεις στον περιβάλλοντα εγκεφαλικό ιστό και να οδηγήσει σε μόνιμα ελλείμματα, ανάλογα και με την εντόπιση. Πάντως, και οι δύο τύποι αιμορραγίας συνήθως εκδηλώνονται με οξείας έναρξης κεφαλαλγίες, που συνοδεύονται από εστιακά νευρολογικά ευρήματα ή επιληπτικές κρίσεις.[126,127,128] Τα ποσοστά νοσηρότητας μετά από μία αιμορραγία αυξάνεται με την ηλικία του ασθενούς, την ύπαρξη συνοδών νοσημάτων, την υποσκληριδιακή εντόπιση, ειδικότερα στο στέλεχος, και με την ύπαρξη προηγούμενων επεισοδίων αιμορραγίας.[80]

Η αξιόπιστη διάγνωση μίας ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας είναι ζωτικής σημασίας, αλλά δεν είναι πάντα εύκολη. Εκτός και αν ο ασθενής δεν υποβληθεί σε αξονική τομογραφία αμέσως μετά την έναρξη νέων νευρολογικών συμπτωμάτων, ένας αριθμός ενδοεγκεφαλικών αιμορραγιών μπορεί να χαθεί εάν δεν υποβληθεί και σε μαγνητική τομογραφία. Για αυτό σε παλαιότερες μελέτες ενδέχεται να έχει υποτιμηθεί ο κίνδυνος αιμορραγίας, καθώς η μαγνητική τομογραφία δεν ήταν τόσο διαδομένη και ευρέως διαθέσιμη. Ακόμα και με τη μαγνητική τομογραφία, η ανίχνευση μια σχετικώς παλαιάς αιμορραγίας μπορεί να είναι δύσκολη, ξαθώς το εγκεφαλικό παρέγχυμα που περιβάλλει το αγγείο πάντοτε περιέχει προϊόντα αίματος ποικίλης ηλικίας. Επίσης, η ίδια η αιμορραγία μπορεί να εμποδίσει την εντόπιση του αγγειώματος και, καθώς η αιμορραγία μπορεί να πάρει μέχρι και μήνες για να αποδομηθεί, συχνά χρειάζονται επαναλαμβανόμενες εξετάσεις για να ανιχνευθεί το αγγείο σαν αίτιο της υποκείμενης αιμορραγίας. Άλλωστε, πρόσφατα αιμορραγικά στοιχεία σε ένα σηραγγώδες αγγείο μπορεί να βρεθούν τυχαία σε έναν απεικονιστικό έλεγχο, επομένως χρειάζεται ένας ορισμός που θα περιλαμβάνει τόσο νέα κλινικά συμπτώματα όσο και πρόσφατα προϊόντα αίματος κατά την απεικόνιση.

Η συμμαχία για τα αγγειώματα(Angioma Alliance) ανέπτυξε έναν ορισμό[129] (πίνακας 2) για τον χαρακτηρισμό με βάση κλινικούς και αντικειμενικούς παράγοντες της οφειλόμενης στα αγγειώματα ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας. Θα πρέπει να ληφθούν υπόψη κλινικές καταστάσεις που μπορεί να μιμηθούν συμπτώματα που οφείλονται στο αγγείο. Για αυτό είναι αναγκαία η λήψη ενός λεπτομερούς ιστορικού το οποίο θα αποκλείσει την μετασπασμοδική πάρεση Todd ή την αύρα της ημικρανίας. Επίσης, είναι κρίσιμη η κατηγοριοποίηση των συμπτωμάτων σε διαλείποντα(διάρκεια <24 ώρες), εμμένοντα(διάρκεια >24 ώρες) και προοδευτικά. Όσον αφορά τα

ακτινολογικά σημεία της ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας που θα πρέπει να συνοδεύουν τα συμπτώματα, αυτά περιλαμβάνουν την υψηλή πυκνότητα στην αξονική τομογραφία και την παρουσία μεθαιμοσφαιρίνης ή δέοξυαιμοσφαιρίνης στην μαγνητική τομογραφία. Ιδανικά, οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε αξονική τομογραφία εντός μίας εβδομάδας από την έναρξη των συμπτωμάτων, να έχει πυκνότητες συμβατές με οξεία αιμορραγία και να παρουσιάζει μεταβολή συγκριτικά με προηγούμενο ή επόμενο απεικονιστικό έλεγχο. Η μαγνητική τομογραφία που θα διεξαχθεί εντός δύο εβδομάδων από την έναρξη των συμπτωμάτων, ενδέχεται να δείξει την παρουσία μεθαιμοσφαιρίνης ή αυξημένη πτώση της έντασης του σήματος σε GRE/T2* ακολουθίες. Οι μεταβολές στην ένταση σήματος θα πρέπει να είναι νέες συγκριτικά με προηγούμενο απεικονιστικό έλεγχο και μπορεί να εξελιχθούν μετά από διάστημα δύο μηνών. Η μαγνητική τομογραφία, σε γενικές γραμμές, υπερτερεί έναντι της αξονικής τομογραφίας καθώς τα απεικονιστικά χαρακτηριστικά της ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας διαρκούν περισσότερο και μεταβάλλονται καθώς εξελίσσεται η αιμορραγία.[129,130,131,132]

1.Ένα κλινικό συμβάν που ικανοποιεί τα ακόλουθα κριτήρια:
A) Οξεία ή υπεροξεία έναρξη
B) Ένα νέο ή επιδεινωμένο νευρολογικό έλλειμμα που σχετίζεται ανατομικά με την εντόπιση του αγγειώματος ή συμπτώματα που είναι ενδεικτικά ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας(κεφαλαλγία, επιληπτική κρίση, πτώση του επιπέδου συνείδησης)
2.Αντικειμενικά στοιχεία αιμορραγίας μέσω ενός από τα ακόλουθα:
A) Ακτινολογικά στοιχεία με αξονική ή μαγνητική τομογραφία
B) Στοιχεία αιμορραγίας σε χειρουργική προσπέλαση
Γ) Στοιχεία αιμορραγίας σε παθολογοανατομική εξέταση
Δ) Στοιχεία αιμορραγίας σε εξέταση εγκεφαλονωτιαίου υγρού(πολύ σπάνια)

Πίνακας 2. Ορισμός από τη Συμμαχία για τα αγγειώματα της οξείας ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας που οφείλεται στα σηραγγώδη αγγειώματα.

8.ΦΥΣΙΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗ

Πριν την ευρεία εξάπλωση της μαγνητικής τομογραφίας, τα σηραγγώδη αγγειώματα θεωρούνταν βλάβες με ιδιαίτερα υψηλή πιθανότητα αιμορραγίας, με παλαιές σειρές να αναφέρουν μία επίπτωση αιμορραγίας στους ασθενείς με αγγειώματα έως και 65%.[133] Από τις αρχές της δεκαετίας του 1990, η ολοένα αυξανόμενη χρήση της μαγνητικής τομογραφίας και η επακόλουθη

ανακάλυψη μεγάλου αριθμού αγγειωμάτων ως τυχαίο εύρημα υπέδειξε ότι τα σηραγγώδη αγγείωματα αποτελούν μάλλον καλοήθεις βλάβες, ιδιαίτερα σε σύγκριση με τις αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες. Σήμερα, έως και 40% των σηραγγωδών αγγειωμάτων ανακαλύπτονται τυχαία.[54]

Η ερμηνεία μελετών για την φυσική εξέλιξη των σηραγγωδών αγγειωμάτων ενδέχεται να αποδειχθεί δύσκολη, καθώς στις πολυάριθμες εργασίες έχουν χρησιμοποιηθεί διαφορετικές μέθοδοι μελετών(προοπτικές και αναδρομικές), διαφορετικά κριτήρια επιλογής του δείγματος των ασθενών και διαφορετικοί ορισμοί της αιμορραγίας. [54]

Σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες έρευνες που βασίζονται σε ευρήματα μαγνητικής τομογραφίας σε ασυμπτωματικούς ασθενείς, τα ετήσια ποσοστά αιμορραγίας εκτός της βλάβης αναφέρονται σχετικά χαμηλά, με εύρος από 0,25 έως 2,5(μέσος όρος 1%) ανά ασθενή(πίνακας 3).[24,27-29,130,134-136] Στην οικογενή μορφή της νόσου, τα ποσοστά ετήσιας αιμορραγίας κυμαίνονται από 1,2% έως 4,3%. Αυτή η σημαντική διακύμανση οφείλεται και στους διαφορετικούς γονότυπους. Στην έρευνα των Denier et. al. αναφέρεται ότι η ύπαρξη γονότυπου με μεταλλάξεις στο γονίδιο CCM3 σχετίζεται με υψηλότερα ποσοστά αιμορραγίας(53% εμφάνιση αιμορραγίας ως αρχικό σύμπτωμα) συγκριτικά με τους γονότυπους CCM1 και CCM2(26% και 39% αντίστοιχα εμφάνισαν αιμορραγία ως αρχικό σύμπτωμα), και μάλιστα σε νεαρότερη ηλικία(50% των ασθενών με μετάλλαξη στο CCM3 εμφάνισαν συμπτώματα σχετικά με αιμορραγία μέχρι την ηλικία των 15 ετών έναντι 17% και 19% των CCM1 και CCM2 αντίστοιχα). Ο γονότυπος CCM1, από την άλλη, σχετίζεται με μεγαλύτερο αριθμό βλαβών σε ασθενείς με πολλαπλές βλάβες.[88,136,137] Όσον αφορά τις υποσκληνδιακές βλάβες, φαίνεται να παρουσιάζουν υψηλότερα ετήσια ποσοστά αιμορραγίας(2,46-5% ανά ασθενή), και ιδιαίτερα αυτές του στελέχους.[27,132,135] Τέλος, η de novo εμφάνιση νέων βλαβών έχει περιγραφεί σε αρκετές μελέτες και κυμαίνεται σε 0,1% έως 0,6% νέες βλάβες ανά ασθενή ανά έτος.[36,134,138] Ο de novo σχηματισμός βλαβών είναι κατά πολύ συχνότερος στην οικογενή μορφή, σε ποσοστό περί το 30% έναντι 4,1% στις σποραδικές μορφές της νόσου.[136]

Τα ποσοστά υποτροπής της αιμορραγίας ποικίλουν από 3,8% έως και 33,9% βάσει επτά μελετών και φαίνεται να αυξάνεται περαιτέρω όταν έχουμε να κάνουμε με υποσκληνδιακές βλάβες(21%-33,9%).[26,27,130,132,135,139] Σημειώνεται ότι ο αυξημένος κίνδυνος επαναιμορραγίας έχει βρεθεί να υφίσταται για διάστημα 2-3 ετών μετά το αρχικό επεισόδιο, πέφτοντας στα ποσοστά τυχαίας βλάβης μόλις παρέλθει αυτή η περίοδος. Αυτή η παρατήρηση οδήγησε στη θεωρία temporal clustering, λόγω της οποίας ενδέχεται να έχουμε ψευδώς υψηλότερα ποσοστά επαναιμορραγίας.[140,141]

Έχει προταθεί σε πολλές μελέτες ότι η εξέλιξη της νόσου είναι επιθετικότερη σε νεαρές γυναίκες ασθενείς, πιθανώς λόγω ορμονικών παραγόντων. Είναι ενδιαφέρον ότι έχουν ανακαλυφθεί υποδοχείς οιστρογόνων στα σηραγγώδη αγγείωματα. Επίσης, κακοηθέστερη εξέλιξη φαίνεται να εμφανίζουν και οι έγκυες ασθενείς, πιθανώς λόγω της αυξημένης φλεβικής πίεσης που

παρατηρείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.[24,26,36,130,132] Ένας άλλος παράγοντας που σχετίζεται με επιθετικότερη εξέλιξη των σηραγγωδών αγγειωμάτων είναι η συνύπαρξη τους με φλεβικά αγγείωματα.[4,36,142,143]. Επίσης, το μέγεθος της βλάβης(>1 εκ.), η εντόπιση σε εν τω βάθει ανατομικά σημεία, καθώς και η μικρή ηλικία πρώτης εμφάνισης(< 35 ετών) σχετίζονται με πιο επιθετική φυσική εξέλιξη,[24,29,132,135] αν και αυτοί οι παράγοντες αμφισβητούνται από άλλες μελέτες[26,27,130]. Τέλος, ιδιαίτερη μνεία θα πρέπει να γίνει για τις περιπτώσεις ασθενών που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή. Πιστεύεται ότι η αύξηση του ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου που προκαλείται από την αντιπηκτική αγωγή, αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας του σηραγγώδους αγγειώματος.[144] Βέβαια, σε μία προοπτική μελέτη 746 ασθενών(εκ των οποίων 9 με αγγειώματα) που έλαβαν ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους, καμία από τις 8 αιμορραγίες που παρατηρήθηκαν δεν συνέβη σε ασθενή με σηραγγώδες αγγείωμα.[145]

ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ, ΕΤΟΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗΣ	ΕΤΗΣΙΟ ΠΟΣΟΣΤΟ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ %	ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΠΑΡΑΠΟΜΠΗ
Del Curling, 1991	0,25 ανά ασθενή, 0,1 ανά βλάβη	Αναδρομική	28
Robinson, 1991	0,7	Προοπτική	24
Zabramski, 1994	1,2	Προοπτική	34
Kondziolka, 1995	1,3 2,6 0,6	Αναδρομική Προοπτική Για τυχαία βλάβη	27
Aiba, 1995	0,4	Προοπτική	130
Porter,1999	5	Αναδρομική, Βλάβες στελέχους	29
Labauge, 2000	2,5	Αναδρομική, οικογενής μορφή	134
Kupersmith, 2001	2,46	Βλάβες στελέχους	135
Labauge, 2001	4,3	Προοπτική, οικογενής μορφή	136

Πίνακας 1. Συνοπτικός πίνακας με τις κυριότερες μελέτες φυσικής εξέλιξης και τα αντίστοιχα ποσοστά αιμορραγίας.

9.ΘΕΡΑΠΕΙΑ

9.1.Εισαγωγή

Η πρώτη επιτυχής χειρουργική εξαίρεση σηραγγώδους αγγειώματος αναφέρεται το 1904 από τον Englehart.[146] Η εντόπιση αποτελεί τον κρισιμότερο παράγοντα που καθορίζει εάν ένα σηραγγώδες αγγείωμα θα αντιμετωπιστεί συντηρητικά ή χειρουργικά. Οι βλάβες που εντοπίζονται σε μη λειτουργικές περιοχές του εγκεφάλου, είναι ασυμπτωματικές και αποτελούν τυχαίο εύρημα σε απεικονιστικούς ελέγχους αντιμετωπίζονται πάντοτε συντηρητικά, με παρακολούθηση. Αντιθέτως, βλάβες μη λειτουργικών περιοχών οι οποίες εμφανίζουν συμπτώματα, όπως προοδευτική νευρολογική επιδείνωση, υποτροπιάζουσα αιμορραγία ή ανθεκτική στη φαρμακευτική θεραπεία επιληψία αντιμετωπίζονται με την προοπτική της χειρουργικής εξαίρεσης. Οι βλάβες που εντοπίζονται στο λειτουργικό φλοιό ή σε εν τω βάθει υπερσκηνιδιακές θέσεις παρουσιάζουν τα ίδια κλινικά συμπτώματα, αλλά συνήθως σε βαρύτερη μορφή εξαιτίας των πολυάριθμων σημαντικών δομών που βρίσκονται στις περιοχές αυτές. Λόγω και της μεγάλης σοβαρότητας των πιθανών μετεγχειρητικών επιπλοκών στις περιοχές αυτές, χρειάζεται μία προσεκτικότερη, εξατομικευμένη προσέγγιση. Αναλυτικότερα τα θέματα αυτά συζητούνται στα επόμενα κεφάλαια. [80,116,147,148]

9.2.Θεραπευτική αντιμετώπιση των σηραγγωδών αγγειωμάτων του στελέχους

Η πρώτη χειρουργική εκτομή σηραγγώδους αγγειώματος στα όρια γέφυρας-προμήκη πραγματοποιήθηκε το 1928 από τον Dandy σε έναν ασθενή 31 ετών. [149] Το στέλεχος και, γενικότερα, οι περιοχές κάτωθεν του σκηνιδίου παρουσιάζουν ιδιαιτερότητες και δυσκολίες. Αυτό συμβαίνει αφενός λόγω του μεγαλύτερου ποσοστού αιμορραγίας στην περιοχή και αφετέρου λόγω της σημαντικής κλινικής βαρύτητας των τελευταίων καθώς, όπως έχει προαναφερθεί, συχνά ακόμη και μικρού μεγέθους βλάβες ή επακόλουθα αιματώματα μπορούν να προκαλέσουν βαριά νευρολογική συμπτωματολογία εξαιτίας των ευαίσθητων ανατομικών δομών της περιοχής(πυρήνες κρανιακών νεύρων και ίνες νευρικών οδών). Από την άλλη ενδέχεται, σπανιότερα, ευμεγέθεις βλάβες να προκαλέσουν σχετικά ήπια συμπτώματα, καθώς η αιμορραγία μπορεί να αναπτυχθεί εντός της βλάβης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα οι διάφορες ανατομικές δομές να πιέζονται και να παραμορφώνονται σταδιακά χωρίς να προκαλούνται μη αναστρέψιμες βλάβες. Επίσης, αναφέρονται μέχρι και 44% περισσότερα του ενός επεισόδια αιμορραγίας, συχνότερα στην γεφυρομεσεγκεφαλική περιοχή(75%) και ακόλουθα στη γέφυρα(42,9%) και στον προμήκη μυελό(25%). Τα πολλαπλά επεισόδια αιμορραγίας ευθύνονται για αυξημένα ποσοστά νοσηρότητας και βαρύτερη πρόγνωση συγκριτικά με τα μεμονωμένα.[20,80,132,150]

Η απόφαση για τη διενέργεια ή όχι χειρουργικής επέμβασης σε ασθενείς με σηραγγώδη αγγειώματα του στελέχους εξαρτάται από τον αριθμό των προηγούμενων επεισοδίων αιμορραγίας, η κλινική κατάσταση του ασθενούς και η ακριβής εντόπιση της βλάβης σε σχέση με την τέταρτη κοιλία και τις δεξαμενές. Ασθενείς που έχουν υποστεί πολλαπλά επεισόδια αιμορραγίας και των οποίων οι βλάβες γειτνιάζουν με το τοίχωμα της τέταρτης κοιλίας ή της πλάγιας δεξαμενής προτείνεται να χειρουργηθούν αμέσως μόλις σταθεροποιηθούν κλινικά. Σε ασυμπτωματικούς ασθενείς όπου αναγνωρίζεται αιμορραγία μέσω μαγνητικής τομογραφίας η ένδειξη για χειρουργική επέμβαση εξαρτάται από την ακριβή εντόπιση. Προτείνεται, ιδιαίτερα σε νεαρής ηλικίας ασθενείς, να πραγματοποιείται επέμβαση εάν σημειούται ύπαρξη αιμορραγίας με προβολή επί της τέταρτης κοιλίας. Για τα τυχαία ανευρισκόμενα σηραγγώδη αγγειώματα του στελέχους σε ασυμπτωματικούς ασθενείς, ιδίως μεγάλης ηλικίας(>65 ετών) προτείνεται συντηρητική αντιμετώπιση με παρακολούθηση. [150]

Ένα άλλο ζήτημα είναι ο βέλτιστος χρόνος για την επέμβαση μετά από μία αιμορραγία. Η διενέργεια επέμβασης στην οξεία φάση εμπεριέχει το πλεονέκτημα ότι στην περιοχή του αναρροφηθέντος αιματώματος δημιουργείται μία κοιλότητα η οποία διευκολύνει τους χειρισμούς. Επίσης, η έγκαιρη αναρρόφηση του αιματώματος βελτιώνει την επηρεασμένη μικροκυκλοφορία της περιοχής και μπορεί να οδηγήσει ακόμη και σε υποχώρηση του οιδήματος, προκαλώντας εντυπωσιακή βελτίωση της κλινικής εικόνας του ασθενή. Σε ασθενείς με λιγότερο βαρεία κλινική εικόνα, η επέμβαση μπορεί να πραγματοποιηθεί στην υποξεία φάση(2-4 εβδομάδες αργότερα). Γενικά, προτείνεται να μην καθυστερεί πολύ η επέμβαση καθώς λόγω του σχηματισμού ουλής στην περιοχή οι χειρισμοί καθίστανται δυσχερέστεροι και υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος να υποστούν ζημιά παρακείμενες δομές.[80,150]

Οι μετεγχειρητικές επιπλοκές μπορεί να είναι αποτέλεσμα άμεσων χειρισμών, αλλαγών στην μικροκυκλοφορία ή δημιουργίας οιδήματος και αφορούν νευρολογική επιδείνωση διαφόρων μορφών.[147] Το ποσοστό νοσηρότητας στην πρώιμη περίοδο κυμαίνεται μεταξύ 29% και 67%, αλλά αφορούν σε παροδικές, συνήθως, επιπλοκές. Στη βιβλιογραφία αναφέρονται ποσοστά κλινικής βελτίωσης έως και 85%, ενώ τα ποσοστά επιδείνωσης και θνησιμότητας είναι 14% και 1,9% αντίστοιχα. [132,135,147,150,151]Υπενθυμίζεται ότι στις περιπτώσεις συνύπαρξης με φλεβικές δυσπλασίες θα πρέπει να γίνει κάθε προσπάθεια διάσωσης των τελευταίων για να αποφευχθεί φλεβικό έμφρακτο στην περιοχή, μιας και οι φλεβικές δυσπλασίες παροχετεύουν φυσιολογικό εγκεφαλικό παρέγχυμα.[152]

Όσον αφορά τα σηραγγώδη αγγειώματα της παρεγκεφαλίδας, οι διαθέσιμες μελέτες είναι λίγες και ως εκ τούτου η φυσική τους εξέλιξη παραμένει σχετικά ασαφής. Πάντως, μπορεί να φτάσουν μεγάλες διαστάσεις και να οδηγήσουν σε σημαντική αιμορραγία με υψηλή θνησιμότητα.[153,154] Η μικροχειρουργική εξαίρεση των σηραγγωδών αγγειωμάτων της παρεγκεφαλίδας θεωρείται μία πετυχημένη μέθοδος και μάλιστα προτείνεται η μικροχειρουργική

εξαίρεση να γίνεται μετά το πρώτο επεισόδιο αιμορραγίας, ιδιαίτερα εάν υπάρχει κίνδυνος επέκτασης της αιμορραγίας στον οπίσθιο κρανιακό βόθρο.[155,156]

9.3.Θεραπευτική προσέγγιση των σηραγγώδων αγγειώματων που προκαλούν επιληψία

Όταν παρουσιάζεται ένας ασθενής με πρωτοεμφανιζόμενη επιληψία και μέσω απεικονιστικών μεθόδων ανευρίσκεται ένα σηραγγώδες αγγείωμα, το πρώτο πράγμα που θα πρέπει να αποσαφηνιστεί είναι εάν η βλάβη αποτελεί το αίτιο της επιληψίας. Στην περίπτωση που η βλάβη εντοπίζεται σε μη επιληπτογόνο περιοχή(για παράδειγμα βαθειά στη λευκή ουσία η υποσκληνδιακά) ή υπάρχουν άλλα πιθανά αίτια της επιληψίας(κατάχρηση ουσιών, κρανιοεγκεφαλική κάκωση) τότε το σηραγγώδες αγγείωμα και η επιληψία αντιμετωπίζονται ως δύο διαφορετικές νοσολογικές οντότητες.[116] Το τελευταίο συμβαίνει σε ένα ποσοστό 6%.[157]

Η θεραπεία πρώτης γραμμής για την προκαλούμενη από τα σηραγγώδη αγγειώματα επιληψία είναι φαρμακευτική, με αντιεπιληπτικά φάρμακα. Με αυτή την αντιμετώπιση αναφέρονται στη βιβλιογραφία ποσοστά ελέγχου των κρίσεων έως και 60%. Σε περιπτώσεις ανθεκτικής στη θεραπεία επιληψίας, εάν τα αντιεπιληπτικά φάρμακα δεν είναι ανεκτά από τον ασθενή, ή εάν ο ασθενής δε συμμορφώνεται στη θεραπεία, προτείνεται η χειρουργική αφαίρεση του σηραγγώδους αγγειώματος. Τα ποσοστά ελέγχου των κρίσεων αναφέρονται εντυπωσιακά, φτάνοντας το 80%. Τά ποσοστά ελέγχου των κρίσεων μετά την επέμβαση δεν φαίνεται να είναι ικανοποιητικά σε ασθενείς με μακρό ιστορικό, καθώς φτάνουν έως και 100% για ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επέμβαση σε διάστημα μικρότερο των 2 μηνών από την εμφάνιση των κρίσεων, ενώ εάν η προεγχειρητική περίοδος των συμπτωμάτων είναι 2-12 μήνες ή μεγαλύτερη των 12 μηνών, τα ποσοστά ελέγχου πέφτουν στο 76% και 52% αντίστοιχα. Επίσης, αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες θεωρούνται η μικρή ηλικία πρώτης εμφάνισης, τα πολλαπλά επεισόδια έναντι των μεμονωμένων(που εμφανίζουν 100% έλεγχο) και η ύπαρξη γενικευμένων κρίσεων.[158,159]

Ο μη έλεγχος μετά την χειρουργική αφαίρεση ενός σηραγγώδους αγγειώματος μπορεί να οφείλεται σε υφολική εκτομή, στην παραμονή των στοιχείων αιμοσιδηρίνης στον πέριξ της βλάβης εγκεφαλικό ιστό καθώς και σε απομακρυσμένες δευτεροπαθείς επιληπτογόνες εστίες.[116] Εντούτοις, ακόμα και σε απλή εκτομή της βλάβης αναφέρονται πολύ ικανοποιητικά αποτελέσματα[159,160], ενώ σε άλλες εργασίες αναφέρεται ότι η συμπληρωματική αφαίρεση των πέριξ εναποθέσεων αιμοσιδηρίνης ή/και της περιεστιακής γλοίωσης προσφέρει υψηλότερα ποσοστά ελέγχου των κρίσεων.[148,161,162] Όσον αφορά τις δευτεροπαθείς εστίες, η αφαίρεσή τους προτείνεται όταν η εκτομή της κύριας βλάβης σε συνδυασμό με τη φαρμακευτική αγωγή δεν οδηγούν σε έλεγχο των κρίσεων.[116]

9.4.Στερεοτακτική ραδιοθεραπεία

Μετά την επιτυχή αντιμετώπιση των αρτηριοφλεβωδών δυσπλασιών μέσω στερεοτακτικής ραδιοθεραπείας τη δεκαετία του 1970, προτάθηκε η εφαρμογή της μεθόδου και για τα σηραγγώδη αγγειώματα. Η κύρια ένδειξη για την οποία προτείνεται η μέθοδος είναι η αντιμετώπιση δύσκολα προσπελάσιμων βλαβών, όπως εν τω βάθει βλάβες του στελέχους με σκοπό να αποφευχθεί η υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα που συνοδεύει τις επεμβάσεις των περιοχών αυτών.[163]

Το ετήσιο ποσοστό αιμορραγίας μετά την ραδιοθεραπεία κυμαίνεται από 1,6% έως 8%. Είναι ενδιαφέρον ότι τα υψηλά ποσοστά αιμορραγίας που παρατηρούνται εντός 2 ετών από τη στερεοτακτική ραδιοθεραπεία πέφτουν ραγδαία μετά την πάροδο αυτού του διαστήματος. Πιθανολογείται ότι, όπως και στις αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, απαιτείται μία λανθάνουσα περίοδος, περίπου 2 ετών, έως ότου επιτευχθεί το μέγιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα της μεθόδου, που επιτυγχάνεται μέσω πρόκλησης πολλαπλασιασμού των ενδοθηλιακών κυττάρων της βλάβης, υαλινοποίηση και πάχυνση του τοιχώματος των αγγείων και, τελικά, απόφραξη του αυλού.[163,164]

Για την επίδραση της στερεοτακτικής ραδιοθεραπείας στον έλεγχο των επιληπτικών κρίσεων τα διαθέσιμα στοιχεία είναι λιγότερα σε σχέση με την αντιμετώπιση της αιμορραγίας. Τα ποσοστά πλήρους ελέγχου των κρίσεων αγγίζουν το 31%, με ή χωρίς συμπληρωματική φαρμακευτική αγωγή, ενώ σε ένα 35% σημειούται μείωση του αριθμού των κρίσεων. Σε ένα μόνο μικρό ποσοστό, 3,7%, παρατηρήθηκε αύξηση του αριθμού των κρίσεων, αν και πιθανολογείται ότι οφείλεται σε παροδικό οίδημα λόγω της ακτινοβολήσης.[163,165]

Όσον αφορά τις επιπλοκές μετά την ραδιοθεραπεία, αυτές φαίνεται να είναι σχετικά συχνές, καθώς τα ποσοστά νοσηρότητας στη βιβλιογραφία κυμαίνονται από 2,5% έως και 59%, ενώ η θνησιμότητα από 0% έως και 8,3%. Το ποσοστό μόνιμου νευρολογικού ελλείμματος αγγίζει το 16,3% και, όπως είναι λογικό, είναι μεγαλύτερο σε βλάβες του στελέχους και σε εν τω βάθει βλάβες.[163] Πάντως, αξίζει να σημειωθεί ότι στις περιοχές αυτές έχει παρατηρηθεί η εντυπωσιακότερη απόκριση στη ραδιοθεραπεία. Οι επιπλοκές φαίνεται να παρουσιάζουν θετική συσχέτιση με τη δόση της ακτινοβολίας, ενώ ο αριθμός των αιμορραγιών μετά τη ραδιοθεραπεία αρνητική. Ως εκ τούτου, η εμπειρική μείωση της δόσης της θεραπείας προκειμένου να μειωθεί το ποσοστό των επιπλοκών, πιθανώς να επηρεάσει αρνητικά τα ποσοστά ελέγχου των αιμορραγιών. Γενικά, οι επιπλοκές φαίνονται συχνότερες συγκριτικά με τη ραδιοθεραπεία σε αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες και πιθανολογείται ότι η παρουσία του σηραγγώδους αγγειώματος καθιστά το περιβάλλον εγκεφαλικό παρέγχυμα περισσότερο ακτινοευαίσθητο.[166,167]

10.ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Τα σηραγγώδη αγγειώματα του εγκεφάλου μπορεί να είναι κληρονομικής ή, συχνότερα, σποραδικής αιτιολογίας, ενώ πλέον έχει αποδειχθεί και ότι είναι δυνατή η de novo εμφάνιση τους. Τα γονίδια που έχουν ανακαλυφθεί και σχετίζονται με τα σηραγγώδη αγγειώματα φαίνεται να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην αγγειογένεση και τη φυσιολογική λειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων και επομένως η απώλειά ή καταστολή τους εμπλέκεται στον σχηματισμό των αγγειωμάτων. Οι νεότερες απεικονιστικές τεχνικές μαγνητικού συντονισμού όπως η SWI καθώς και οι μαγνητικοί τομογράφοι ισχυρότερων μαγνητικών πεδίων καθιστούν δυνατή την ακριβή διάγνωση των σηραγγωδών αγγειωμάτων ακόμα και όταν έχουμε να κάνουμε με πολύ μικρές βλάβες. Η νόσος συνήθως έχει μία σχετικώς καλοήγη πορεία, με τις ασυμπτωματικές περιπτώσεις να φτάνουν το 40%. Στις συμπτωματικές περιπτώσεις η έναρξη γίνεται σε νεαρή ηλικία και οι επιληπτικές κρίσεις αποτελούν τη συχνότερη κλινική εκδήλωση, ενώ προσοχή πρέπει να δίδεται στην πιθανή ενδοεγκεφαλική αιμορραγία. Στις περιπτώσεις που χρήζουν επεμβατικής αντιμετώπισης τόσο η χειρουργική αφαίρεση όσο και η στερεοτακτική ραδιοθεραπεία εμπεριέχουν κινδύνους επιπλοκών, και μέχρι στιγμής απουσιάζουν συγκριτικές μελέτες των δύο μεθόδων. Επομένως, και για τις δύο περιπτώσεις, είναι βασική η προσεκτική εξατομικευμένη προσέγγιση για να αποσαφηνιστούν οι πραγματικά επιθετικές βλάβες για τις οποίες ενδείκνυται μία πιο παρεμβατική αντιμετώπιση.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) Luschka H. *Caverno se Blutgeschwuelste des Gehirns. Arch Path Anat* 1853;6:458
- 2) Crawford J, Russell D. Cryptic arteriovenous and venous hamartomas of the brain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1956;19:1–11
- 3) Russell DS, Rubinstein LJ. *Pathology of the Nervous System*. 2nd ed. New York, NY: Williams & Wilkins; 1963:345
- 4) Awad I, Robinson J, Mohanty S, Estes M. Mixed vascular malformations of the brain: clinical and pathogenetic considerations. *Neurosurgery* 1993;33:179–188
- 5) Dillon W.P. Cryptic vascular malformations: controversies in terminology, diagnosis, pathophysiology and treatment. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996;18:1839–1846
- 6) Miyasaka Y, Kurata A, Tokiwa K, Tanaka R, Yada K, Ohwada T. Draining vein pressure increases and hemorrhage in patients with arteriovenous malformation. *Stroke* 1994;25:504–507
- 7) Norbash AM, Marks MP, Lane B. Correlation of pressure measurements with angiographic characteristics predisposing to hemorrhage and steal in cerebral arteriovenous malformations. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994;15:809–813
- 8) Steinmeier R, Schramm J, Muller HG, Fahlbusch R. Evaluation of prognostic factors in cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 1989;24:193–200
- 9) Garner TB, Del Curling O Jr, Kelly DL Jr, Laster DW. The natural history of intracranial venous angiomas. *J Neurosurg* 1991;75:715–722
- 10) Senegor M, Dohrmann GJ, Wollmann RL. Venous angiomas of the posterior fossa should be considered as anomalous venous drainage. *Surg Neurol* 1983;19:26–32
- 11) Wilms G, Marchal G, Van Hecke P, Van Fraeyenhoven L, Decrop E, Baert AL. Cerebral venous angiomas: MR imaging at 1.5 Tesla. *Neuroradiology* 1990;32:81–85
- 12) Rigamonti D, Spetzler R. The association of venous and cavernous malformations: report of four cases and discussion of the pathophysiological, diagnostic, and therapeutic implications. *Acta Neurochir (Wien)* 1988;92:100–105
- 13) Barr RM, Dillon WP, Wilson CB. Slow-flow vascular malformations of the pons: capillary telangiectasias? *AJNR Am J Neuroradiol* 1996;17:71–78
- 14) McCormick, W. F. & Nofzinger, J. D. “Cryptic” vascular malformations of the central nervous system. *J. Neurosurg.* 24, 865–875 (1966).
- 15) Rigamonti, D., Johnson, P., Spetzler, R., Hadley, M. & Drayer, B. Cavernous malformations and capillary telangiectasia: a spectrum within a single pathological entity. *Neurosurgery* 28, 60–64 (1991).
- 16) Clatterbuck, R., Eberhart, C., Crain, B. & Rigamonti, D. Ultrastructural and

immunocytochemical evidence that an incompetent blood–brain barrier is related to the pathophysiology of cavernous malformations. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 71, 188–192 (2001).

- 17) Frischer J.M., Pipp I., Stavrou I., Trattng S., Hainfellner J.A. Knosp E. Cerebral cavernous malformations: congruency of histopathological features with the current clinical definition. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 79, 783–788 (2008).
- 18) Abrahams, N. A. & Prayson, R. A. The role of histopathologic examination of intracranial blood clots removed for hemorrhage of unknown etiology: a clinical pathologic analysis of 31 cases. *Ann. Diagn. Pathol.* 4, 361–366 (2000).
- 19) Maraire J., Awad I. Intracranial cavernous malformations:lesion behavior and management strategies. *Neurosurgery* 1995;37:591-605
- 20) Gross B.A., Lin N., Du R., Day A.I. The natural history of intracranial cavernous malformations *Neurosurg Focus* 2011;30 (6):E24
- 21) Kivelev J., Niemelä M., Kivisaari R., Juha Hernesniemi J. Intraventricular cerebral cavernomas:a series of 12 patients and review of the literature. *Journal Neurosurgery* 2010;112:140-149
- 22) Sepehrnia A.,Tatagiba M., Brandis A., Samii M., Prawitz R. Cavernous angioma of the cavernous sinus:case report. *Neurosurgery* 1990;27:151-154;discussion 154-155
- 23) Graziani N., Bouillot P., Figarella-Branger D., Dufour H., de Peragut JC., Grisoli F., Cavernous angiomas and arteriovenous malformations of the spinal epidural space:report of 11 cases. *Neurosurgery* 1994;35:856-863;discussion 863-864
- 24) Robinson J.R., Isaam A.A., Little J.R. Natural history of the cavernous angioma *J Neurosurg* 1991;75:709-714
- 25) Otten P, Pizzolato G, Rilliet B., Berney J. 131 cases of cavernous angiomas(cavernomas) of the CNS discovered by retrospective analysis of 24535 autopsies. *Neurochirurgie* 1989;35:82-83, 128-131
- 26) Moriarity J.L. Clatterbuck R. E., Rigamonti D.The natural history of cavernous malformations.*Neurosurg. Clin. N. Am.* 1999;10:411–417
- 27) Kondziolka, D., Lunsford, L. D. & Kestle, J. R. The natural history of cerebral cavernous malformations. *J. Neurosurg.* 1995;83:820–824
- 28) Del Curling, O. Jr, Kelly, D. L. Jr, Elster, A. D. & Craven, T. E. An analysis of the natural history of cavernous angiomas. *J. Neurosurg.* 75, 702–708 (1991).
- 29) Porter, P., Willinsky, R., Harper, W. & Wallace, M. Cerebral cavernous malformations: natural history and prognosis after clinical deterioration with or without hemorrhage. *J. Neurosurg.* 1997;87:190–197 .
- 30) Bergametti F, Denier C., Labauge P., Arnoult M., Boetto S., Clanet M. Mutations within the

- programmed cell death 10 gene cause cerebral cavernous malformations. *Am. J. Hum. Genet.* 2005;76: 42–51 .
- 31) Laberge-le C.S. Truncating mutations in CCM1, encoding KRIT1, cause hereditary cavernous angiomas. *Nat. Genet.* 1999;23:189–193
 - 32) Labauge P., Denier C., Bergamett F., Tournier-Lasserre E. Genetics of cavernous angiomas *Lancet Neurol* 2007; 6: 237–44
 - 33) Dashti S.R., Hoffer A., Hu Y.C., Selman W.R. Molecular genetics of cerebral cavernous malformations. *Neurosurg Focus* 2006;21:e2
 - 34) Zabramski, J. M., Wascher T.M., Spetzler R.F., Johnson B., Golfinos J., Drayer B.P., Brown B., Rigamonti D., Brown G. The natural history of familial cavernous malformations: results of an ongoing study. *J. Neurosurg.* 1994;80:422–432.
 - 35) Barrow D.L, Schuette A.J. Cavernous Malformations: A Paradigm for Progress Clinical Neurosurgery 2011;58:27-41
 - 36) Pozzati E., Acciarri N., Tognetti F., Marliani F., Giangaspero F. Growth, subsequent bleeding and de novo appearance of cerebral cavernous angiomas. *Neurosurgery* 1996;38:662-669;discussion 669-670
 - 37) Ogilvy C.S, Moayeri N, Golden J.A. Appearance of a cavernous hemangioma in the cerebral cortex after a biopsy of a deeper lesion *Neurosurgery* 1993;33:307-309;discussion 309
 - 38) Plate KH. Mechanisms of angiogenesis in the brain. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1999;58:313–320.
 - 39) Greenberg DA, Jin K. From angiogenesis to neuropathology. *Nature.* 2005;438:954 –959.
 - 40) Louissaint A Jr, Rao S, Leventhal C, Goldman SA. Coordinated interaction of neurogenesis and angiogenesis in the adult songbird brain. *Neuron.* 2002;34:945–960.
 - 41) Xu K, Lamanna JC. Chronic hypoxia and the cerebral circulation. *J Appl Physiol.* 2006;100:725–730.
 - 42) Etchevers HC, Vincent C, Le Douarin NM, Couly GF. The cephalic neural crest provides pericytes and smooth muscle cells to all blood vessels of the face and forebrain. *Development.* 2001;128:1059 –1068
 - 43) Leblanc G.G., Golanov E., Awad I.A., Young W.L. and Biology of Vascular Malformations of the Brain NINDS Workshop Collaborators. Biology of Vascular Malformations of the Brain *Stroke* 2009, 40:e694-e702
 - 44) Kim H, Sidney S, McCulloch CE, Poon KY, Singh V, Johnston SC, Ko NU, Achrol AS, Lawton MT, Higashida RT, Young WL. Racial/ethnic differences in longitudinal risk of intracranial hemorrhage in brain arteriovenous malformation patients. *Stroke.* 2007;38:2430 –2437.
 - 45) Clatterbuck RE, Moriarity JL, Elmaci I, Lee RR, Breiter SN, Rigamonti D. Dynamic nature of

- cavernous malformations: a prospective magnetic resonance imaging study with volumetric analysis. *J Neurosurg.* 2000; 93:981–986.
- 46) Shenkar R, Venkatasubramanian PN, Wyrwicz AM, Zhao JC, Shi C, Akers A, Marchuk DA, Awad IA. Advanced magnetic resonance imaging of cerebral cavernous malformations: Part II. Imaging of lesions in murine models. *Neurosurgery.* 2008;63:790–797; discussion 797–798.
 - 47) Marchuk DA, Srinivasan S, Squire TL, Zawistowski JS. Vascular morphogenesis: tales of two syndromes. *Hum Mol Genet.* 2003;12: R97–R112.
 - 48) Petit N, Blecon A, Denier C, Tournier-Lasserre E. Patterns of expression of the three cerebral cavernous malformation (CCM) genes during embryonic and postnatal brain development. *Gene Expr Patterns.* 2006; 6:495–503.
 - 49) Hilder TL, Malone MH, Bencharit S, Colicelli J, Haystead TA, Johnson GL, Wu CC. Proteomic identification of the cerebral cavernous malformation signaling complex. *J Proteome Res.* 2007;6:4343–4355.
 - 50) Hogan BM, Bussmann J, Wolburg H, Schulte-Merker S. Ccm1 cell autonomously regulates endothelial cellular morphogenesis and vascular tubulogenesis in zebrafish. *Hum Mol Genet.* 2008;17:2424–2432.
 - 51) Plummer NW, Squire TL, Srinivasan S, Huang E, Zawistowski JS, Matsunami H, Hale LP, Marchuk DA. Neuronal expression of the Ccm2 gene in a new mouse model of cerebral cavernous malformations. *Mamm Genome.* 2006;17:119–128.
 - 52) Dubovsky J, Zabramski JM, Kurth J, Spetzler RF, Rich SS, Orr HT, et al: A gene responsible for cavernous malformations of the brain maps to chromosome 7q. *Hum Mol Genet* 1995;4:453–458
 - 53) Denier C, Labauge P, Brunereau L, Cavé-Riant F, Marchelli F, Arnoult M, et al: Clinical features of cerebral cavernous malformations patients with KRIT1 mutations. *Ann Neurol* 2004;55:213–220
 - 54) Batra S., Lin D., Recinos P.F., Zhang J., Rigamonti D. Cavernous malformations: Natural history, diagnosis and treatment. *Neurology* 2009;5:659-670
 - 55) Zhang J, Basu S, Rigamonti D, Dietz HC, Clatterbuck RE: Krit1 modulates beta 1-integrin mediated endothelial cell proliferation. *Neurosurgery* 2008;63:571–578
 - 56) Glading A, Han J, Stockton RA, Ginsberg MH: KRIT-1/CCM1 is a Rap1 effector that regulates endothelial cell cell junctions. *J Cell Biol* 2007;179:247–254
 - 57) Krisht K.M., Whitehead K.J., Niazi T., Couldwell W.T. The pathogenic features of cerebral cavernous malformations:a comprehensive review with therapeutic implications. *Neurosurg Focus.* 2010;29:1-6
 - 58) Revencu N., Viccula M. Cerebral cavernous malformation:new molecular and clinical insights. *J Med Genet* 2006;43:716-721

- 59) Whitehead KJ, Chan AC, Navankasattusas S, Koh W, London NR, Ling J, Mayo AH, Drakos SG, Marchuk DA, Davis GE, Li DY. The cerebral cavernous malformation signaling pathway promotes vascular integrity via Rho GTPases. *Nat Med.* 2009;15:177–184
- 60) Akers AL, Johnson E, Steinberg GK, Zabramski JM, Marchuk DA. Biallelic somatic and germline mutations in cerebral cavernous malformations (*Ccm*): evidence for a two-hit mechanism of ccm pathogenesis. *Hum Mol Genet.* 2009;18:919–930.
- 61) Pagenstecher A, Stahl S, Sure U, Felbor U. A two-hit mechanism causes cerebral cavernous malformations: complete inactivation of *CCM1*, *CCM2* or *CCM3* in affected endothelial cells. *Hum Mol Genet.* 2009;18: 911–918.
- 62) Plummer NW, Gallione CJ, Srinivasan S, Zawistowski JS, Louis DN, Marchuk DA. Loss of p53 sensitizes mice with a mutation in *Ccm1* (*Krit1*) to development of cerebral vascular malformations. *Am J Pathol.* 2004;165:1509–1518.
- 63) Shenkar, R., Shi, C., Check, I., Lipton, H. & Awad, I. Concepts and hypotheses: inflammatory hypothesis in the pathogenesis of cerebral cavernous malformations. *Neurosurgery* 2007; 61:693–702
- 64) Shi, C., Shenkar, R., Batjer, H., Check, I. & Awad, I. Oligoclonal immune response in cerebral cavernous malformations. Laboratory investigation. *J. Neurosurg.* 2007; 107:1023–1026
- 65) Tu J., Stoodley M.A., Morgan M.K., Storer K.P., Ultrastructural characteristics of hemorrhagic, nonhemorrhagic and recurrent cavernous malformations. *J. Neurosurg* 2005;103:903-909
- 66) Neuwelt E.A. Mechanisms of disease:the blood-brain barrier. *Neurosurgery* 2004;54:131 142
- 67) Ikeda E., Flamme I., Risau W. Developing brain cells produce factors capable of inducing the HT7 antigen, a blood-brain barrier specific molecule in chich endothelial cells. *Neurosci Lett* 1996;209:149-152
- 68) Zhang J., Clatterbuck R.E., Rigamonti D., Dietz H.C. Mutations in *KRIT1* in familial cerebral cavernous malformations. *Neurosurgery* 2000;46:1272-1279
- 69) Valk PE, Dillon WP. Radiation injury of the brain. *AJNR Am J Neuroradiol* 1991;12:45–62
- 70) Jain R, Robertson P.L., Gandhi D., Gujar S.K., Muraszko K.M., Gebarski S. Radiation-induced cavernomas of the brain *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:1158-1162
- 71) Heckl S, Aschoff A, Kunze S. Radiation-induced cavernous hemangiomas of the brain: a late effect predominantly in children. *Cancer* 2002;94:3285–3291
- 72) Ciricillo SF, Cogen PH, Edwards MS. Pediatric cryptic vascular malformations: presentation, diagnosis and treatment. *Pediatr Neurosurg* 1994;20:137–147
- 73) Tsao MN, Li YQ, Lu G, Xu Y, Wong CS. Upregulation of vascular endothelial growth factor is associated with radiation- induced blood-spinal cord barrier breakdown. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1999;58:1051–1060.

- 74) Rivard A, Berthou-Soulie L, Principe N, et al. Age-dependent defect in vascular endothelial growth-factor expression is associated with reduced hypoxia-inducible factor 1 activity. *J Biol Chem.* 2000;275:29643–29647.
- 75) Roberson G.M., Kase I.A., Wolpow E.R. Telangiectases and cavernous angiomas of the brainstem:"cryptic" vascular malformations. Report of a case. *Neuroradiology* 1974;8:83-89
- 76) Latchaw RE, Truwit CL, Heros RC. Commentary: venous angioma, cavernous angioma, and hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994;15:1255–1257
- 77) Maeder P., Gudinchet F., Meuli R.,de Tribolet N. Development of a Cavernous Malformation of the Brain*AJNR Am J Neuroradiol.* 1998;19:1141–1145
- 78) Dillon WP, Wilson CB, Hieshima GB, Rosenau W. Hemorrhagic venous malformations: the role of venous restriction. Paper presented at the 30th annual meeting of the American Society of Neuroradiology, St. Louis, MO, May 31–June 5, 2002
- 79) Wilson C.B. Cryptic vascular malformations *Clin Neurosurg* 1990;38:49-84
- 80) Rigamonti D. Cavernous malformations of the nervous system, Cambridge University Press 2011
- 81) Namaguchi Y, Kishikawa T, Fukue M, et al. Prolonged injection angiography for diagnosing intracranial cavernous hemangiomas. *Radiology* 1979;131:137–138
- 82) Ahmadi J, Miller CA, Segall HD, Park S, Zee C, Becker RL. CT patterns in histopathologically complex cavernous hemangiomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 1985;6:389–393
- 83) Vogler R., Castillo M. Dural cavernous angioma:MR features *AJNR* 1995;16:773–7
- 84) Rigamonti, D., Drayer B.P., Johnson P., Hadley M.N., Zabramski J., Spetzler R.F. The MRI appearance of cavernous malformations (angiomas). *J. Neurosurg.* 1987;67:518–524
- 85) Bradac, G., Riva, A., Schörner, W. & Stura, G. Cavernous sinus meningiomas: an MRI study. *Neuroradiology* 1987; 29:578–581
- 86) Mottolese C, Hermier M, Stan H, Jouvét A, Saint-Pierre G, Froment JC, et al. Central nervous system cavernomas in the pediatric age group. *Neurosurg Rev* 2001;24:55-71.
- 87) Lehnhardt FG, von Smekal U, Rućkriem B, et al. Value of gradient-echo magnetic resonance imaging in the diagnosis of familial cerebral cavernous malformation. *Arch Neurol* 2005;62:653–58
- 88) Brunereau L., Labauge P., Tournier-Lasseve E. Familial form of intracranial cavernous angiomas:MR imaging findings in 51 families. *Radiology* 2000;214:209-216
- 89) De Souza J.M., Domingues R.C., Cruz Jr. L.C.H., Domingues F.S., Iasbeck T., Gasparetto E.L. Susceptibility-Weighted Imaging for the evaluation of patients with familial cerebral cavernous malformations:a comparison with T2-weighted fast spin-echo and gradient-echo sequences *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2008;29:154-158

- 90) . Lee B.C.P., Vo K.D., Mukherjee P., Reichenbach J., Lin W., Yoon M.S., Haacke M. MR High-Resolution Blood Oxygenation Level– Dependent Venography of Occult (Low-Flow) Vascular Lesions *AJNR Am. J. Neuroradiol* 1999;20:1239-1242
- 91) Schmitz B.L. Et., Aschoff A.J., Hoffmann H.K., Gron G. Advantages and pitfalls in 3T MR brain imaging:a pictorial view. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:2229-2237
- 92) Thiex R. , Kruger R., Friese S., Gronewaller E., Kuker W. Giant cavernoma of the brainstem:value of delayed MR imaging after contrast injection *Eur Radiolog* 2003;6:219-225
- 93) Bradley W.G. Jr, Schmidt P.G. Effect of methemoglobin formation on the MR appearance of subarachnoid hemorrhage. *Radiology* 1985;156:99-103
- 94) Gomori J.M, Grossman R.I., Goldberg H.I. Occult cerebral vascular malformations:high-field MR imaging *Radiology* 1986;158:707-713
- 95) Gomori J.M, Grossman R.I., Goldberg H.I. Intracranial hematomas:imaging by high-field MR *Radiology* 1985;157:87-93
- 96) T.J. Yun T.J, Na D.G., Kwon B.J., Rho H.G., Park S.H., Suh Y.L., Chang K.H. A T1 hyperintense perilesional signal aids in the differentiation of a cavernous angioma from other hemorrhagic masses. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:494-500
- 97) Xi G, Keep RF, Hoff JT. Pathophysiology of brain edema formation. *Neurosurg Clin N Am* 2002;13:371–83
- 98) Hatashita S, Miyajima M, Koga N: Cystic cavernous angioma–case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1991;31:414-6.
- 99) Lai PH, Hsu SS, Pan HB et Al: Intracranial cystic cavernous angioma: a case report. *Kaohsiung J Med Sci* 1998;14: 593-598
- 100) Ohba S, Shimizu K, Shibao S, Nakagawa T, Murakami H. Cystic cavernous angiomas. *Neurosurg Rev* 2010;33:395-400
- 101) Kan P, Tubay M, Osborn A et Al: Radiographic features of tumefactive giant cavernous angiomas. *Acta Neurochir* 2008;150:49-55.
- 102) Lawton MT, Vates GE, Quinones-Hinojosa A Giant infiltrative cavernous malformation: clinical resentation, intervention, and genetic analysis: case eport. *Neurosurgery* 2004;55: 979-980
- 103) Van Lindert EJ, Tan TC, Groetenhuis JA et Al: Giant cavernous hemangiomas: report of three cases. *Neurosurg Rev* 2007;30:83-92
- 104) Lim SC, Hong R, Kim YS et Al: Large cystic cavernous angioma of the cerebellum mimicking pilocytic astrocytoma. *J Neurooncol* 2006;79: 169-170
- 105) Linskey ME, Sekhar LN. Cavernous sinus hemangiomas: a series, a review, and a hypothesis. *Neurosurgery* 1992;30:101–08
- 106) Peker S, Kilic T, Sengoz M, et al. Radiosurgical treatment of cavernous sinus cavernous

- haemangiomas. *Acta Neurochir (Wien)* 2004;146:337–41; discussion 340
- 107) Jinhu Y., Jianping D., Xin L., Yuanli Z. Dynamic Enhancement Features of Cavernous Sinus Cavernous Hemangiomas on Conventional Contrast-Enhanced MR Imaging *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:577-581
 - 108) Lombardi D, Giovanelli M, de Tribolet N. Sellar and parasellar extra-axial cavernous hemangiomas. *Acta Neurochir (Wien)* 1994;130:47–54
 - 109) Mendonca JL, Viana SL, Matsumine M, et al. Cavernous angioma of the cavernous sinus: imaging findings. *Arq Neuropsiquiatr* 2004;62:1004–07
 - 110) Shim YW, Chung TS, Kang WS, et al. Hemodynamical assessment of cavernous hemangioma in cavernous sinus using MR-DSA and conventional DSA. *Yonsei Med J* 2003;44:908–14
 - 111) Suzuki M, Matsui O, Ueda F, et al. Dynamic MR imaging for diagnosis of lesions adjacent to pituitary gland. *Eur J Radiol* 2005;53:159–67
 - 112) Kaim A, Kirsch E, Tolnay M, Steinbrich W, Radu EW: Foramen of monro mass: MRI appearances permit diagnosis of cavernous haemangioma. *Neuroradiology* 1997;39:265–269
 - 113) Nieto J, Hinojosa J, Munoz MJ, et al. Intraventricular cavernoma in pediatric age. *Childs Nerv Syst.* 2003;19:60-62
 - 114) Nguyen, J.D., Kanekar S., Purayidom A.S. Intraventricular cavernomas. *Applied Radiology* 2010; November:54-58
 - 115) Kraemer D.L., Awad I.A. Vascular malformations and epilepsy: clinical considerations and basic mechanisms. *Epilepsia* 1994;35:30-43
 - 116) Awad I., Jabbour P. Cerebral cavernous malformations and epilepsy *Neurosurg Focus* 2006;21
 - 117) Morrell F. Varieties of human secondary epileptogenesis *J Clin Neurophysiol* 1989;6:227-275
 - 118) Williamson A., Patrylo P.R., Lee S., Spencer D.D. Physiology of human cortical neurons adjacent to cavernous malformations and tumors. *Epilepsia* 2003;44:1413-1419
 - 119) Josephson CB, Leach JP, Duncan R, Roberts RC, Counsell CE, Al-Shahi Salman R Seizure risk from cavernous or arteriovenous malformations: prospective population-based study. *Neurology.* 2011;76(18):1548-54
 - 120) Menzler K., Chen X., Thiel P., Iwinska-Zelder J., Miller D., Reuss A., Hamer H., Reis J., Pagenstecher A., Knake S., Bertalanffy H., Rosenow F., Sure U. Epileptogenicity of Cavernomas Depends on (Archi-) Cortical Localization. *Neurosurgery* 2010;67:918-924
 - 121) Malik S.N., Young W.B. Midbrain cavernous malformation causing migraine-like headache *Cephalalgia* 2006;26:1016-1019
 - 122) Chicani C.F., Miller N.R., Tamargo R.J. Giant cavernous angioma of the occipital lobe. *J Neuroophthalmol* 2003;23:151-153
 - 123) Samii M., Nakamura M., Mirzai S., Vorkapic P., Cervio A. Cavernous angiomas within the internal auditory canal. *J Neurosurg* 2006;105:581-587

- 124) Chen C.L., Leu C.H., Jan Y.J., Shen C.C. Intraventricular cavernous hemangioma at the foramen of Monro:Case report and literature review. *Clin Neurol Neurosurg* 2006;108:604-609
- 125) Raychaudhuri F., Batjer H.H., Awad I.A. Intracranial cavernous angioma:a practical review of clinical and biological aspects. *Surg Neurol* 2005;63:319-328
- 126) Awad IA, Robinson JR: Cavernous Malformations and Epilepsy, in Awad IA, Barrow DL (eds): Cavernous Malformation. park Ridge, Illinois, American Association of Neurological Surgeons, 1993,
- 127) Barrow DL, krisht A: Cavernous Malformation and Hemorrhage, in Awad IA, Barrow DL (eds): Cavernous Malformations. park Ridge, Illinois, American Association of Neurological Surgeons, 1993, pp 65-85.
- 128) Steiger HJ, Markwalder TM, Reulen HJ: Clinicopathological relations of cerebral cavernous angiomas: observations in eleven cases. *Neurosurgery* 1987;21:879-884
- 129) Al-Shahi Salman R., Berg M.J., Morrison L., Awad I.A. Hemorrhage from cavernous malformations of the brain:definition and reporting standards. *Angioma Alliance Scientific Advisory Board Stroke* 2008;39:3222-3230
- 130) Aiba T., Tanaka R., Koike T. Natural history of intracranial cavernous malformations *J Neurosurg* 1995;83:56-59
- 131) Dennis M.S., Bamford J.M., Molyneux A.J., Warlow C.P. Rapid resolution of signs of primary intracerebral hemorrhage in computed tomograms of the brain. *Br Med J* 1987;295:379-381
- 132) Porter R.W., Detwiler P.W., Spetzler R.F., Lawton M.T., Baskin J.J., Derksen P.T., Zabramski J.M. Cavernous malformations of the brainstem:experience with 100 patients *J Neurosurg* 1999;90:50-58
- 133) Yamasaki T, Handa H, Yamashita J, Paine JT, Tashiro Y, Uno A, Ishikawa M, Asato R: Intracranial and orbital cavernous angiomas. A review of 30 cases. *J Neurosurg* 1986;64:197-208
- 134) Labauge P, Brunereau L, Levy C, Laberge S, Houtteville JP: The natural history of familial cerebral cavernomas: a retrospective MRI study of 40 patients. *Neuroradiology* 2000;42:327-332
- 135) Kupersmith MJ, Kalish H, Epstein F, Yu G, Berenstein A, Woo H, Jafar J, Mandel G, De Lara F: Natural history of brainstem cavernous malformations. *Neurosurgery* 2001;48:47-53; discussion 53-4
- 136) Labauge P, Brunereau L, Laberge S, Houtteville JP: Prospective follow-up of 33 asymptomatic patients with familial cerebral cavernous malformations. *Neurology* 2001;57:1825-1828.
- 137) Denier C, Labauge P, Bergametti F. Genotype–phenotype correlations in cerebral cavernous malformations patients. *Ann. Neurol.* 2006;60:550–556
- 138) Rigamonti D, Hadley MN, Drayer BP. Cerebral cavernous malformations: incidence and familial occurrence. *N Engl J Med.* 1988;319(6):343-347
- 139) Hasegawa T., McInenney J, Kondziolka D. Long-term results after stereotactic radiosurgery

- for patients with cavernous malformations *Neurosurgery* 2002;50:1190-1197
- 140) Duffau H., Capelle L., Sichez J.P., Faillot T., Bitar A., Arthuis F., Van Effenterre R., Fohanno D. Early radiologically proven rebleeding from intracranial cavernous angiomas: report of 6 cases and review of the literature. *Acta Neurochir. (Wien)* 1997;139:914–922
 - 141) Barker F.G., Amin-Hanjani S., Butler W.E., Lyons S., Ojemann R.G., Chapman P.H., Ogilvy C.S., Temporal clustering of hemorrhages from untreated cavernous malformations of the central nervous system. *Neurosurgery* 2001;49:15–24
 - 142) Abdulrauf SI, Kaynar MY, Awad IA: A comparison of the clinical profile of cavernous malformations with and without associated venous malformations. *Neurosurgery* 1999;44:41–47
 - 143) Wurm G, Schnizer M, Fellner FA: Cerebral cavernous malformations associated with venous anomalies: surgical considerations. *Neurosurgery* 2005;57 (1 Suppl):42–58
 - 144) Pozzati, E., Zucchelli, M., Marliani, A. & Riccioli, L. Bleeding of a familial cerebral cavernous malformation after prophylactic anticoagulation therapy. Case report. *Neurosurg. Focus* 2006;21:e15.
 - 145) Chibbaro, S. & Tacconi, L. Safety of deep venous thrombosis prophylaxis with low-molecular-weight heparin in brain surgery. Prospective study on 746 patients. *Surg. Neurol.* 2008;70:117–121
 - 146) Batjer HH. *Cerebrovascular Disease*. Philadelphia, PA: Lippincott- Raven; 1997.
 - 147) Bertanlaffy H., Benes L., Miyazawa T. Cerebral angiomas in the adult. Review of the literature and analysis of 72 surgically treated patients. *Neurosurg Rev* 2002;25:1-53;discussion 4-5
 - 148) Baumann C.R., Acciarri N., Bertanlaffy H. Seizure outcome after resection of supratentorial cavernous malformations: a study of 168 patients. 2007;48:559-563
 - 149) Dandy W.E. Venous abnormalities and angiomas of the brain. *Arch Surg* 1928;17:715-793
 - 150) Samii M., Eghbal R., Carvalho G.A., Matthies C. Surgical management of brainstem cavernomas *J Neurosurg* 2001;95:825-832
 - 151) Gross, B., Batjer, H., Awad, I. & Bendok, B. Brainstem cavernous malformations. *Neurosurgery* 2009; 64:e805–e818.
 - 152) Gross, B., Batjer, H., Awad, I. & Bendok, B. Brainstem cavernous malformations. *Neurosurgery* 2009; 64:e805–e818
 - 153) Wurm K., Schnizer., Fellner F.A. Cerebral cavernous malformations associated with venous anomalies: surgical considerations. *Neurosurgery* 2005;57:42-58
 - 154) Hayashi, T., Fukui, M., Shyojima, K., Utsunomiya, H. & Kawasaki, K. Giant cerebellar hemangioma in an infant. *Childs Nerv Syst* 1985;1:230–233.
 - 155) De Tribolet, N., Kaech, D. & Perentes, E. Cerebellar haematoma due to a cavernous angioma in a child. *Acta Neurochir (Wien)* 1982;60:37–43
 - 156) De Oliveira J. G., Rassi-Neto A., Ferraz F. A. , Braga F. M. Neurosurgical management of

- cerebellar cavernous malformations. *Neurosurg Focus* 2006;21:e11
- 157) D'Angelo V.A., De Bonis C., Amoroso R., Cali A., D'Agruma L., Guarnieri V., Muscarella LA, Zelante L., Bisceglia M., Scarabino T., Catapano D. . Supratentorial cerebral cavernous malformations: clinical, surgical, and genetic involvement. *Neurosurg. Focus* 2006;21:, e9
- 158) Reuena I., Arias M., Lopez-Ibor L. Cavernomas of the central nervous system: clinical and neuroimaging manifestations in 47 patients. *Neurosurg Psychiatry* 1991;54:590-594
- 159) Ferroli P., Casazza M., Marras C., Mendola C., Franzini A, Broggi G. Cerebral cavernomas and seizures: a retrospective study on 163 patients who underwent pure lesionectomy. *Neurol Sci.* 2006;26(6):390-4.
- 160) Cohen, D., Zubay, G. & Goodman, R. Seizure outcome after lesionectomy for cavernous malformations. *J. Neurosurg.*1995; 83:237–242
- 161) Casazza M., Broggi G, Franzini A., Avanzini G, Spreafico R., Bracchi M., Valentini M.C. Supratentorial cavernous angiomas and epileptic seizures: preoperative course and postoperative outcome. *Neurosurgery* 1996;39:26–32
- 162) Stavrou, I., Baumgartner, C., Frischer, J., Trattnig, S. & Knosp, E. Long-term seizure control after resection of supratentorial cavernomas: a retrospective single-center study in 53 patients. *Neurosurgery* 2008; 63:888–896
- 163) Baumann C.R., Schuknecht B., Russo G.L., Cossu M., Citterio A.,Andermann F., Siegel A.M. Seizure Outcome after Resection of Cavernous Malformations Is Better When Surrounding Hemosiderin-stained Brain Also Is Removed *Epilepsia* 2006;47(3):563–566
- 164) Pham M., Gross B. A, Bendok B. R, Awad I., Batjer H. Radiosurgery for angiographically occult vascular malformations. *Neurosurg. Focus* 2009;26:e16
- 165) Kondziolka D., Lunsford L.D., Flickinger J.C., Kestle R.W. Reduction of hemorrhage risk after stereotactic radiosurgery for cavernous malformations. *J Neurosurg* 1995;83:825-831
- 166) Liscak R., Vladyka V., Simonova G., vymazal, J. Novotny, J. J. Gamma knife surgery of brain cavernous hemangiomas. *J. Neurosurg.* 2005; 102:(Suppl.)207–213
- 167) Amin-Hanjani S., Ogilvy C.S., Candia G.J., Lyons S., Chapman P.H. Stereotactic radiosurgery for cavernous malformations:Kjellberg's experience with proton beam therapy in 98 cases at the Harvard cyclotron. *Neurosurgery* 1998; 42: 1229-1236
- 168) Liu, K. D., Chung, W. Y., Wu, H. M., et al. Gamma knife surgery for cavernous hemangiomas: an analysis of 125 patients. *J Neurosurg* 2005;102 (Suppl):81–86.