

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Aleksandar M. Janićijević

Uporedna analiza anatomskih karakteristika, kliničke
prezentacije i ishoda hirurškog lečenja arteriovenskih
malformacija mozga

Doktorska disertacija

Beograd, 2026.

UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF MEDICINE

Aleksandar M. Janićijević

Comparative analysis of anatomical characteristics,
clinical presentation, and surgical outcomes of brain
arteriovenous malformations

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2026.

Mentor: Prof. dr Goran Tasić, Dr.Sci.Med. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu.

Članovi komisije:

Prof. dr Lukas Rasulić, Dr.Sci.Med Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu.

Prof. dr V. Jovanović, Dr.Sci.Med. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu.

Prof dr Vojin Kovačević, Dr.Sci.Med. Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu.

Datum odbrane:

Захвалност

Посебну захвалност дугујем свом ментору, **проф. др Горану Тасићу**, на указаном поверењу, стручном вођству, несебичној подршци и драгоценим саветима током израде ове докторске дисертације, као и током мог професионалног и научног усавршавања.

Искрено се захваљујем **члановима Комисије**, **Проф. Др Лукасу Расулићу**, **Проф. Др Владимиру Јовановићу** и **Проф др Војину Ковачевићу**, на издвојеном времену, корисним сугестијама и стручној помоћи која је допринела квалитету ове докторске дисертације.

Захваљујем се свим **запосленима на Клиници за неурохирургију Универзитетског клиничког центра Србије**, а посебно **медицинским сестрама и техничарима са Одељења**, на подршци и сарадњи током реализације овог истраживања.

Такође се захваљујем **коауторима** научног рада који је проистекао из овог истраживања – др Јелени Костић, др Стефану Мандић-Рајчевићу, др Александру Милосављевићу, др Николи Јовићевићу, др Милицы Чанчаревић-Јанићијевић, др Дејану Видовићу и др Николи Репцу – на њиховом значајном доприносу осмишљавању истраживања, развоју методологије, прикупљању и анализи података, критичкој ревизији рукописа и унапређењу квалитета научних резултата. Њихова стручност, сарадња и подршка биле су од великог значаја за реализацију ове докторске дисертације.

Неизмерну захвалност дугујем својој **мајци** на безусловној љубави, подршци, и пожртвовању током целог мог животног и професионалног пута.

Посебно захваљујем својој супрузи **Милицы** на љубави, разумевању, стрпљењу, ослоњу и несебичној подршци током година стручног усавршавања и израде ове докторске дисертације.

Својој деци **Милошу и Маши** захваљујем што су својом љубављу, осмесима и радошћу били моја највећа инспирација и подстрек током овог дугог и захтевног пута.

Ову докторску дисертацију посвећујем своме **оцу**.

Naslov doktorske disertacije:

Uporedna analiza anatomskih karakteristika, kliničke prezentacije i ishoda hirurškog lečenja arteriovenskih malformacija mozga

Sažetak:

Arteriovenske malformacije mozga predstavljaju kompleksne kongenitalne vaskularne anomalije koje se odlikuju direktnim arteriovenskim šantom bez interponirane kapilarne mreže. Njihov klinički značaj ogleda se u riziku intrakranijalnog krvarenja, razvoju progresivnog neurološkog deficita i pojavi epileptičkih napada, ali i u velikoj varijabilnosti anatomske strukture, hemodinamskih osobina i biološkog ponašanja same lezije.

Cilj ove doktorske disertacije bio je da se analiziraju kliničke, anatomske, radiološke i angioarhitektonske karakteristike cerebralnih arteriovenskih malformacija, kao i njihova povezanost sa hemoragijskom prezentacijom, postoperativnim komplikacijama i funkcionalnim ishodom nakon mikrokirurškog lečenja.

Poseban akcenat stavljen je na podgrupu nerupturiranih arteriovenskih malformacija, koje predstavljaju značajan terapijski izazov u savremenoj neurohirurškoj praksi.

Istraživanje je sprovedeno kao retrospektivna studija pacijenata lečenih mikrokirurškim putem u tercijarnoj neurohirurškoj ustanovi. Analizirani su demografski podaci, klinička prezentacija, lokalizacija lezije, morfološke i hemodinamske karakteristike, obrasci arterijskog dotoka i venske drenaže. Funkcionalni ishod procenjivan je primenom modifikovane Rankinove skale na otpustu i tokom devetomesečnog praćenja.

Rezultati su pokazali da pojedine anatomske i hemodinamske karakteristike značajno utiču na način kliničke prezentacije i postoperativni ishod. Utvrđeno je da kombinovana procena anatomskih i kliničkih faktora omogućava precizniju stratifikaciju rizika u poređenju sa izolovanom primenom pojedinačnih scoring sistema. Analiza nerupturiranih lezija ukazala je na potrebu za individualizovanim terapijskim pristupom.

Zaključci disertacije potvrđuju da mikrokirurško lečenje, uz adekvatnu selekciju pacijenata i detaljnu preoperativnu evaluaciju, predstavlja efikasnu i bezbednu terapijsku opciju u lečenju cerebralnih arteriovenskih malformacija, sa značajnim doprinosom unapređenju kliničkog odlučivanja.

Ključne reči : arteriovenske malformacije mozga, intrakranijalno krvarenje, anatomske karakteristike, mikrokirurško lečenje, funkcionalni ishod nerupturirane arteriovenske malformacije

Naučna oblast : Rekonstruktivna hirurgija

Uža naučna oblast: Neurohirurgija

Title of the doctoral dissertation:

Comparative analysis of anatomical characteristics, clinical presentation, and surgical outcomes of cerebral arteriovenous malformations

Abstract:

Brain arteriovenous malformations represent complex congenital vascular anomalies characterized by direct arteriovenous shunting without an intervening capillary network. Their clinical significance is reflected in the risk of intracranial hemorrhage, the development of progressive neurological deficit, and the occurrence of epileptic seizures, as well as in the considerable variability of anatomical structure, hemodynamic properties, and biological behavior of the lesion.

The aim of this doctoral dissertation was to analyze the clinical, anatomical, radiological, and angioarchitectural characteristics of cerebral arteriovenous malformations, as well as their association with hemorrhagic presentation, postoperative complications, and functional outcome following microsurgical treatment.

Special emphasis was placed on the subgroup of unruptured arteriovenous malformations, which represent a major therapeutic challenge in contemporary neurosurgical practice.

The study was conducted as a retrospective analysis of patients treated microsurgically at a tertiary neurosurgical institution. Demographic data, clinical presentation, lesion localization, morphological and hemodynamic characteristics, arterial supply patterns, and venous drainage architecture were analyzed. Functional outcome was assessed using the modified Rankin Scale at hospital discharge and during a nine-month follow-up period.

The results demonstrated that specific anatomical and hemodynamic characteristics significantly influence both clinical presentation and postoperative outcome. It was found that a combined assessment of anatomical and clinical factors enables more accurate risk stratification compared with the isolated application of individual grading systems. Analysis of unruptured lesions emphasized the need for an individualized therapeutic approach.

The conclusions of this dissertation confirm that microsurgical treatment, with appropriate patient selection and thorough preoperative evaluation, represents an effective and safe therapeutic option in the management of cerebral arteriovenous malformations, contributing substantially to improved clinical decision-making.

Keywords: brain arteriovenous malformations, intracranial hemorrhage, anatomical characteristics, microsurgical treatment, functional outcome, unruptured arteriovenous malformations

Scientific field: Reconstructive surgery

Scientific subfield: Neurosurgery

SADRŽAJ

1.	UVOD	1
1.1.	DEFINICIJA, ISTORIJAT, EPIDEMIOLOGIJA I KLINIČKA PREZENTACIJA	1
1.2.	PATOBIOLOGIJA.....	11
1.3.	STRUKTURA AVM, MORFOLOŠKE I HEMODINAMSKE KARAKTERISTIKE	19
1.4.	DIJAGNOSTIKA ARTERIOVENSKIH MALFORMACIJA.....	31
1.5.	KLASIFIKACIJA AVM I PROCENA RIZIKA HIRURŠKOG LEČENJA.....	37
1.6.	LEČENJE ARTERIOVENSKIH MALFORMACIJA.....	42
2.	CILJEVI ISTRAŽIVANJA	57
3.	MATERIJAL I METODE	58
3.1.	TIP STUDIJE I DIZAJN	58
3.2.	SELEKCIJA PACIJENATA.....	58
3.3.	KRITERIJUMI UKLJUČENJA I ISKLJUČENJA	58
3.4.	PREOPERATIVNA EVALUACIJA, KLASIFIKACIJA I STRATIFIKACIJA AVM	59
3.5.	PRAĆENJE I EVALUACIJA ISHODA	60
3.6.	STATISTIČKE METODE I ANALIZA PODATAKA.....	61
4.	REZULTATI	65
4.1.	DEMOGRAFSKE I ANATOMSKE KARAKTERISTIKE ISPITIVANE POPULACIJE	65
4.2.	KLINIČKA PREZENTACIJA	72
4.3.	ISHOD	77
4.4.	KOMPLIKACIJE.....	81
4.5.	PODGRUPA NERUPTURIRANIH AVM	83
5.	DISKUSIJA	89
6.	ZAKLJUČCI	99
7.	LITERATURA	100

1. UVOD

1.1. DEFINICIJA, ISTORIJAT, EPIDEMIOLOGIJA I KLINIČKA PREZENTACIJA

Definicija i i istorijski razvoj pojma arteriovenskih malformacija

Arteriovenske malformacije mozga (AVM) predstavljaju skupinu nenormalnih direktnih komunikacija između moždanih arterija i vena i dugo su smatrane kongenitalnim lezijama. Ovako definisane AVM se u svakom pogledu jasno razlikuju od drugih vaskularnih malformacija mozga, kao što su teleangiektazije, kavernoze malformacije, venske malformacije ili aneurizme, kao i od dobro vaskularizovanih moždanih neoplazmi i neoplazmi poreklom iz krvnih sudova.

Spadaju u najkompleksnije vaskularne anomalije mozga sa pretpostavljenom prevalencom od 50 slučajeva na 100 000 ljudi u populaciji i incidencom sa oko 1 slučajem na 100 000 ljudi godišnje. Iako ne spadaju u česta oboljenja, dostupnost aparata za MRI poslednjih godina je dovela do porasta broja dijagnostikovanih nerupturiranih AV malformacija.

Najčeće se dijagnostikuju kod populacije starosti između 20 i 40 godina. Oko 50 % se prezentuje intracerebralnim krvarenjem : Nešto redje fokalnim ili generalizovanim epileptičkim napadom (20-25%), glavoboljom (15%).

Moderna hirurgija arteriovenskih malformacija započinje sa uvođenjem mikrohiorurške tehnike u neurohirurgiju i uvođenjem selektivne digitalne supstrakcione angiografije. U međuvremenu se pojavljuju i nove terapijske opcije kao što su embolizacija različitim sredstvima kao kurativna metoda ili kao adjuvantna embolizacija u sklopu hirurškog ili radiohirurškog lečenja; kao i radioterapija ili tzv. stereotaksička radiohirurgija (proton beam , Gama knife).

Prvi opisi vaskularnih anomalija datiraju još iz 1500. godine pre nove ere.

Antyllus, prominentni lekar i hirurg antičke Grčke iz II veka nove ere, izveo je prve operativne zahvate na vaskularnim strukturama. Njegova tehnika sastojala se od resekcije segmenta krvnog suda zahvaćenog patološkim procesom, uz prethodno podvezivanje proksimalnog i distalnog dela krvnog suda.

Albucacis (X vek) i Vidius (XVII vek) identifikovali su kliničke manifestacije vaskularnih malformacija i započeli primenu terapijskih intervencija.

Moderni period vaskularne patologije započinje radovima Williama Huntera (1757, 1761), koji je opisao prvi dokumentovani slučaj abnormalne arterio-venske komunikacije.

Luschka (1854) pruža jedan od prvih detaljnih opisa intrakranijalnih arteriovenskih malformacija i definiše njihovu klasifikaciju, dok Bennet iste godine prvi put koristi termin „angiom“. Do početka XX veka evidentirane su više od dve desetine različitih nomenklatura za arteriovenske malformacije.

Virchow (1863, 1867) uvodi hipotezu o kongenitalnom poreklu ovih vaskularnih anomalija.

Power (1887) prvi opisuje spontano intrakranijalno krvarenje usled rupture AVM kod dvadesetogodišnjeg pacijenta koji nakon hemoragije postaje komatozan.

Giordano (1890) izvodi ligaturu patološke kortikalne vene AVM, ali bez detaljne analize subkortikalnog segmenta.

Steinheil (1895) opisuje kliničku sliku parcijalnih epileptičnih napada sa progresivnim hemiparezama i hemianopsijom, dok autopsija otkriva racemozni angiom u desnom čeonom režnju.

Prvu kompletnu eksciziju cerebralne AVM izveo je Jules-Emile Péan (1889). Do pojave angiografije, tek je mali broj hirurga pokušavao radikalno hirurško uklanjanje ovih lezija.

Krause (1908) pokušava da izvrši ligaturu aferentnih arterijskih sudova AVM, dok je Magnus (1914) primenio prvu radiohiruršku terapiju intrakranijalnih AVM koristeći konvencionalnu radioterapiju radijumom pacijenta kod koga se ekstenzivna vaskularna malformacija prezentovala fokalnim epileptičkim napadom i edemom papile optičkog živca.

Dandy je opisao osam takvih slučajeva, dok su Harvey Cushing i Percival Bailey u svom kapitalnom radu iz 1928. godine "*Tumors Arising from the Blood-vessels of the Brain*" na 14 slučajeva jasno izdvojili arteriovenske malformacije, tada označavane terminom "*angioma arteriale*", kao posebnu kategoriju unutar šire grupe „angiomatoznih malformacija“, razdvajajući ih od „angioblastoma“, odnosno hipervaskularnih tumora(1). U to vreme, zbog visokog rizika nepovoljnih postoperativnih ishoda, Cushing je zauzeo oprezan stav prema radikalnoj hirurgiji, smatrajući da je u velikom broju slučajeva bolje izbegavati agresivne intervencije na slučajno otkrivenim lezijama i preporučujući primenu radioterapije kao alternativu.

Prekretnica u dijagnostici desila se sa uvođenjem angiografije od strane António Egas Moniza 1927. godine, koja je ubrzo, zahvaljujući Dottovim opisima iz 1935. godine, omogućila detaljnu vizualizaciju vaskularnih anomalija u mozgu. Precizno angiografsko mapiranje postalo je osnova za planiranje hirurških pristupa i smanjivanje intraoperativnih rizika. Dalje tehničke inovacije, kao što su brza serijska angiografija, uvećanje slike i selektivna arterijska kateterizacija, dodatno su unapredile dijagnostičke mogućnosti i podstakle razvoj neurohirurških tehnika.

Jedan od pionira radikalnih hirurških intervencija bio je Herbert A. Olivecrona, koji je 1932. godine izveo prvu uspešnu radikalnu resekciju arteriovenske malformacije u levoj malomoždanoj hemisferi(2). Do 1954. godine, Olivecrona je operisao 81 pacijenta sa AVM, pri čemu je inicijalni procenat potpune resekcije bio 28%, da bi se kasnije popeo na impresivnih 80%. Postoperativni mortalitet je uspešno smanjen na svega 9%, što je za to vreme predstavljalo značajan uspeh. Olivecrona je uveo i princip da se venski drenažni splet AVM uklanja tek u završnoj fazi operacije, čime je znatno smanjen intraoperativni rizik od komplikacija.

Dalji tehnološki napredak doneli su Greenwood, koji je 1940. godine uveo bipolarni koagulator, i Kurtze, 1957. godine prvi primenio operativni mikroskop u neurohirurgiji. Ove inovacije predstavljaju ključne momente u razvoju mikrovaskularne neurohirurgije, omogućavajući veću preciznost i sigurnost tokom zahvata.

Najveće zasluge za razumevanje patofiziologije arteriovenskih malformacija (AVM) pripadaju Murphyju, koji je 1954. godine prvi opisao postojanje tzv. "steal" fenomena u mozgu. On je uočio da se arterije koje vaskularizuju okolno moždano tkivo, a koje su preoperativno bile slabo vidljive na angiogramima, postaju jasno prikazane tek 2–3 nedelje nakon operacije. Ova zapažanja oslonjena na prethodne radove Norlena i sar. i Shenkin-a i sar. iz 1948.god, u kojima je, na tri slučaja AVM, prikazano da je cerebralni krvni protok od arteriae carotis internae do vena jugularis internae bio otprilike tri puta brži u poređenju sa normalnim fiziološkim uslovima, dok je minutni volumen srca (cardiac output) bio povećan za oko 120%. Ovi nalazi indirektno ukazuju na to da značajan deo cerebralnog protoka biva preusmeren kroz AV malformaciju, uz istovremenu hipoperfuziju okolnog, normalnog moždanog parenhima.

Sedamnaest godina kasnije, Feindel i saradnici (1971), eksperimentalno su potvrdili Murphyjev koncept tokom operativnog zahvata, koristeći fluoresceinsku angiografiju i kvantitativno merenje mikrocirkulacije pomoću preuzimanja ksenona. Uklanjanjem glavnog arterijskog dovoda AVM-a, dolazi do eliminacije "steal" fenomena — što rezultuje redukcijom nenutritivnog šanta, uz istovremeno poboljšanje perfuzije u okolnom, zdravom moždanom tkivu.

McCormick 1966. objavljuje histopatološku klasifikaciju intrakranijalnih vaskularnih malformacija, koja je značajno doprinela razumevanju patoanatomije ovih lezija, a kasnije je revidirana 1984. godine.

M. Gazi Yaşargil, jedan od najuticajnijih neurohirurga druge polovine XX veka, osnivač mikroneurohirurgije, revolucionarno je unapredio lečenje AVM koristeći mikroinstrumente, bipolarni koagulator i operativni mikroskop od 1967. godine. Yaşargil je definisao principe mikroneurohirurgije koji uključuju ne samo tehničku upotrebu mikroskopa, već i integrisani koncept minimalno invazivnih pristupa kroz anatomske definisane prirodne puteve, zahteve za duboko poznavanje neuroanatomije, višegodišnji laboratorijski trening, kao i savladavanje složenih mikrotehnika disekcije i reparacije vaskularnih i neuralnih struktura. Njegov doprinos postavio je temelje savremene neurohirurgije i značajno poboljšao ishode lečenja pacijenata sa AVM.

Radiohirurgija je započela radom Lars Leksella 1951. godine, koji je predstavio koncept stereotaktičkog ciljanja intrakranijalnih lezija fokusiranim zračenjem iz eksternog izvora. U narednim decenijama razvijeni su različiti sistemi, uključujući čestične akceleratori koji koriste ciklotron za protonsku terapiju, linearne akceleratori (LINAC) za precizno usmeravanje x-zraka, Gamma Knife, koji koristi multiple izvore kobalt-60 za usmeravanje gama zraka na ciljnu leziju. Ove tehnologije omogućile su neinvazivnu terapiju AVM sa smanjenim rizikom i povećanom preciznošću.

Endovaskularna terapija, koja je prethodno bila nepoznata, postala je integralni deo lečenja AVM početkom 1960-ih, zahvaljujući prvoj veštačkoj embolizaciji koju su izveli Luessenhop i Spence.

Fedor A. Serbinjenko je 1974. godine uveo tehniku balonske kateterizacije angiomatoznih krvnih sudova, dok je Kerber 1976. godine razvio sistem superselektivne angioterapije, omogućavajući direktnu embolizaciju nidusa AVM primenom brzo stvrdnjavajućeg polimera. Ovi napreci znatno su doprineli efikasnosti i sigurnosti terapije.

Filatov, Konovalov i Serbinjenko su 1978. godine objavili opsežnu seriju od 160 pacijenata lečenih kombinacijom hirurškog i endovaskularnog pristupa, uz letalitet od samo jednog pacijenta, što potvrđuje efikasnost savremenih terapijskih protokola.

Godine 1986., Spetzler i Martin su predstavili klasifikaciju AVM koja je postala standardni alat u neurohirurškoj praksi, zbog svoje jednostavnosti, primenjivosti i doslednosti. Ova klasifikacija omogućava procenu hirurškog rizika na osnovu lokalizacije, veličine i tipa venske drenaže.

Juha Hernesniemi je svojim radom uveo i usavršio principe koji omogućavaju sigurnije i efikasnije izvođenje složenih neurohirurških zahvata na vaskularnim lezijama. Njegov fokus na detaljnu anatomsko-funkcionalnu pripremu, selektivnu kontrolu protoka i očuvanje vitalnih struktura ostavio je trajni pečat u neurohirurgiji i značajno unapredio ishode mikrohrurškog lečenja AVM.

Lawton i Young, 2010 godine predstavljaju novu skalu za procenu rizika operativnog lečenja kao dopunu klasičnoj Spetzler-Martin skali, kako bi se u obzir uzeli dodatni klinički i anatomske faktori koji utiču na hirurški rizik i prognozu. Dok Spetzler-Martin skala ocenjuje pretežno veličinu nidusa, funkcionalnu važnost okolnog moždanog tkiva i obrazac venske drenaže, suplementarna skala dodaje precizniju procenu na osnovu specifičnih faktora vezanih za pacijenta: starosnu dob, hemporagijski početak bolesti i kompaktnost nidusa.

Lawton je 2014. godine uveo takozvani „box concept“ kao osnovni princip mikrohrurške resekcije arteriovenskih malformacija. Koncept se zasniva na cirkumferencijalnoj izolaciji nidusa uz postepeno isključivanje arterijskih hranilica, pri čemu se venska drenaža očuvava do završne faze operacije, čime se omogućava bezbedno uklanjanje lezije u celini.

Epidemiologija i prirodni tok bolesti

Arteriovenske malformacije mozga predstavljaju relativno retke lezije, ali imaju disproporcionalno veliki klinički značaj, naročito kao jedan od vodećih uzroka intracerebralnog krvarenja kod mlađih osoba kao i vodeći uzrok hemoragijskog moždanog udara kod dece.

Prema podacima sumarizovanim AHA/ASA Scientific Statement - u autora Derdeyna i saradnika (3), prevalencija AVM zasnovana na savremenim populacionim podacima kreće se oko 10–18 slučajeva na 100.000 stanovnika. Neke MRI-screening studije u dobrovoljačkim populacijama procenjuju da se u proseku jedna arteriovenska malformacija mozga otkriva na svakih 2.000 MRI pregleda, što odgovara prevalenciji od približno 50 slučajeva na 100.000 stanovnika(4). Godišnja stopa detekcije, odnosno incidencija, iznosi oko 1,3 slučaja na 100.000 pacijent-godina, a ova vrednost ostaje izuzetno stabilna u različitim populacijama. Povećana dostupnost MRI dijagnostike verovatno doprinosi češćem otkrivanju nerupturiranih AVM, dok se incidencija rupturiranih AVM tokom vremena ne menja značajno(5).

Arteriovenske malformacije se najčešće dijagnostikuju kod mladih odraslih, najčešće između 20. i 40. Godine života. Oko 50% pacijenata prezentuje se intrakranijalnim krvarenjem, dok se preostali slučajevi manifestuju fokalnim ili generalizovanim epileptičkim napadima (20–25%), glavoboljom, fokalnim neurološkim deficitom ili potpuno asimptomatski (oko 15%)(6,7).

Prirodni tok arteriovenskih malformacija (AVM) određuje ukupnu prognozu pacijenata i predstavlja osnovu za procenu odnosa rizika i koristi različitih terapijskih modaliteta. Razumeti prirodni tok znači razumeti dinamiku i verovatnoću krvarenja kroz vreme, kao i faktore koji ovakav rizik uvećavaju ili smanjuju. Najveće longitudinalne studije dosledno pokazuju da je prosečan godišnji rizik rupture AVM oko 2–4%, ali da se ovaj rizik ne raspoređuje ravnomerno među svim pacijentima. Nerupturirane lezije pokazuju rizik prvog krvarenja od oko 1% godišnje, dok se rizik kod pacijenata koji su inicijalno prezentovali hemoragijom povećava pet puta i iznosi oko 4–6% godišnje. Razlika između rupturiranih i nerupturiranih AVM je dosledno reprodukovana u više studija, uključujući radove Tasića, Brown-a, Stapf-a i da Costa-e(8–11).

Studija Tasića i saradnika iz 1998. godine prati prirodni tok 57 bolesnika sa cerebralnom arteriovenskom malformacijom(8). Oni predlažu model prirodnog toka nelečenih AVM prema kojem očekivana verovatnoća inicijalne prezentacije lezije u vidu intrakranijalnog krvarenja iznosi 68.4%, a u vidu epileptičnog napada 26.3%. Godišnja stopa rizika od rehemoragije posle prvog ataka je 3.5%. Po ovoj studiji životno doba, pol i pridružene sistemske bolesti su bez značajnog uticaja na pojavu novih epizoda intrakranijalnog krvarenja. Pacijenti sa značajnim neurološkim deficitom posle rupture AVM imaju manju sklonost ka novim atacima hemoragije, nego bolesnici koji inicijalno pretrpe laka neurološka oštećenja. Takodje, autori definišu levu moždanu hemisferu kao značajan faktor za ponovljena krvarenja.

Prirodni tok bolesti najdetaljnije je analiziran u studiji Hernesniemi i saradnika, koja, uprkos umerenoj selekcionoj pristrasnosti, predstavlja najdužu i metodološki najrigorozniju analizu prirodnog toka do sada (6). Studija Hernesniemi i saradnika obuhvatila je ukupno 3222 pacijent-godine praćenja, uz prosečno 13,5 godina praćenja po pacijentu, i koristila je savremenije metode analize (Kaplan–Meier i multivarijantni Cox modeli). Za razliku od nje, studija Ondra i saradnika imala je duži nominalni period praćenja, ali nije prekidala praćenje nakon prve hemoragije, što je metodološki moglo dovesti do precenjivanja godišnjih stopa rupture (12).

Upravo zbog toga je Ondra prijavila visoku ukupnu stopu rupture od 4%, dok je, prema Hernesniemi-u, realnija ukupna stopa 2,4%. Ova razlika nastala je ne zbog različite populacije pacijenata, već isključivo zbog različitih statističkih metoda.

U studiji Hernesniemi-a jasno je pokazano da je rizik krvarenja najviši tokom prvih nekoliko godina nakon dijagnoze i da se potom postepeno smanjuje, ali nikada ne nestaje u potpunosti. Ovaj nalaz ima značajne kliničke implikacije, posebno kod pacijenata sa dugotrajnim asimptomatskim tokom, jer sugeriše da se određene hemodinamske promene unutar nidiusa možda dešavaju upravo u periodu koji prethodi dijagnozi. Zanimljivo je da je u ovoj seriji samo deset AVM bilo otkriveno sasvim slučajno, dok je kod većine pacijenata dijagnoza uspostavljena nakon pojave simptoma, što dodatno potvrđuje da početne kliničke manifestacije mogu značiti i početni porast malformacije.

Klinička prezentacija i faktori rizika za rupturu

AHA/ASA Scientific Statement autora Derdeyna i saradnika pruža najkompletniji i najautoritativniji pregled kliničke prezentacije AVM zasnovan na konsenzusu i analizi najvećih dostupnih serija (3).

Prema njihovom sumarnom prikazu, oko 50% pacijenata se prvi put javlja zbog intrakranijalnog krvarenja, što ostaje najčešća prezentacija u svim starosnim grupama. Ovo je u skladu sa klasičnim studijama Graf-a, Crawford-a, Fults-a i Stapf-a,(13–16), kao i Tasića saradnika (8) ali i sa savremenijim analizama u MRI eri (5,6).

Drugi po učestalosti način prezentacije jesu epileptički napadi, koji se javljaju kod 20–40% pacijenata(17). Dardeyn naglašava da se epilepsija češće javlja kod kortikalno lociranih AVM sa površnijom venskom drenažom, dok je hemoragična prezentacija češća kod duboko lociranih lezija i lezija sa ekskluzivno dubokom venskom drenažom.

Nehemoragična prezentacija bez epilepsije javlja se u vidu glavobolja, neurološkog deficita ili tranzitornih ishemijskih epizoda, i obuhvata približno 10–15% pacijenata. U ovu grupu se ubrajaju i pacijenti sa progresivnim neurološkim deficitom kao posledica steal-fenomena, venske hipertenzije ili mas efekta velikih AVM, mada je to relativno ređe.

Izrazito važan podatak je porast broja asimptomatskih AVM, koji danas čine između 5 i 10% slučajeva. Većina ovih lezija otkriva se slučajno, najčešće prilikom MRI pregleda zbog nespecifičnih tegoba (glavobolja, vrtoglavica) ili sasvim incidentalno. Statement posebno naglašava da je ova grupa pacijenata izazov za donošenje terapijskih odluka, jer nerupturirani i asimptomatski AVM imaju relativno nizak prirodni rizik (oko 1% godišnje), dok intervencioni modaliteti lečenjamogu nositi kratkoročni rizik koji prevazilazi rizik prirodnog toka bolesti.

Faktori rizika za buduće krvarenje višestruko su analizirani u literaturi, a među njima se najdoslednije ističu istorija predhodnog krvarenja, veličina nidiusa, duboka i infratentorijalna lokalizacija kao i tip venske drenaže(6,18).

Prethodna hemoragija se u skoro svim Cox modelima pokazala kao najstabilniji i najpouzdaniji prediktor buduće hemoragije, što odražava strukturnu i hemodinamsku nestabilnost AVM koje krvare(19). Velike AVM, posebno one prečnika većeg od 5 cm, u multivarijantnim analizama imaju oko 3–3,5 puta veći relativni rizik u poređenju sa lezijama manjim od 2,5 cm. Međutim, u univarijantnim analizama veličina često ne pokazuje značajan efekat, što se objašnjava fenomenom da se male AVM češće prezentuju prvom hemoragijom i da upravo zato ulaze u bazu podataka kao rupturirane. Ovo stvara privid da male lezije više krvare, dok je zapravo njihova hemoragična prezentacija rezultat toga što male AVM ređe postaju simptomatske bez krvarenja. Ovaj paradoks jasno razdvaja faktore povezane sa hemoragičnom prezentacijom od pravih faktora rizika za buduću hemoragiju.

Duboka i infratentorijalna lokalizacija takođe su nezavisni prediktorni faktori rupture u većini studija(20). Objašnjenje verovatno leži u angioarhitekturi ovih lezija, uključujući učestalo uključivanje perforantnih arterija, koje su posebno osetljive na visokoprotlačni šant.

Ekskluzivno duboka venska drenaža uvećava pritisni gradijent u nidiusu I na taj način može doprineti povećanom riziku, iako se u nekim analizama njen efekat pojavljuje samo kao posledica povezanosti sa dubokom lokacijom.

Rezultati vazani za starosnu dob i pol bolesnika nisu konzistentni među studijama; dok jedna grupa autora nalazi povećan rizik u mlađoj dobi, druga navodi da su stariji pacijenti ugroženiji, a treća nalazi veći rizik kod dece. Pol uglavnom ne utiče na rizik, iako su izolovane studije navodile povećanu vulnerabilnost jednog od polova. Ove razlike verovatno odražavaju heterogenost uzoraka, razlike u praćenju i metodološke varijacije.

Pored ovih faktora, pojedine studije ukazuju da se veći rizik može javiti kod starijih pacijenata, hispanskog porekla, kao i kod AVM sa radiološkim znacima prethodnog krvarenja (6). Podaci ne ukazuju na povećan rizik rupture tokom trudnoće i puerperijuma, iako rezultati u literaturi nisu u potpunosti ujednačeni.

Rizik rupture je u većini studija najviši tokom prvih 5 godina nakon dijagnoze, potom se smanjuje, ali ostaje prisutan i klinički značajan tokom celog života. Ova dinamika naglašava potrebu individualizovanog pristupa svakom pacijentu.

Zbog izuzetno niske porodične prevalencije, sistematski skrining članova uže porodice nije opravdan.

Kliničke posledice krvarenja iz AVM generalno su manje nepovoljne u poređenju sa drugim oblicima intracerebralnih hemoragija, ali pacijenti sa prethodnom rupturom imaju povećanu dugoročnu smrtnost u poređenju sa zdravim vršnjacima ako se lezija ne leči. Istovremeno, dostupni podaci pokazuju da preventivno lečenje nerupturiranih AVM može biti praćeno povećanim rizikom od moždanog udara i neuroloških deficita tokom kratkog perioda praćenja, dok kod pacijenata sa AVM-udruženom epilepsijom eradikacija lezije ne garantuje dugoročno smanjenje učestalosti napada (5). Sve ovo dodatno komplikuje donošenje terapijskih odluka i zahteva individualizovan pristup.

Razumevanje prirodnog toka bolesti omogućava pažljivo vaganje rizika lečenja, bilo da se radi o mikrohirurgiji, endovaskularnim procedurama ili radiohirurgiji, naspram rizika prirodnog toka bolesti. Pošto je prirodni tok u širokom rasponu moderisan prethodnom rupturom, dubokom lokalizacijom, velikom veličinom i specifičnim angioarhitektonskim karakteristikama, upravo ovi parametri predstavljaju kriterijume na kojima počiva savremena procena terapijske strategije.

Hemoragična prezentacija moždanih arteriovenskih malformacija (AVM) od samih početaka njihovog sistematskog proučavanja prepoznata je kao klinički najteži i prognostički najnepovoljniji oblik ispoljavanja ove vaskularne patologije. U ovim ranim radovima naglašavana je činjenica da hemoragija predstavlja devastirajući događaj, sa trajnim neurološkim posledicama kod značajnog broja preživelih pacijenata, što je dodatno podstaklo interesovanje za identifikaciju faktora povezanih sa sklonošću ka krvarenju.

U ranijim istraživanjima ruptуре cerebralnih arteriovenskih malformacija značajna pažnja bila je posvećena anatomske veličini lezije i njenim morfološkim karakteristikama.

Spetzler je 1992. godine naveo da su AVM manjeg dijametra sklonije krvarenju, što je dovedeno u vezu sa višim pritiskom u hranećim arterijama kod manjih lezija (21). Nasuprot tome, veće AVM karakteriše veći ukupni protok krvi uz niži pritisak u hranećim arterijama, što je, prema autoru, sa jedne strane povezano sa manjom sklonošću ka hemoragiji, dok je sa druge strane dovedeno u vezu sa pojavom fenomena cerebrovaskularne krađe i epileptičkih napada.

Tasić i saradnici su 1995. godine su pokazali da kombinovani tip venske drenaže ima statistički značajan uticaj na hemoragičnu prezentaciju bolesti (8). U istoj studiji, tip arterijskog

dovoda takođe je pokazao statistički značajnu povezanost sa prevalencijom krvarenja ($p < 0,01$), dok je prisustvo više arterijskih dovoda iz različitih vaskularnih slivova pokazivalo trend ka krvarenju. Kao dominantan predisponirajući arterijski faktor za krvarenje iz AVM, autori su identifikovali dovod iz vertebrobazilarnog sliva.

Gross i saradnici, 2013. godine su sproveli sistematsku meta-analizu koja je obuhvatila devet studija prirodnog toka cerebralnih arteriovenskih malformacija, sa ukupno 3923 pacijenta i 18.423 pacijent-godina praćenja (22). Analiza je pokazala da su prethodno krvarenje, duboka lokalizacija AVM, isključivo duboka venska drenaža i prisustvo pridruženih aneurizmi bili statistički značajno povezani sa povećanim rizikom buduće hemoragije. Istovremeno, autori su naveli da mala veličina nidusa, kao i pol i starost pacijenata, nisu pokazali statistički značajnu povezanost sa rizikom hemoragije u okviru ove meta-analize.

Na osnovu dosadašnjih saznanja o značaju anatomske lokalizacije, morfoloških karakteristika nidusa i obrazaca arterijskog i venskog dovoda u hemoragičnoj prezentaciji cerebralnih arteriovenskih malformacija, razvijeni su pokušaji standardizovane procene rizika rupture objedinjavanjem više pojedinačnih parametara. U tom smislu formirani su bodovni sistemi, među kojima se posebno izdvajaju R₂eD AVM skor i VALE skor, zasnovani na kombinaciji odabranih anatomske-angioarhitektonskih karakteristika AVM.

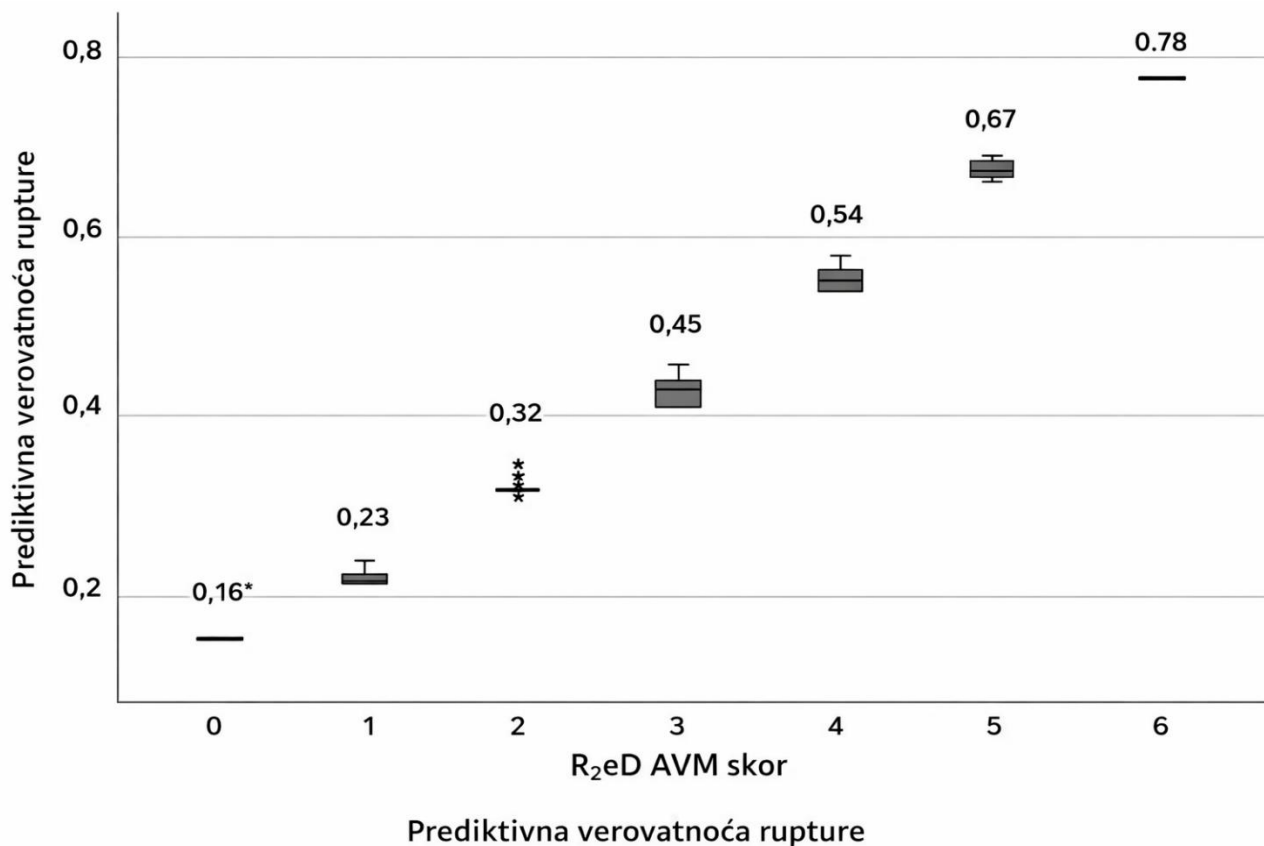
Tabela 1: R₂eD AVM skor

	Karakteristika	Bod
R₂	Rasa	
	Bela rasa	0
	Ostale rase	1
eD	Isključivo duboka lokalizacija	
	Da	1
	Ne	0
A	Veličina AVM	
	Mala	1
	Velika	0
V	Venska drenaža	
	Isključivo duboka	1
	Drugi tipovi drenaže	0
M	Monoarterijsko snabdevanje	
	Jedna hraneća arterija	1
	Više hranećih arterija	0

Feghali i saradnici su 2019. godine razvili prognostički model za procenu verovatnoće hemoragične prezentacije cerebralnih arteriovenskih malformacija - R₂eD AVM skor(23). U studiji je analizirano ukupno 789 pacijenata lečenih u periodu od 1990. do 2017. godine, pri čemu je u finalnu multivarijabilnu analizu uključeno 755 bolesnika sa kompletnim podacima. Faktori koji su pokazali statističku povezanost sa hemoragičnom prezentacijom AVM, su ne bela rasa, manja veličina nidusa, duboka lokalizacija lezije, prisustvo samo jednog arterijskog dovodnog suda, kao i isključivo duboka venska drenaža. Svaki od definisanih faktora rizika dobija vrednost 1 ako je faktor prisutan ili 0 ako faktor nije prisutan čime je konstruisan R₂eD

skor. Autori su prikazali da se predviđena verovatnoća hemoragične prezentacije povećavala postepeno u zavisnosti od ukupnog broja bodova, u rasponu od 16% kod pacijenata sa najnižim skorom, dok je sa svakim povećanjem skora za jedan poen zabeležen približno dodatni porast rizika od oko 10%. Pacijenti sa maksimalnim skorom, kod kojih su prisutni svi faktori rizika, imali su rizik hemoragične prezentacije od 78%. Na primer, pacijent kod koga su prisutni svi identifikovani faktori rizika dobija izračunati rizik od 78%, što znači da bi, u populaciji od 100 pacijenata sa istim karakteristikama, kod približno 78 njih inicijalna prezentacija bila hemoragična.

Grafikon 1: Verovatnoća rupture R₂eD AVM skor



Na sličnom konceptu objedinjavanja angioarhitektonskih karakteristika zasniva se i VALE skor, koji je predstavljen 2023 godine u velikoj multicentričnoj prognostičkoj studiji Chen i saradnika, obuhvativši ukupno 3962 pacijenta sa cerebralnim AVM(24).

U ovom modelu identifikovana su četiri faktora povezana sa rizikom ruptуре: zahvaćenost ventrikularnog sistema, prisutnost venske aneurizme, duboka lokalizacija AVM i isključivo duboka venska drenaža. U VALE modelu svaka anatomsko-angioarhitektonska karakteristika dobija određeni broj bodova u skladu sa jačinom njene povezanosti sa rupturom. Za duboku lokalizacija AVM se dodeljuje 1 bod. Zahvaćenost ventrikularnog sistema dobija 2 boda, isključivo duboka venska drenaža 2 boda. Venska aneurizma je u ovoj studiji identifikovana kao zaštitni faktor za rupturu AVM zbog čega se njenom prisustvu dodeljuje -4 boda.

Ukupan VALE skor, dobijen sabiranjem dodeljenih bodova, mogao je da se kreće u rasponu od -4 do 5 bodova. Pokazano je da se predviđena verovatnoća ruptуре povećava sa

porastom VALE skora, a radi kliničke primenljivosti autori su skor dodatno podelili u tri kategorije rizika: nizak rizik (skor < -2), umeren rizik (skor od -2 do 1) i visok rizik (skor > 1).

Tabela 2. VALE skor

	Karakteristika	Bodovi
V	Zahvaćenost ventrikularnog sistema	2
A	Venska aneurizma	-4
L	Duboka lokalizacija	1
E	Isključivo duboka venska drenaža	2

Razvoj bodovnih sistema kao što su R₂eD i VALE predstavljao je značajan korak ka standardizovanoj proceni rizika rupture cerebralnih arteriovenskih malformacija, kroz objedinjavanje anatomskih i angioarhitektonskih karakteristika.

Međutim, u savremenoj literaturi pojavljuju se istraživanja koja koriste kvantitativne hemodinamske metode, prvenstveno kvantitativna digitalna subtrakciona angiografija (QDSA), sa ciljem direktne procene protoka, zastoja i dinamike punjenja nidusa i venskog odvoda(25,26). U tim studijama pokazano je da su pojedini hemodinamski parametri, kao što su “stasis index” dominantne drenažne vene i “lesion-filling index”, statistički povezani sa hemoragičnom prezentacijom AVM.

Lin i saradnici su u studiji iz 2020 godine definisali indeks staze (stasis index) kao odnos gradijenta dotoka (inflow gradijenta) i apsolutne vrednosti gradijenta drenaže (outflow gradijenta) dominantne drenažne vene (stasis index = inflow gradient / outflow gradient)(25). Autori su naveli da su isključivo duboka venska drenaža i index staze najdominantnije drenažne vene (p = 0,02) bili nezavisni faktori rizika za hemoragiju. Autori su u zaključku eksplicitno naveli da je viši index staze dominantne drenažne vene upozoravajući znak povezan sa rupturom supratentorijalnih AVM.

Na ovaj koncept kvantitativne hemodinamske karakterizacije nadovezuje se studija Li-ja i saradnika iz 2024 godine, u kojoj je uveden indeks punjenja lezije (lesion-filling index) kao novi QDSA parametar koji, prema autorima, može da bude prediktorni faktor za rupturu(26). Indeks punjenja lezije je definisan kao odnos arterijskog dijagnostičkog prozora (arterial diagnostic window) i zapremine AVM (lesion-filling index = arterial diagnostic window / AVM volume). Arterijski dijagnostički prozor predstavlja vremenski interval tokom koga je kontrastno punjenje nidusa AVM jasno vidljivo u arterijskoj fazi angiografije, odnosno period u kome se kontrast dominantno zadržava unutar lezije pre nego što pređe u vensku fazu. U analizi 180 pacijenata, autori su prikazali da su prosečne vrednosti indeksa punjenja lezije (lesion-filling indexa) bile više u rupturiranoj u odnosu na nerupturiranu grupu, kao i da je viši indeks punjenja lezije bio značajno povezan sa rupturom.

U najnovijim istraživanjima predikcije rupture cerebralnih arteriovenskih malformacija sve izraženiju ulogu imaju metode veštačke inteligencije i mašinskog učenja, koje omogućavaju istovremenu analizu velikog broja heterogenih varijabli dobijenih iz slikovnih i kliničkih podataka.

U radu Zhang i saradnika, objavljenom 2024. godine, analizirane su karakteristike cerebralnih arteriovenskih malformacija povezane sa rupturom primenom ansambl-modela (ensemble model) mašinskog učenja (27). Autori su kombinovali angioarhitektonske i hemodinamske parametre dobijene iz rutinski dostupnih slikovnih metoda i pokazali da integrisani modeli, koji istovremeno uključuju veći broj kvantitativnih karakteristika, postižu

bolju diskriminatornu sposobnost u predikciji rupture u poređenju sa pojedinačnim parametrima.

Ovi radovi ukazuju na trend ka sveobuhvatnijoj kvantitativnoj analizi AVM, koja nadograđuje postojeće anatomske-angioarhitektonske modele i postavlja osnovu za dalja istraživanja u oblasti stratifikacije rizika rupture.

1.2. PATOBIOLOGIJA

Hipoteze o poreklu i nastanku AVM

Sa razvojem dijagnostičkih metoda i sve uspešnijim prepoznavanjem AVM mozga, raste i interesovanje za razumevanje mehanizama njihovog nastanka, utemeljenih na poznatim embriološkim fazama razvoja moždane vaskularne mreže.

Evans je još 1911. godine opisao da se primarni vaskularni sistem embriona u početku javlja kao homogeno raspoređen kapilarni pleksus. U toj fazi ne postoji jasna podela na arterije i vene. Ovaj rani kapilarni splet predstavlja osnovnu morfološku matricu vaskularnog sistema. Tokom daljeg razvoja on prolazi kroz proces remodelovanja. Hemodinamske sile i molekularni signali usmeravaju diferencijaciju pleksusa u stabilne arterijske i venske sudove.

Na toj embriološkoj osnovi, Dandy je 1928. godine pretpostavio da se arteriovenske malformacije mogu smatrati zaostatkom primordijalnog pleksusa između već formiranih arterija i vena. Smatrao je da njihova perzistencija zavisi od genetskih faktora i lokalnih hemodinamskih uslova, koji sprečavaju normalnu regresiju embrionalnih veza (28).

Sličnu teoriju izneo je Pfeifer, 1928. godine, koji je smatrao da AVM nastaju zbog perzistencije više arteriovenskih fistula koje se fiziološki javljaju tokom embrionalnog razvoja. Ovakav stav su kasnije podržali Campbell 1938. godine i Scharrer 1940. godine. Oni su naglasili da AVM predstavljaju nastavak normalnih, ali nedovršenih razvojnih procesa.

Bergstrand je 1936. godine istakao da su AVM anomalije sa direktnim arteriovenskim komunikacijama. Ovu ideju su dodatno razvili Olivecrona i Ladenheim, koji su 1957. godine predložili da je kapilarna ageneza osnovni patogenetski mehanizam u nastanku cerebralnih AVM.

Hamby je 1958. godine ukazao na značaj gubitka vaskularnog otpora u regiji lezije. Prema njegovom shvatanju, odsustvo kapilarne mreže dovodi do stvaranja niskorezistentnog arteriovenskog šanta, sa značajnim hemodinamskim posledicama.

Nepostojanje kapilarne mreže su istakli i Kaplan i saradnici (1961. godine), kao i Houdart i Le Besnerais 1963. godine, i dodatno ukazali na postojanje primitivnih arteriovenskih komunikacija, čime su potvrdili razvojnu prirodu ovih malformacija.

Važan korak ka savremenijem razumevanju vaskularnih malformacija načinio je McCormick 1966. godine, uvodeći klasifikaciju zasnovanu na sastavu zida malformacije, prisustvu i karakteristikama moždanog tkiva u njenoj okolini. Prema ovoj klasifikaciji, arteriovenske malformacije sadrže gliozno tkivo, dok se kod venskih malformacija nalazi očuvan, normalan parenhim, a kod kavernoznih malformacija moždani parenhim u potpunosti izostaje. Prisustvo glioze oko AVM tumači se kao posledica hronične pulsacije, ishemije, mikrokrvarenja ili pak kao izraz primarne razvojne greške (29).

Mingrino je 1978. godine dodatno precizirao definiciju AVM, opisujući ih kao abnormalne arteriovenske komunikacije bez interkapilarne mreže, te je u okviru tog koncepta razlikovao dve osnovne forme: arteriovensku fistulu, koja podrazumeva direktnu komunikaciju arterije i vene i često je duralne lokalizacije, i arteriovenski angiomi, koji se sastoje od složenog konvoluta arterijskih i venskih sudova (30).

Etiopatogeneza arteriovenskih malformacija se bavio Vidyasagar koji je tokom 1978. i 1979. godine pretpostavio da AVM nastaju u specifičnoj fazi embrionalnog razvoja. Smatrao je da do toga dolazi kada embrionalna vena prelazi arteriju pod pravim uglom. Ovaj proces se dešava u periodu kada embrion dostiže dužinu od 20 do 80 mm. Ovu hipotezu potkrepio je histološkim dokazima.

Yaşargil (1987) postavlja hipotezu da je regionalno oboljenje kapilara uzrok nastanka arteriovenskih malformacija i definiše bolest kao proliferativnu kapilaropatiju nepoznatog porekla(31). Prema njegovom tumačenju, abnormalni razvoj primitivnih vaskularnih pleksusa u kapilarnom području dovodi do promena i na arterijskom i na venskom delu krvnih sudova, pa od obima i mesta ovih promena zavisi da li će AVM biti jednostavnije ili složenije građe

Mullan i saradnici (1996) iznose svoji teoriju o poreklu venskih angioma(32). Po njihovoj teoriji, embrionalni korteks je vaskularizovan iz primitivne pijalne mreže koja svojim pseudopodijama pravi "kanale" krećući se put ependima. Greška nastaje kod venske penetracije blizu ependima - kada dolazi do disproporcije između velike drenažne površine ka površini korteksa i znatno slabije prema ependimu. Ukoliko dođe do tromboze površnih vena, tada se kompletna drenaža usmerava put ependimalnog kompleksa, koji nije u stanju da primi povećanu količinu krvi pa dolazi do formiranja novih krvnih sudova i stvaranja tipičnog zvezdastog venskog spleta. AVM po ovoj teoriji nastaju ukoliko hipotetički dođe do tromboze površne vene i pijalne vaskularne mreže u jednom delu mozga, što dovodi do formiranja zvezdolikog klupčeta venskih i arterijskih kolaterala, primitivnih krvnih sudova, koji se razvijaju isključivo u zahvaćenom segmentu, dok je okolni mozak pošteđen. S obzirom da su teško dostupni eksperimentalnoj proverbi, predloženi mehanizmi su još uvek na nivou hipoteza.

Takođe, Mullan predlaže teoriju o neonatalnom nastanku AVM, ukazujući da se rast AVM može uočiti nakon prekida glavnih dovodnih arterija. On ističe da AVM mogu nastati nakon formiranja tentorijalnih sinusa, što se poklapa sa neonatalnim razvojem. Histološki nalaz već formiranih krvnih sudova u AVM takođe podržava ovu teoriju.

Sumnju na teorije o embrionalnom poreklu AVM postavljaju Nussbaum i Heros (1998) kada opisuju slučaj de novo nastale cerebralne arteriovenske malformacije, čime ponovo ističu značaj mehanizma venske hipertenzije u njenoj patogenezi (33). Autori pretpostavljaju da hronično povišen pritisak u venskom segmentu vaskularne lezije može predstavljati inicijalni faktor u razvoju AVM, te na taj način ukazuju na mogućnost postojanja stečenih angioma.

Meng i Okeda (2001) razmatraju potencijalne mehanizme progresije arteriovenskih malformacija kod odraslih osoba (34). Oni sugerišu da se rast AVM može odvijati kroz: 1. Povećanje broja i dimenzija arteriovenskih šantova; 2. Progresiju već postojeće vaskularne dilatacije; 3. Sekundarne patološke procese unutar angioma, kao što su tromboza, hemoragija i edem. Na osnovu ovih zapažanja, autori predlažu hipotezu prema kojoj rast AVM obuhvata više sukcesivnih stadijuma. U prenatalnom periodu formirani arteriovenski šantovi postepeno izazivaju izrazito povećanje arterijskog dotoka krvi, ne samo kroz šantne kanale, već i kroz arterije okolnog moždanog tkiva. Ovakav hemodinamski poremećaj dovodi do postepenog širenja lumena i elongacije postojećih šantova, kapilara i drenažnih vena (prvi stadijum), što zatim rezultira izraženom fibroznom zadebljanošću njihovog zida (drugi stadijum). Konačno, takve promene pogoduju sekundarnoj formaciji intraparenhimskih šantova nastalih iz patološki dilatiranih kapilara (treći stadijum). Kasno kliničko ispoljavanje kongenitalnih AVM u odraslom dobu autori povezuju sa postupnim povećanjem protoka krvi kroz šantove tokom rasta i sazrevanja mozga.

Koizumi i Shiraishi (2002), dodatno potvrđuju ulogu angiogenetskih mehanizama u nastanku i progresiji AVM, demonstrirajući imunohistohemijski značaj sistema vaskularnih endotelnih faktora rasta (VEGF-VEGF-R) (35).

U ranijim analizama, a posebno nakon rada Hashimoto i saradnika (2003), bilo je jasno da su arteriovenske malformacije mozga daleko od statičnih, jednokratno formiranih anomalija (36). Njihov vaskularni zid pokazuje znake aktivnog remodelovanja: degradaciju matriksa posredovanu matrix metaloproteinazom 9 (MMP-9), istovremenu reaktivnu fibroznu proliferaciju i infiltraciju inflamatornih ćelija. Ovakva slika nije mogla biti objašnjena isključivo urođenim poremećajem razvoja vaskularnih struktura, već je ukazivala da u tkivu AVM postoji trajno prisustvo signalnih mehanizama koji održavaju i podstiču vaskularnu reorganizaciju.

Kasnije studije, poput one Anbarasen i saradnika (2019), doprinele su shvatanju da ovaj proces nije prolazan, niti isključivo zavisen od hemodinamike, jer su proteini povezani sa vaskularnom nestabilnošću (MMP-2, MMP-9, osteopontin) ostajali izraženi i nakon hirurške intervencije (37). AVM je tako postao definisan kao lezija koja ne samo da traje, već se aktivno održava i razvija.

Tek sa otkrićem Nikolaeva i saradnika (2019), ovaj fenomen dobija svoj inicijalni uzrok (38). U endotelijalnim ćelijama AVM identifikovane su somatske aktivirajuće mutacije u genu KRAS (najčešće varijante p.G 12V i p.G 12D), koje abnormlano pokreću MAPK/ERK signalni put. Ovaj nalaz predstavlja ključnu kariku: ista signalna osovina koja reguliše normalnu angiogenezu, u AVM postaje trajno aktivirana zbog somatske mutacije, a ne zbog razvojne greške tokom embrionalnog vaskularnog formiranja. Ovakva aktivacija rezultuje prekomernom ekspresijom VEGF-a, pojačanom proliferacijom endotela i indukcijom proteina koji učestvuju u remodelovanju matriksa, uključujući MMP-e. Na molekularnom nivou dobija se logična veza: degradacija i reorganizacija ekstracelularnog matriksa (ECM), koje su Hashimoto i saradnici histološki dokumentovali (36), predstavljaju direktnu posledicu genetski pokrenute, a ne samo hemodinamski izazvane proliferacije. Somatska mutacija postaje početna tačka, MAPK aktivacija mehanizam, a ECM remodelovanje i inflamatorni odgovor — tkivni izraz tog mehanizma. AVM je time definisan kao progresivna, stečena vaskularna lezija, koja se održava i menja kroz interakciju somatske genetičke aktivacije i hronično stimulisanog molekularnog remodelovanja.

Ovo otkriće otvorilo je novo polje istraživanja molekularnih mehanizama AVM, podstičući niz eksperimentalnih studija usmerenih na funkcionalnu ulogu KRAS mutacija.

Među njima, posebno se ističe rad Saita i saradnika objavljeno 2024 godine koji su na mišjim modelima eksperimentalno dokazali da ekspresija mutiranog *KRAS* u cerebralnim endotelijalnim ćelijama dovodi do nastanka AVM lezija koje morfološki i histološki odgovaraju ljudskim AVM (39). Štaviše, oni su pokazali da se farmakološkom inhibicijom MAPK-ERK puta, primenom selektivnog MEK inhibitora – trametiniba, može postići regresija već formiranih AVM lezija, čime je po prvi put eksperimentalno potvrđena potencijalna reverzibilnost bolesti putem ciljanog molekularnog pristupa.

Patogeneza

Poremećaji u formiranju i održavanju cerebrovaskularne mreže predstavljaju neophodan uslov za nastanak arteriovenskih malformacija. Vaskulogeneza i angiogeneza udruženim delovanjem omogućavaju stvaranje krvnih sudova, dok su njihovo sazrevanje i remodelacija kontinuirano pod uticajem parakrinih signala (lokalnih signalnih mehanizama kojima ćelije putem oslobađanja bioaktivnih molekula utiču na funkciju i ponašanje susednih ćelija, omogućavajući preciznu regulaciju procesa kao što su angiogeneza, sazrevanje i remodelacija krvnih sudova), zatim faktora rasta i ćelijsko-ćelijskih adhezivnih molekula prisutnih u ekstracelularnom matriksu.

Vaskulogeneza se odnosi na stvaranje primitivnih krvnih sudova, uključujući primitivno srce i vaskularne pleksuse, unutar embriona, kao i u ekstraembrionalnim membranama, poput žumančane kese. U ovom procesu, hematopoetske i endotelne ćelije nastaju iz hemangioblasta, stem-ćelija mezodermalnog porekla, koje proliferacijom i međusobnom povezanošću stvaraju krvna ostrvca. Endotelne ćelije se zatim spajaju, formirajući ekstraembrionalnu vaskularnu mrežu koja se progresivno širi ka embrionu. Ubrzo nakon uspostavljanja cirkulacije, na endotelne cevi se regrutuju glatke mišićne ćelije i periciti, čime se formiraju zreliji i strukturno stabilniji krvni sudovi.

Angiogeneza podrazumeva remodelaciju i dalje širenje već formiranih primarnih vaskularnih pleksusa nastalih tokom vaskulogeneze. Za razliku od vaskulogeneze, ovaj proces se ne odvija isključivo u embrionalnoj fazi, već i u postnatalnom i adultnom periodu. Angiogeneza započinje aktivacijom endotelne ćelije koje odgovaraju na proangiogene stimulanse, dok rast i remodelacija krvnih sudova zavise od procesa grananja, koji su delimično određeni intravaskularnim protokom i lokalnim hemodinamskim uslovima.

Regulacija vaskulogeneze i angiogeneze zasniva se na balansu između stimulativnih i inhibitornih parakrinih signala, koji deluju na endotelne ćelije i druge komponente vaskularnog zida putem svojih liganada (faktori rasta i elementi ekstracelularnog matriksa), specifičnih receptora (za faktore rasta i receptore ćelijskog matriksa) i odgovarajućih signalnih kaskada aktiviranih njihovom interakcijom. Ligandi omogućavaju da endotelne ćelije urastaju iz postojećih krvnih sudova u tkivo koje proizvodi angiogene faktore, kao što je na pr. vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF) (40).

Poremećaj u embriogenezi i homeostatskom održavanju cerebrovaskularne arhitekture predstavlja osnovni patogenetski uslov nastanka AVM. Iako je uloga pojedinih signalnih mehanizama u patogenezi cerebralnih AVM sve jasnije definisana, veliki broj molekularnih i genetičkih determinanti još uvek nije potpuno razjašnjen i predstavlja predmet aktuelnih istraživanja.

Podela arteriovenskih malformacija

Cerebralne arteriovenske malformacije (AVM) mogu se podeliti na sporadične i sindromske forme na osnovu etioloških i genetskih karakteristika. Iako ove malformacije dele sličnu histološku arhitekturu, njihova molekularna osnova, klinička prezentacija i učestalost značajno variraju u zavisnosti od tipa. Ova klasifikacija ima važnu ulogu u proceni prognoze, genetskom savetovanju i odabiru optimalnog terapijskog pristupa.

Sporadične cerebralne AVM

Sporadične AVM predstavljaju najveći procenat svih slučajeva i nastaju bez porodične predispozicije ili povezanosti sa genetskim sindromima. Prevalencija u opštoj populaciji procenjuje se između 0,04% i 0,52%, a godišnja incidencija iznosi oko 1 na 100.000 stanovnika, zbog čega se ubrajaju u relativno retke bolesti i učestvuju sa približno 2% u etiologiji svih hemoragijskih moždanih udara. Klinički se najčešće otkrivaju slučajno, tokom dijagnostike drugih stanja, ali mogu da se manifestuju intrakranijalnim krvarenjem, epileptičkim napadima ili fokalnim neurološkim deficitom.

Nekada se smatralo da su sporadične AVM isključivo kongenitalne lezije, međutim savremena istraživanja pokazala su da se mnoge formiraju postnatalno, kao posledica somatskih aktivirajućih mutacija koje zahvataju samo endotelne ćelije u okviru nidusa, bez prisustva mutacija u germinativnoj liniji. Najčešće identifikovane mutacije uključuju KRAS, BRAF i MAP2K1, a ulogu u patogenezi imaju i HOX geni, posebno HOXD3 i HOXB3, koji u fiziološkim uslovima kontrolišu embrionalnu angiogenezu (41–43).

Sindromske cerebralne AVM

Sindromske forme čine približno 2% svih AVM i karakterišu se prisustvom multiple vaskularne malformacije u okviru naslednih ili razvojnih poremećaja. Ove AVM su genetski definisane, često zahvataju više organskih sistema i mogu imati kompleksniju kliničku prezentaciju.

Hereditarna hemoragijska teleangiektazija (HHT)

HHT (Osler-Weber-Rendu sindrom) predstavlja autozomno-dominantni poremećaj povezan sa pojavom brojnih AVM u različitim organima, uključujući mozak, pluća, jetru i gastrointestinalni trakt. Najčešće mutacije uključuju ENG (endoglin) – HHT tip 1, ACVRL1 (ALK1) – HHT tip 2, kao i ređi oblik povezan sa SMAD4, koji se može javiti udruženo sa juvenilnom polipozom. Ovi geni kodiraju ključne komponente TGF- β /BMP signalizacije, koja reguliše stabilizaciju krvnih sudova. Njihova disfunkcija dovodi do nedovoljne regrutacije pericita, nestabilne i nezrele endotelne mreže i stvaranja fragilnih vaskularnih struktura sklonih rupturama. Cerebralne AVM su učestalije i klinički agresivnije u HHT1 nego u HHT2 (41,44,45)

Cerebrofacijalni arteriovenski metamerični sindromi (CAMS)

CAMS su retki neurovaskularni entiteti koji se odlikuju istovremenom pojavom AVM u mozgu i licu, prateći embriološke metamerične obrasce. Postoji nekoliko podtipova: CAMS 1 zahvata hipotalamus i centralnu regiju lica, CAMS 2 mezencefalom i maksilarni region, dok CAMS 3 obuhvata okcipitalni region i mandibulu. Ovi sindromi mogu biti udruženi sa fakomatozama, neurokutanim anomalijama i ranim neurološkim deficitima.

Molekularno-genetski mehanizmi nastanka sporadičnih AVM

Arteriovenske malformacije (AVM) mozga su tradicionalno smatrane isključivo kongenitalnim poremećajima vaskularnog razvoja. Međutim, savremena molekularna istraživanja pokazuju da se značajan broj ovih lezija zapravo formira postnatalno, usled stečenih somatskih mutacija i genetskih poremećaja koji su ograničeni na endotelne ćelije nidusa. Ove promene se ne nalaze u germinativnoj liniji, što isključuje naslednu osnovu i ukazuje na somatski mozaicizam.

a) Somatske aktivirajuće mutacije

Najznačajnije su somatske mutacije u genima KRAS, BRAF i MAP2K1 (MEK1), koje dovode do konstitutivne aktivacije MAPK/ERK signalnog puta. Ova aktivacija rezultira:

- povećanom proliferacijom endotelnih ćelija,
- aberantnom i neorganizovanom angiogenezom
- formiranjem direktnih arteriovenskih šantova bez posredne kapilarne mreže.

Važno je napomenuti da su ove mutacije prisutne isključivo u nidusu AVM, dok ih nema u okolnom zdravom tkivu, što dodatno potvrđuje njihov somatski i lokalizovani karakter.

b) Deregulacija HOX gena

Pored somatskih mutacija onkogeno, važnu ulogu ima i disregulacija homeobox (HOX) gena, naročito HOXD3 i HOXB3. Ovi geni, ključni u ranom embrionalnom razvoju vaskularne arhitekture, u AVM pokazuju nepravilnu ekspresiju, što može izazvati:

Povećanu produkciju proangiogenih faktora

- poremećaj migracije i sazrevanja endotelnih ćelija
- stvaranje displastične i nestabilne vaskularne mreže.

Disregulacija HOX gena dodatno potvrđuje mogućnost postnatalnog porekla AVM, jer njihova aberantna ekspresija nije vremenski usklađena sa normalnim obrascima vaskulogeneze, što dovodi do stvaranja patološke vaskularne strukture karakteristične za AVM.

Ključnu ulogu u razvoju i progresiji AVM ima humoralna komponenta angiogeneze, koju čini složena interakcija faktora rasta, citokina, matriksnih enzima i njihovih signalnih puteva. Među njima se naročito izdvajaju vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF), angiopoetini sa pripadajućim Tie receptorima, endotelin-1 (ET-1), kao i matriksne metaloproteinaze (MMP). Neravnoteža u njihovoj ekspresiji i aktivnosti značajno utiče na formiranje patološke vaskularne arhitekture nidusa, kao i na održavanje njegove strukturne i funkcionalne nestabilnosti(46).

VEGF/VEGFR signalni sistem

Vaskularni endotelni faktori rasta (VEGF) predstavljaju porodicu strukturno i funkcionalno kompleksnih proteinskih molekula koji ostvaruju svoje biološke efekte vezivanjem za specifične receptore iz grupe tirozin-kinaza, locirane na membrani endotelnih ćelija. Identifikovane su izoforme VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D i VEGF-E, kao i tri glavna receptora: VEGFR-1, VEGFR-2 i VEGFR-3.

VEGF/VEGFR sistem ima centralnu ulogu u embrionalnoj vaskulogenezi, ali i u patološkim stanjima kao što su ishemija i trauma, gde učestvuje u regulaciji proliferacije, migracije i adhezije endotelnih ćelija. Njegova aktivacija je dokumentovana i u brojnim drugim patološkim procesima, uključujući tumore, dijabetičnu retinopatiju i reumatoidni artritis(47). Kod cerebralnih AVM, pokazano je da su receptori VEGFR-1 i VEGFR-3 pojačano ekspimirani u endotelijumu vaskularnih struktura nidusa. Takođe, kod rekurentnih AVM u pedijatrijskoj populaciji utvrđena je visoka ekspresija VEGF u nidusu i perinidalnom tkivu, što ukazuje na izražen angiogeni potencijal VEGF/VEGFR signalizacije u ovom uzrastu.(46)

Prema hipotezi Koizumija i saradnika arteriovenska malformacija, usled direktnog arteriovenskog šantovanja, dovodi do razvoja ishemijskog stresa u okolnom moždanom parenhimu(35). Nastala ishemija povezana je sa pojačanom ekspresijom receptora za vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF-R), ne samo u endotelnim i glatkomišićnim ćelijama krvnih sudova, već i u astroglialnim ćelijama susednog moždanog tkiva. Vezivanje VEGF-a za njegove receptore rezultuje aktivacijom angiogenih procesa, što je udruženo sa progresivnim uvećanjem nidusa arteriovenske malformacije.

Vaskularne glatke mišićne ćelije

Vaskularne glatke mišićne ćelije (VSMC) predstavljaju važnu komponentu vaskularne strukture, sa ulogom u regulaciji vaskularnog tonusa i remodelovanju krvnih sudova tokom angiogeneze. Ekspresija VSMC markera, uključujući smutelin, alfa-glatkomišićni aktin (α -SMA) i teške lance miozina (SM1 i SM2), potvrđena je kako u normalnoj vaskulaturi, tako i u vaskularnim strukturama AVM (48).

Angiopoetin–Tie signalni sistem

Angiopoetin–Tie sistem, koji obuhvata angiopoetine 1 i 2 i njihove receptore Tie-1 i Tie-2, ima značajnu ulogu u kasnijim fazama vaskularnog razvoja. Ovaj sistem funkcionalno dopunjuje VEGF/VEGFR signalizaciju i učestvuje u regulaciji interakcija između endotelnih ćelija, sazrevanju i stabilnosti krvnih sudova. Aktivacijom Tie receptora utiče se na procese grananja, integriteta i remodelacije vaskularne mreže. Eksperimentalni modeli ukazuju da nedostatak Tie-1 dovodi do gubitka integriteta endotela i pojave mikrokrvarenja, dok odsustvo Tie-2 rezultira formiranjem displastične vaskularne mreže(34).

Endotelin-1 i proliferativni markeri

Endotelin-1 (ET-1) je potentni peptidni vazokonstriktor sintetisan u endotelijalnim ćelijama, sa receptorima prisutnim u endotelu, glatkim mišićnim ćelijama, pericitima i fibroblastima. Ima značajnu ulogu u regulaciji vaskularnog tonusa i posttraumatskom vaskularnom remodelovanju. Kod AVM lezija je pokazano da endotel ne uspeva da izrazi ET-1 usled represije gena za preproendotelin-1, što dovodi do gubitka vazokonstriktivnog mehanizma normalizacije protoka i progresivnog povećanja hemodinamskog stresa (33).

Indeks Ki-67, marker proliferativne aktivnosti, značajno je povišen u endotelijumu AVM nidusa, što ukazuje na izraženu ćelijsku proliferaciju i angiogenu aktivnost. Nasuprot tome, nalazi u vezi sa ekspresijom CD31 su neujednačeni i njegova uloga u patogenezi AVM ostaje nedovoljno razjašnjena (49)

Matriksne metaloproteinaze

Matriksne metaloproteinaze, naročito MMP-2 i MMP-9, predstavljaju ključne enzime u remodelaciji ekstracelularnog matriksa i regulaciji angiogeneze. Njihova aktivnost omogućava razgradnju kolagena tipa IV i V, fibronektina i elastina, čime se olakšavaju migracija ćelija i rast krvnih sudova. U AVM nidusu zabeležena je visoka ekspresija MMP-9, posebno u endotelijalnim i perivaskularnim ćelijama. Povećana aktivnost MMP-9 povezuje se sa destabilizacijom vaskularne strukture i povećanim rizikom od rupture. Istovremeno je registrovana i promenjena ekspresija prirodnih inhibitora MMP (TIMP), čime se dodatno narušava ravnoteža između degradacije i reparacije matriksa.

Integrativni patogenetski model

Na osnovu navedenih nalaza, Hashimoto i Young predložili su pojednostavljen patogenetski model AVM. Prema ovom modelu, arteriovensko šantovanje dovodi do lokalizovanog ishemijskog stresa u okolnom moždanom parenhimu i razvoja venske hipertenzije, što stimuliše ekspresiju HIF-1, ključnog regulatora ćelijskog odgovora na hipoksiju. Aktivacija HIF-1 indukuje sintezu VEGF-a, čiji izvor mogu biti leukociti, makrofagi, kao i matriksne rezerve oslobođene delovanjem MMP-9. VEGF zatim inicira patološku angiogenezu i sekreciju interleukina-6 (IL-6), koji dodatno pojačava zapaljensku infiltraciju, aktivaciju MMP sistema i proliferaciju endotelnih ćelija. U prisustvu genetske predispozicije, kao što su poremećaji TGF- β signalizacije ili disfunkcija angiopoetin/Tie-2 puta, ovi procesi postaju trajni i disorganizovani. Formirani arteriovenski šant dovodi do povećanog protoka, aktivacije mehanosenzitivnih puteva, sinteze azot-monoksida (NO) i dodatne amplifikacije VEGF-zavisne signalizacije i MMP aktivnosti.

Hronično povišena aktivnost MMP na kraju dovodi do destabilizacije vaskularnog zida i povećanog rizika od rupture, što potvrđuju i eksperimentalni modeli intracerebralnog krvarenja nakon aplikacije MMP.

1.3. STRUKTURA AVM, MORFOLOŠKE I HEMODINAMSKE KARAKTERISTIKE

Prvi detaljniji opis makroskopske strukture nidusa dali su Cushing i Bailey još 1928. godine, kada su ga uporedili sa „klupkom“ krvnih sudova, naglašavajući njegovu karakterističnu morfologiju (1).

Kasnije, 1971. godine, Doppman je uveo termin „nidus“ u savremenu terminologiju, koristeći ga u kontekstu spinalnih arteriovenskih malformacija prilikom prikaza novih tehnika selektivne spinalne angiografije (50). Ovim radom termin „nidus“ postao je standardni naziv za abnormalnu mikrovaskularnu mrežu koja čini srž arteriovenske malformacije.

Yasargil 1988. godine definiše vaskularne malformacije kao „lokalizovane, multiple ili difuzne kolekcije metamorfoziranih sudova, abnormalnih u brojnosti, strukturi i funkciji“ (51). U njegovoj klasifikaciji, AVM se sastoje od: nidusa, abnormalnih arterija, vena i kavernoznih kanala. Klasična AVM arhitektura podrazumeva jednu ili više dovodnih arterija, klupčasto vaskularno jezgro – nidus, i drenažni sistem koji čine glavna vena i njene kolektorne grane.

Sa savremenog stanovišta, arteriovenske malformacije mozga se sastoje od pet glavnih komponenti: 1. dovodna arterija; 2. nidus; 3. kompartmani; 4. drenažne vene i prateći sinusi, 5. okolni mozak, koji može i ne mora pokazivati promene u smislu glioze.

Histološki, nidus najčešće grade krvni sudovi grade slične venama, sa istanjenim, hijalinizovanim zidom. Zidovi pokazuju karakteristike „arterijalizovanih vena“, jer su tunica intima i tunica media istanjene, bez elastičnog sloja, a u njima se mogu naći depoziti kalcijuma ili amiloidnih masa. Unutar nidusa često se nalazi gliozno moždano tkivo, koje može sadržati depozite hemosiderina kao posledicu prethodnih mikroskopskih hemoragija. Kada su prisutni multipli nidusi, mogu biti međusobno spojeni ili razdvojeni moždanim parenhimom, čime se formiraju tzv. kompartmani, koji nisu anatomske strukture, već hemodinamske jedinice (51). Hemodinamska priroda kompartmana potvrđena je intraoperativno: klipsovanje dovodnih arterija jednog kompartmana sa niskim pritiskom ne menja izgled i boju malformacije, dok zatvaranje dotoka dominantnog kompartmana može izazvati potpuni ili delimični kolaps AVM, uz naglu promenu boje. Ovakva opažanja postala su jasna tek razvojem superselektivne angiografije u kombinaciji s privremenom balon okluzijom pojedinačnih dovoda. Nidus može biti monokompartmanski ili multikompartmanski, u zavisnosti od broja i dominantnosti arterijskih dovodnih grana. Prema Yasargilu (1985), klasičan „piramidalno-klinasti“ oblik javlja se u samo oko 40% slučajeva, dok mnogi AVM (bilo mali ili gigantski) imaju amorfan, iregularan, ameboidni oblik (52).

Dovodne arterije arteriovenskih malformacija lako se identifikuju angiografskim ispitivanjem, naročito primenom intraoperativne stereoskopske angiografije. One su anatomske i funkcionalno abnormalne i, u odnosu na nidus AVM, mogu se podeliti u tri osnovne grupe:

1. terminalne arterije, koje se završavaju unutar malformacije;
2. tranzitne arterije, koje prolaze kroz nidus i daju grane za njegovo snabdevanje;
3. tranzijentne arterije, koje prolaze kroz nidus, ali ne učestvuju direktno u njegovoj irigaciji.

Venski drenažni putevi mogu značajno varirati i kod AVM iste veličine i lokalizacije. Razlike se manifestuju u dijimetru, tortuozitetu i varijacijama laminarnog i turbulentnog protoka, pri čemu povišen lateralni pritisak dovodi do elongacije i krivudavih proširenja vena, dok smanjenje pritiska može akutno smanjiti tortuozitet. Formiranje variksa može biti

udruženo sa AVM, naročito u slučajevima sa oskudnom venskom drenažom. Iako patofiziologija ovih venskih promena nije u potpunosti razjašnjena, smatra se da predstavljaju sekundarne angiormorfološke adaptacije izazvane visokim protokom u distalnom delu arteriovenskog šanta unutar nidusa. Obrazac venske drenaže se takođe definiše angiogramom. Smatra se površnim (superficialnim) ukoliko celokupna drenaža AVM ide preko kortikalnih vena. Dubok je ukoliko se AVM drenira putem jedne ili više dubokih vena (v.cerebri interna, v.basalis – Rosenthal). U zadnjoj jami, površnim venama se smatraju samo cerebelarne hemisferične vene koje se dreniraju direktno u sinus rectus ili sinus transversalis.

Udruženost AVM i intrakranijalne aneurizme

S obzirom na složenu arhitekturu AVM - koju čine nidus, abnormalne arterije i drenažne vene sa specifičnim hemodinamskim svojstvima - nije iznenađujuće da se u njihovom okruženju formiraju različite sekundarne vaskularne anomalije. Visok protok kroz niskootporne šantove, promenjena vaskularna reaktivnost, kao i adaptivne promene u zidu krvnih sudova stvaraju uslove za dodatna patološka remodelovanja. Jedna od najvažnijih manifestacija ove hronične hemodinamske nestabilnosti jeste razvoj aneurizmi povezanih sa AVM, koje direktno utiču na tok bolesti i rizik od ruptуре. Upravo zbog toga, razumevanje njihove klasifikacije i patofiziologije predstavlja ključni deo procene i lečenja pacijenata sa cerebralnim AVM.

Prvi opis udruženog prisustva intrakranijalne aneurizme i arteriovenske malformacije (AVM) dao je Laves još 1925. godine, čime je otvoreno pitanje međusobnog odnosa ovih dveju vaskularnih lezija. Tokom narednih decenija, ova kombinacija postala je predmet sistematskih analiza, naročito u okviru kliničkih i angiografskih studija AVM.

U svom preglednom radu o supratentorijalnim AVM mozga, Mingrino (1978) navodi da je učestalost udruženih intrakranijalnih aneurizmi u populaciji pacijenata sa AVM značajna i varijabilna. Pozivajući se na rezultate Perret-a (1966), autor ističe da je ova kombinacija registrovana u 8,2% slučajeva, dok je Cronquist (1966) prijavio sličnu učestalost od oko 9%. Ovi podaci ukazuju da prisustvo aneurizmi kod AVM nije izuzetak, već relativno česta pojava u kliničkoj praksi.

Analizom šireg spektra dostupne literature, Okamoto (1984) i saradnici ukazuju na izuzetno širok raspon prijavljene incidence udruženog javljanja AVM i intrakranijalnih aneurizmi, koji se kreće između 2,7% i čak 16,7%. Ovakva heterogenost rezultata objašnjava se razlikama u dijagnostičkim kriterijumima, primenjenim angiografskim tehnikama, kao i uključivanjem ili isključivanjem malih aneurizmi u analizu.

Posebno značajan doprinos razumevanju ove problematike dao je Yasargil, koji je u svojoj velikoj seriji iz 1987. godine, obuhvativši oko 500 pacijenata sa AVM, zabeležio učestalost udruženih aneurizmi od 2,8%(31). Međutim, autor naglašava da bi stvarna prevalenca bila znatno viša — do 10,8% — ukoliko bi se u razmatranje uključile i aneurizme prečnika manjeg od 3 mm, koje su često ispod praga detekcije standardnih dijagnostičkih protokola tog vremena. Na osnovu anatomskog odnosa aneurizmi prema AVM, Yasargil je 1988. godine predložio i danas široko prihvaćenu podelu na

1. aneurizme lokalizovane na dovodnim arterijama u neposrednoj blizini nidusa,
2. aneurizme na dovodnim arterijama ali periferno u odnosu na AVM,
3. aneurizme na udaljenim arterijama bez direktne anatomske veze sa angiomom.

Sa aspekta kliničke prezentacije i izvora krvarenja, Nehls i Carter (1985) ukazuju da je kod pacijenata sa istovremenim prisustvom AVM i aneurizme najčešći izvor hemoragije sama AVM. Izuzetak predstavljaju cerebelarne lokalizacije, kod kojih je ruptura aneurizme češći uzrok

krvarenja. Autori dodatno zaključuju da je udruženost AVM sa intrakranijalnim tumorima u većini slučajeva koincidentalna i da ne postoji jasna patogenetska veza između ovih lezija.

Posebnu pažnju zaslužuje pojava takozvanih „lažnih aneurizmi“, na koje ukazuju Khayata i saradnici (1993). Ove strukture nastaju sekundarno, nakon ruptуре AVM, unutar hematomske kolekcije, gde se formira šupljina nalik aneurizmatskoj kesici koja se puni krvlju. Iako mogu biti delimično obložene endotelijumom, lažne aneurizme nikada ne poseduju kompletnu strukturu zida krvnog suda, naročito ne razvijene slojeve tunica elastica i tunica muscularis. Mogu se javiti kako na arterijskom, tako i na venskom segmentu AVM, a njihova spontana tromboza je česta, usled pritiska okolnog hematoma.

Aneurizme udružene sa arteriovenskim malformacijama dele se prema njihovom odnosu sa cirkulacijom AVM na one koje su povezane sa protokom i one koje to nisu. Oko 85% njih nastaje u sklopu hemodinamskih promena unutar vaskularizacije same malformacije, dok približno 15% nije povezano sa protokom i javlja se na udaljenim krvnim sudovima koji nemaju ulogu u snabdevanju AVM (53,54).

Kod aneurizmi povezanih sa protokom razlikuju se proksimalne i distalne forme. Proksimalne se nalaze na arterijama Vilisovog poligona ili na inicijalnim segmentima dovodnih sudova do njihove prve bifurkacije. Distalne aneurizme, nasuprot tome, nastaju na segmentima dovodnih arterija koje se nalaze distalno od njihovog porekla, posle primarne grane matične arterije, i posledica su lokalnog povećanja protoka i hronične hemodinamske tenzije.

Posebnu grupu predstavljaju intranidalne aneurizme, koje se razvijaju unutar samog nidusa AVM i prikazuju se karakterističnim ranim punjenjem tokom angiografije. Uprkos njihovoj relativnoj retkosti, one predstavljaju oko 5,5% aneurizmi koje su povezane sa protokom i imaju poseban klinički značaj zbog većeg rizika od ruptуре (53).

U jednoj analizi iz 2004. godine od 678 pacijenata sa arteriovenskim malformacijama mozga, prisustvo udruženih aneurizmi povećalo je godišnji rizik budućeg krvarenja sa 3,9% godišnje (bez aneurizmi) na 6,9% godišnje (sa udruženim aneurizmama) (53). U drugoj seriji iz 2015 godine, od 662 pacijenta sa arteriovenskim malformacijama mozga, kod 305 pacijenata registrovano je prisustvo udruženih aneurizmi, pri čemu je incidencija ponovnog krvarenja bila značajno viša kod bolesnika sa intranidalnim aneurizmama (54).

Prema Lawtonu, kada su arteriovenske malformacije udružene sa aneurizmama, simptomatska lezija se uvek leči prva (5).

Mikroskopske i histološke osobine AVM

Cerebrovaskularna mreža poseduje jedinstvene strukturne i funkcionalne osobenosti koje je jasno razlikuju od krvnih sudova u drugim delovima organizma. Ove razlike proizlaze pre svega iz postojanja krvno-moždane i krvno-likvorne barijere, kao i iz specifične organizacije cerebralnog venskog sistema, koji je bez zalistaka i prilagođen niskom pritisku i kontinualnom protoku.

Mikrovaskulatura mozga sastoji se od endotelnih ćelija, pericita i astroglialnih nožica, koji zajedno čine neurovaskularnu jedinicu. Endotelne ćelije predstavljaju ključni strukturni element krvno-moždane barijere i povezane su kompleksnim čvrstim međućelijskim spojevima (tight junctions), čime se obezbeđuje visoko selektivna regulacija transendotelnog transporta. Periciti imaju značajnu ulogu u stabilnosti kapilara i modulaciji njihovog tonusa, delimično preuzimajući funkciju glatkih mišićnih ćelija koje u kapilarnom sistemu izostaju.

Građa normalnih cerebralnih arterija obuhvata tri jasno diferencirana sloja: tunica intima, tunica media i tunica adventitia. Tunica intima sadrži endotelni sloj oslonjen na bazalnu laminu bogatu proteinima ekstracelularnog matriksa (laminin, fibronektin, kolagen tipa IV),

koji obezbeđuju mehaničku stabilnost i funkcionalni integritet endotela. Tunica media je građena od koncentričnih slojeva glatkih mišićnih ćelija, uz varijabilno prisustvo elastičnih i retikularnih vlakana, dok tunica adventitia sadrži kolagena i elastična vlakna, kao i mrežu vasa vasorum.

Nasuprot tome, histološka struktura arteriovenskih malformacija mozga pokazuje izrazitu dezorganizaciju vaskularne arhitekture.

McCormick je još 1966. godine, na osnovu sistematske analize velikog broja autopsijskih preparata, postavio temelje savremenog patohistološkog razumevanja arteriovenskih malformacija (AVM)(29). Pokazao je da AVM-nidus ne predstavlja prostornu dilataciju postojećih krvnih sudova niti stečenu vaskularnu leziju, već istinsku, kongenitalnu displaziju vaskularnog sistema. Suštinska karakteristika AVM-a jeste odsustvo normalne kapilarne mreže između arterija i vena, pri čemu se uspostavlja direktna arteriovenska komunikacija sa visokim i turbulentnim protokom.

Histološki, sudovi unutar nidusa ne odgovaraju ni arterijama ni venama u klasičnom smislu, već predstavljaju nepravilno diferentovane strukture sa osobinama oba tipa. Poseban značaj imaju tzv. arterijalizovane vene, čiji zidovi, izloženi hroničnom arterijskom pritisku, pokazuju zadebljanje, fragmentaciju elastične lamine i neujednačenu mišićnu strukturu. Iako morfološki deluju „ojačano“, ovi sudovi su biomehanički nestabilni i izrazito skloni rupturi. Istovremeno, arterijski sudovi u nidusu pokazuju degenerativne promene elastičnih komponenti i znake hroničnog remodeliranja, što dodatno potvrđuje strukturnu nezrelost vaskularne mreže.

Jedan od ključnih McCormickovih doprinosa odnosi se na odnos AVM-a i okolnog moždanog parenhima. Suprotno ranijim shvatanjima, pokazano je da AVM dovodi do sekundarnih parenhimskih promena i u odsustvu klinički manifestnog krvarenja. U okolnom moždanom tkivu nalaze se gliozna, hemosiderinske depozicije, mikroinfarkti i ožiljne promene, koje nastaju kao posledica hronične hipoperfuzije, steal-fenomena i ponavljanih mikrokrvarenja. Time je potvrđeno da AVM predstavlja aktivnu patološku leziju, a ne pasivnu anatomsko-angiografsku anomaliju. Za razliku od ranijih teorija koje su AVM tumačile kao rezidualni fetalni pleksus ili pasivnu vaskularnu dilataciju, McCormick je jasno definisao nidus kao nezrelu i trajno malformisanu vaskularnu strukturu, koja nikada nije prošla normalan proces diferencijacije u kapilarno-arterijsko-venski sistem. Ova deficicija predstavljala je osnovu za kasniji razvoj patofizioloških koncepata, uključujući teorije fenomena krađe (Steal fenomena) i fenomena proboja normalnog perfuzionog pritiska (normal perfusion pressure breakthrough, NPPB)

Hemodinamika

Iako mozak po težini čini manje od 1/30 ukupne telesne mase, oko 20% sistolnog ejectionog volumena srca odlazi u moždano vaskularno korito. Upravo zbog toga, uporedo sa razumevanjem anatomskih odnosa, raslo je interesovanje za zakonitosti koje vladaju u cerebralnom protoku krvi.

Lassen i saradnici su 1977. godine pokazali da prosečna vrednost cerebralnog protoka u normalnim uslovima iznosi oko 52 ml/100 g/min (raspon 36–82 ml/100 g/min) (55). Siva masa, zbog bogate kapilarne mreže, zahteva tri do pet puta veći protok krvi u odnosu na belu masu. Karotidne arterije učestvuju sa približno dve trećine u ukupnom moždanom protoku, dok vertebrobazilarni sliv obezbeđuje preostalu trećinu.

Deutsch (1983) navodi da u slučaju AVM cerebralni protok može da iznosi više od 170 ml/100 g/min, dok je Greitz je tehnikom brzih serijskih angiografija (1956) pokazao da je srednje vreme prolaska krvi kroz AVM oko 1,1 sekundu (56).

Lesczynski i saradnici (1963) su utvrdili da dovodne arterije AVM dobijaju krv oko 0,1–0,2 s ranije nego ostale arterije u okolnom, normalnom moždanom tkivu. Takođe su utvrdili da je vreme cirkulacije unutar same malformacije kraće za oko 1,4 s u poređenju sa normalnim mozgom. Pertuiset i saradnici (1983) navode da su kod šest slučajeva površno lokalizovanih AVM registrovali veći protok kroz ipsilateralnu unutrašnju karotidnu arteriju (ACI) za 5–13 cm/s, dok kod duboko lokalizovane AVM, kod koje su dovodne arterije angiografski izgledale normalno, nije registrovana nikakva razlika u protoku kroz karotidne arterije (57).

Upravo zato što je dinamika cirkulacije kroz AVM oduvek predstavljala izazov – kako u pogledu razumevanja nastanka same malformacije, tako i u pogledu razumevanja njenog funkcionisanja – razvila se ideja o formiranju biološko–biomatematičkog modela AVM, zasnovanog na analogiji sa funkcionisanjem elektronske mreže.

Značajan napredak u ovoj oblasti dao je Hademenos sa saradnicima 1996. godine. Njihov model predstavlja kompleksnu, nekompartmentalno podeljenu AVM sa četiri arterijska dovoda (uz simulaciju pijalnih i transduralnih dovoda), dve drenažne vene i nidus koji se sastoji od 28 međusobno povezanih pleksiformnih i fistuloznih komponenti. U suštini, ovaj model je teorijski prikaz hemodinamike AVM, sa ograničenom mogućnošću da pruži potpune informacije o realnim kliničkim situacijama (58).

Opšte prihvaćene zakonitosti dinamike kretanja fluida kroz zatvorene sisteme primenjuju se i na vaskularno korito i protok krvi. Smanjenje kalibra i povećanje dužine krvnog suda dovodi do porasta otpora protoku, dok je sam protok obrnuto proporcionalan tom otporu. Gustina krvi je oko tri puta veća od gustine vode i direktno zavisi od broja eritrocita; povećanje broja eritrocita dovodi do porasta gustine krvi i povećanja intraluminalnog otpora. Pritisak predstavlja pokretačku silu protoka, pri čemu veličinu protoka određuje razlika pritiska na krajevima krvnog suda, a ne apsolutna vrednost pritiska unutar suda. Kada se ove zakonitosti primene na AVM, perfuzija mozga krvlju može se posmatrati kao razlika između ukupnog dotoka krvi u region i volumena krvi koji prolazi kroz samu AVM; mozak dobija samo onaj deo krvi koji „preostane“ nakon prolaska krvi kroz malformaciju – fenomen krađe krvi (steal).

Nornes i saradnici (1980) su na uzorku od 16 pacijenata kod kojih je sprovedena totalna ekscizija AVM vršili proračune protoka koristeći dopler tehniku (59). Prosečan protok kroz dovodne arterije iznosio je oko 180 ml/min, dok je kroz samu AVM iznosio oko 490 ml/min. Prosečan pritisak u dovodnim arterijama unutar malformacije iznosio je oko 56 mmHg, dok je pri privremenoj okluziji dovodnih arterija bio oko 76 mmHg. Pritisak u drenažnim venama pre okluzije kretao se između 8 i 23 mmHg, a padao je na 0 nakon potpune okluzije malformacije; prosečan pritisak u drenažnim venama kod AVM koje su krvarile bio je oko 17 mmHg. Prema Nornesu, u ukupnoj brzini protoka kinetička energija učestvuje sa svega 1–2%, dok je dominantna energija potencijalna, odnosno „energija pritiska“. Eksperimentalno je pokazano da sudovi raspoređeni paralelno pružaju manji otpor protoku od sudova raspoređenih serijski. U hemodinamskom smislu AVM predstavljaju kombinaciju paralelnog i serijskog rasporeda sudova, sa iregularno raspoređenim poljima manjeg i većeg otpora, odnosno manjeg i većeg protoka unutar iste malformacije. Iz ovoga proizlazi da su krvni sudovi koji vaskularizuju normalan mozak i AVM raspoređeni paralelno; da su u seriji, protok kroz normalno tkivo i kroz AVM bio bi približno jednak. Kako se dijametar krvnog suda smanjuje, protok opada, a viskozitet efikasno raste i trenje između krvi i zida suda se povećava. U krvnim sudovima sa dijametrom manjim od 0,5 mm, ali većim od dijametra kapilara, viskozitet krvi može da opadne gotovo do polovine vrednosti viskoziteta u sudovima većeg lumena. Ova pojava poznata je kao Fåhræus–Lindqvist-ov efekat i posledica je „postrojavanja“ eritrocita u pravilan niz. U terminalnim

kapilarima, zbog promenljive dužine i usporenog protoka, može doći do njihovog zadržavanja, čime se lokalno povećava hematokrit i viskozitet.

Yasargil (1988) upravo zbog toga naglašava da ne treba koristiti rastvore kristaloida tokom operacije AVM i u neposrednom postoperativnom periodu (51). Tokom operacije, usled gubitka krvi, smanjuje se vaskularni volumen, opada krvni pritisak, lumen krvnih sudova se manje širi, raste hematokrit i viskozitet, tako da dodatak kristaloida u takvim uslovima dodatno „zgušnjava“ krv i otežava protok. To može dovesti do porasta pritiska i ruptуре drenažnih vena (intraoperativna ruptura AVM), kao i do postoperativne staze u sudovima oko malformacije i razvoja ishemije.

Nornes (1980) navodi da do najvećeg pada pritiska dolazi na prelazu dovodnih arterijskih sudova u nidus malformacije (59). Dužina arterijskih dovoda, mereno od Willisovog šestougla, pouzdan je pokazatelj prisustva steal-fenomena i povećane brzine protoka: što je dovod duži, veća je verovatnoća steal-efekta.

Folkow (1971) ističe da, ukoliko su arterijski dovodi duži od 8 cm od Willisovog šestougla, veća je verovatnoća nastanka „breakthrough“ fenomena.

Protok krvi kroz duže krvne sudove je uglavnom laminaran. Laminarni protok podrazumeva da je brzina krvi u centru lumena veća nego uz intimu zida, budući da eritrociti uz zid usporava trenje, koje se dodatno ublažava slojem plazme između zida i eritrocita. Kada se protok poveća, naročito na mestima plakova ili račvanja, protok prestaje da bude aerodinamičan (laminaran) i postaje haotičan – turbulentan. Sklonost ka turbulenciji opisuje se Reynolds-ovim brojem (Re). U malim krvnim sudovima Reynolds-ov broj retko dostiže vrednosti koje dovode do turbulencije, ali je dokazano da u prvih nekoliko centimetara drenažne vene protok može biti izrazito turbulentan. Sa postepenim hirurškim ligiranjem dovodnih arterija, protok u veni se smanjuje i ima tendenciju da postane aerodinamičan (ponovo laminaran), a vizuelni znak potpune normalizacije protoka je odsustvo arterijalizovane krvi u venama.

Promene u režimu protoka krvi, naročito prelazak iz laminarnog u turbulentan tok pri povišenim protocima i pritiscima, ne utiču samo na hemodinamske karakteristike, već imaju i direktne mehaničke posledice na zid krvnog suda. U takvim uslovima, produženo delovanje povišenog intraluminalnog pritiska i pulsnog opterećenja stvara preduslove za strukturne deformacije krvnih sudova, među kojima tortuozičnost predstavlja jednu od najizraženijih morfoloških manifestacija

Prema osnovnim fizičkim zakonima, tortuozičnost će se razviti u bilo kom savitljivom cilindru kroz koji protiče fluid, ukoliko postoji dovoljna razlika pritiska na njegova dva kraja, koja stvara unutrašnji pritisak. Faktori koji pogoduju nastanku tortuozičnosti u krvnom sudu su: visok intraluminalni pritisak, mali dijametar i velika dužina. S obzirom na pravac širenja pulsog talasa, tortuozičnost je manje izražena na arterijama koje prolaze kroz moždano tkivo u okolini AVM, nego na arterijama koje se nalaze u subarahnoidalnim cisternama, jer se u parenhimu deo pulsog talasa smanjuje, što nije slučaj u likvoru. Pošto povišeni pritisak dovodi do izbočenja zidova sudova, a arterije imaju manju komplijansu (manju sposobnost dilatacije) u poređenju s venama, one pokazuju veću sklonost ka vijugavom toku (tortuozičnosti), upravo zbog svog izraženijeg mišićnog sloja i većeg pritiska potrebnog za distenziju.

Suprotno tome, vene imaju znatno veću distenzibilnost, ali i veću sklonost ka kolapsu kada intraluminalni pritisak padne. U proseku, vene imaju 6–10 puta veću distenzibilnost od arterija. Vaskularni kapacitet predstavlja proizvod distenzibilnosti i zapremine; generalno, vene sadrže približno tri puta veći volumen krvi od arterija, a njihova komplijansa (kapacitet – volumen krvi kroz 100 g mozga u jedinici vremena) je 18–30 puta veća nego kod arterija. Fenomen odložene komplijanse nastaje pri naglim promenama pritiska, kada dolazi do spore adaptacije prema novom nivou. Posle maksimalnog istezanja elastičnog sloja, mišićni sloj

reaguje produženjem mišićnih i fibroznih vlakana, što je tipično za glatke mišiće i predstavlja fiziološki stres-odgovor.

Folkow (1956) navodi da normalni krvni sudovi, ako su izloženi hipertenziji, reaguju hipertrofijom zida, dok sudovi AVM imaju tendenciju ka progresivnom produženju i istanjenju zida.

Primena Laplace-ovog zakona na krvne sudove pokazuje da je naprezanje zida direktno proporcionalno produktu intraluminalnog pritiska i dijametra; to objašnjava zašto ruptуре često nastaju u proksimalnim delovima AVM i u terminalnim, dilatiranim venskim kanalima, gde su i pritisak i dijametar veliki.

Upravo zbog ovakvih kompleksnih odnosa između pritiska, protoka i mehaničkog odgovora zida krvnih sudova, AVM se ne može posmatrati isključivo kao statična anatomska lezija.

Savremeno shvatanje AVM-a više ne polazi od statičnog poremećaja vaskularne geometrije, već od dinamičkog sistema protoka koji se mora kvantifikovati individualno (60,61). Razvojem 3D i 4D fazno-kontrastnih MR tehnika (PC-MRI) omogućena je precizna kvantifikacija volumenskog protoka (flow), brzine krvi i odnosa između arterijskog priliva i venske drenaže. Anser i saradnici prvi su demonstrirali da 4D Flow MRI može otkriti individualne profile protoka, koji se kreću unutar istog tipa AVM-a, čak i kod lezija sličnog volumena i Spetzler-Martin gradusa (61). Ovaj pristup je radio suprotno ustaljenom shvatanju da su anatomske i radiološki markeri ključni determinanti rizika. Danas se pokazuje da hemodinamska heterogenost nadilazi anatomske klasifikacije, jer pacijenti slične morfologije mogu imati potpuno različite protoke, tok bolesti i terapijski odgovor.

Studija Takeda i saradnika iz 2021 godine predstavljala je sledeći pomak, uvodeći dual-VENC 3D PC-MRI, koja je omogućila odvajanje sporih i brzih protoka u istom volumenu AVM-a. Autori su dokazali da odnos priliva i drenaže (inflow/outflow ratio) predstavlja nezavisni hemodinamski marker rizika, jer rupturirani AVM-i imaju znatno viši priliv u odnosu na drenažu (62). Nedovoljna venska kompenzacija stvara intranidalni pritisak, što u kombinaciji sa defektnim venskim zidom postaje primarni uzrok krvarenja. Time se objašnjava zašto manji AVM ponekad krvari češće od većeg: veličina nije određujuća sila, već disbalans između dovoda energije protoka i kapaciteta drenaže.

Ovi klasični eksperimentalni i patoanatomski nalazi ukazuju da su krvni sudovi u okviru AVM-a strukturno i funkcionalno lišeni normalnih adaptivnih mehanizama regulacije zida, čime se stvaraju uslovi za pojačano mehaničko naprezanje i hemodinamsku nestabilnost. Savremene hemodinamske studije, zasnovane na kvantitativnim merenjima protoka i "wall shear stress"-a, pružaju funkcionalnu potvrdu ovih zapažanja, pokazujući da su promene u naprezanju zida dinamične i direktno zavisne od prisustva i modifikacije arteriovenskog šanta tokom terapije.

Alaraj i saradnici su pokazali da dovodne arterije kod pacijenata sa arteriovenskim malformacijama imaju značajno veće vrednosti protoka i i veći "wall shear stress" u poređenju sa kontralateralnim, hemodinamski normalnim arterijama, što odražava dugotrajnu adaptaciju vaskularnog zida na visokoprotokni arteriovenski šant. Nakon terapijske intervencije, bilo endovaskularne embolizacije ili hirurške resekcije, dolazi do značajnog smanjenja protoka i wall shear stress u ovim arterijama, što jasno ukazuje da se hemodinamika dovodnih sudova dinamički menja kao odgovor na eliminaciju nidusa i prekid patološkog šanta (63).

U skladu sa ovim nalazima, Ansari i saradnici su primenom intrakranijalne 4D flow MRI pokazali da se hemodinamika AVM-a ne menja samo u smislu apsolutnog smanjenja protoka, već i kroz kompleksnu redistribuciju arterijskog inflow-a i venskog outflow-a tokom i nakon terapijskih zahvata. Njihovi rezultati ukazuju na izraženu heterogenost hemodinamskih obrazaca, kao i na individualno različite adaptacije cerebralne cirkulacije tokom postepene embolizacije, koje nisu u potpunosti predvidive na osnovu klasičnih morfoloških klasifikacija (61).

Fenomen krađe (Steal fenomen)

Prve pretpostavke o postojanju fenomena cerebrovaskularne krađe vezuju se za zapažanja Olivecrona i Riivesa iz 1948. godine, koji su uočili da visokoprotodne arteriovenske malformacije mogu indukovati cerebralnu hipoperfuziju, kao i da se nakon njihove hirurške resekcije perfuzija moždanog parenhima poboljšava, što je potvrđeno angiografskim nalazima (2). Na tim osnovama, Murphy je 1954. godine uveo termin cerebrovaskularna krađa (cerebrovascular steal), opisujući fenomen u kojem arteriovenski šant, delujući kao sifon niskog otpora, preusmerava krv iz normalnog moždanog tkiva ka nidusu AVM, čime se kompromituje perfuzija funkcionalnog parenhima. Dalju eksperimentalnu i kliničku potvrdu ovog koncepta dao je Feindel 1971. godine, koji je intraoperativnom angiografijom prvi put direktno verifikovao postojanje fenomena krađe. Neposredno nakon klipovanja hranećih arterija AVM uočena je ravnomernija distribucija krvnog protoka duž cerebralnog korteksa, što je protumačeno kao dokaz reverzibilnosti hemodinamskih poremećaja. Klinički značaj ovog mehanizma dodatno su ilustrovali Okabe i saradnici 1983. godine, prikazujući da se AVM može manifestovati progresivnim kognitivnim propadanjem ili fokalnim neurološkim deficitima usled hronične moždane ishemije nastale preusmeravanjem protoka iz normalnog moždanog tkiva u malformaciju.

Koncept cerebrovaskularne krađe kod cerebralnih AVM zasniva se, stoga, na klasičnom shvatanju AVM-a kao niskorezistentnog šanta visokog protoka, koji dovodi do sniženog perfuzionog pritiska i skraćenog vremena prolaska krvi u hranećim arterijama, kao i do smanjenog cerebralnog protoka krvi u okolnom, pa čak i udaljenom moždanom tkivu. Rani hemodinamski i perfuzioni radovi tumačili su ove nalaze kao dokaz postojanja hronične hipoperfuzije, međutim klinička relevantnost ovog fenomena ostala je predmet rasprave.

Nasuprot tome, Mast i saradnici su 1995. godine u prospektivnoj studiji pokazali da cerebrovaskularna krađa kod većine pacijenata sa AVM ne predstavlja dominantni patofiziološki mehanizam progresivnog nehemoragičkog neurološkog deficita. Korišćenjem transkranijalnog doplera i invazivnih merenja pritiska u dovodnim arterijama, autori nisu utvrdili jasnu korelaciju između hemodinamskih parametara, kao što su arterijski pritisak i brzina protoka, i pojave fokalnih neuroloških sindroma koji nisu povezani sa hemoragijom. U njihovoj seriji od 152 pacijenta, progresivni nehemoragički neurološki deficit registrovan je kod svega 1,3% bolesnika, dok su neprogresivni ili reverzibilni deficiti zabeleženi kod približno 7% pacijenata. Ovi rezultati ukazuju da funkcionalna autoregulacija moždane cirkulacije u većini slučajeva uspešno kompenzuje hemodinamske promene izazvane prisustvom AVM.

U završnom delu rada Mast i saradnici eksplicitno navode da, na osnovu dostupnih podataka, nema dovoljno dokaza da se steal postavi kao operativni patofiziološki mehanizam u većini slučajeva cerebralnih AVM: dakle, iako steal fenomen može postojati kao hemodinamski koncept, on verovatno nije ključni uzrok fokalnih neuroloških simptoma u kliničkoj praksi kod većine pacijenata.

Savremena perfuzionna istraživanja daju dodatna objašnjenja. CT perfuzija, kvantitativni MR protok (QMRA) i naročito ASL-MRI konzistentno pokazuju da perinidalno tkivo zaista može biti u stanju hipoperfuzije, ponekad i znatno većeg obima nego što sugerišu CT ili standardna angiografija. U nekim novijim studijama dokumentovano je da je cerebralni protok krvi u području oko nidusa smanjen, dok je u samoj malformaciji i drenažnim venama ubrzan, što je u skladu sa hemodinamskim modelima AVM kao „pumpno-šantnog“ sistema sa redistribucijom protoka. Ipak, ovi perfuzioni obrasci ne prevode se uvek direktno u kliničke simptome: veliki broj bolesnika sa izraženom perinidalnom hipoperfuzijom nema progresivan neurološki deficit, a kognitivno poboljšanje nakon ekscizije AVM često je diskretno i zavisi od niza drugih faktora (starost, lokalizacija, prisustvo glioze, prethodna krvarenja).

Fenomen proboja normalnog perfuzionog pritiska

Fenomen proboja normalnog perfuzionog pritiska (normal perfusion pressure breakthrough, NPPB) predstavlja jedan od ključnih koncepata u razumevanju patofiziologije postoperativnog edema mozga i intracerebralne hemoragije nakon hirurške resekcije cerebralnih arteriovenskih malformacija (AVM).

Ovaj koncept je nastao kao pokušaj da se objasne teške neurološke komplikacije koje su se javljale i nakon tehnički pravilno izvedenih i angiografski kompletnih resekcija AVM, posebno kod velikih i visoko-protočnih lezija.

Prva zapažanja koja su ukazala na postresekzione hiperemične promene potiču još iz sredine XX veka. Norlén (1949) je uočio povećan cerebralni krvni protok u moždanom parenhimu koji okružuje ležište AVM nakon njenog uklanjanja, čime je postavio osnovu za kasnije teorijske modele.

Konceptualni okvir za razumevanje ovih pojava formulisali su Spetzler i saradnici 1978. godine, kada su uveli termin „proboj normalnog perfuzionog pritiska“ kako bi opisali pojavu malignog edema mozga i intraparenhimskog krvarenja u ipsilateralnoj hemisferi nakon resekcije AVM (65). Autori su pretpostavili da je osnovni mehanizam ovih komplikacija gubitak sposobnosti okolnog moždanog tkiva da adekvatno reaguje na naglu normalizaciju perfuzionog pritiska nakon eliminacije niskorezistentnog arteriovenskog šanta.

Razumevanje NPPB neraskidivo je povezano sa fiziologijom cerebralne autoregulacije. Cerebralna autoregulacija predstavlja sposobnost mozga da održava relativno konstantan cerebralni krvni protok u širokom rasponu sistemskog arterijskog pritiska i zasniva se na složenoj interakciji miogenih, metaboličkih i neurogenih mehanizama (66). U fiziološkim uslovima, ove komponente omogućavaju arteriolama da menjaju svoj tonus u skladu sa promenama perfuzionog pritiska i metaboličkih potreba tkiva, čime se štite kapilarna mreža i neuronsko tkivo od ishemije ili hiperemijskog oštećenja.

Kod cerebralnih AVM dolazi do dubokih lokalnih hemodinamskih poremećaja. Prisutnost arteriovenskog šanta niskog otpora dovodi do redistribucije protoka, pri čemu se značajan deo krvi preusmerava kroz nidus AVM, zaobilazeći kapilarnu mrežu normalnog moždanog parenhima. Više studija pokazalo je da je srednji arterijski pritisak u arterijama koje hrane AVM značajno snižen u odnosu na sistemski pritisak, što se tumači kao posledica fenomena „krađe“ protoka (67,68). Ova relativna hipotenzija može zahvatiti i delove normalnog mozga u ipsilateralnoj hemisferi, stvarajući uslove za dugotrajnu adaptivnu vazodilataciju.

Prema originalnoj NPPB teoriji, upravo ova hronična vazodilatacija arteriola u perinidalnom parenhimu, nastala kao odgovor na dugotrajnu hipoperfuziju, dovodi do iscrpljivanja autoregulacionog kapaciteta. Smatralo se da u takvim uslovima dolazi do vazomotorne paralize, sa gubitkom reaktivnosti na promene arterijskog pritiska i parcijalnog pritiska ugljen-dioksida. Nakon hirurške resekcije AVM i nagle normalizacije perfuzionog pritiska, krv se pasivno preliva u ove hronično dilatirane i niskootporne krvne sudove, koji nisu u stanju da adekvatno povećaju vaskularni otpor. Posledično dolazi do oštećenja kapilarne mreže, povećane propustljivosti krvno-moždane barijere, razvoja edema mozga i, u težim slučajevima, intraparenhimskog krvarenja (65).

Pojedine kliničke i eksperimentalne studije pružile su delimičnu podršku ovom modelu, ukazujući na poremećenu vazoreaktivnost u krvnim sudovima koji hrane AVM, mereno angiografijom i transkranijalnim Doppler ultrazvukom (68,69).

Međutim, ubrzo su se pojavili i rezultati koji su doveli u pitanje univerzalnu primenljivost NPPB teorije. Ključni doprinos u tom smislu dali su Young i saradnici, koji su 1993. godine pokazali da je cerebralna autoregulacija očuvana nakon resekcije srednjih i velikih AVM, kao i da povećanje sistemskog arterijskog pritiska ne dovodi do proporcionalnog porasta cerebralnog krvnog protoka u ipsilateralnoj hemisferi (67). Ovi nalazi sugerisali su da hronična

hipotenzija u okolini AVM ne mora nužno dovesti do gubitka autoregulacije, već da može postojati adaptivni pomak autoregulacione krive ka nižim vrednostima perfuzionog pritiska.

Kao odgovor na ograničenja klasične NPPB hipoteze, Al-Rodhan i saradnici su 1993. godine predložili alternativni koncept okluzivne hiperemije, prema kome postresekcioni edem i hemoragija nisu posledica hiperperfuzije, već kombinacije arterijske stagnacije i poremećaja venskog drenažnog sistema (70). Prema ovom modelu, nagla eliminacija visoko-protočnog šanta dovodi do smanjenja protoka u bivšim hranećim arterijama i njihovim parenhimskim granama, čime se pogoršava već postojeća hipoperfuzija, dok istovremeno anomalije venske drenaže uzrokuju pasivnu hiperemiju i porast intrakapilarnog pritiska. Iako je teorija okluzivne hiperemije pružila uverljivo objašnjenje pojedinih kliničkih zapažanja, ni ona nije mogla da objasni sve oblike postresekcionih komplikacija.

Meyer i Schaller (2001) su zaključili da zastoj protoka u nekadašnjim hranećim arterijama ne dovodi do kortikalne ishemije, ali njegovo prisustvo na angiografskim ispitivanjima najčešće ukazuje na hiperperfuziju okolnog moždanog parenhima nakon resekcije AVM (71).

Poseban doprinos savremenoj hemodinamskoj interpretaciji dali su radovi koji su se fokusirali na promene u hranećim arterijama AVM. Alaraj i saradnici (2015) su pokazali da su arterije koje hrane AVM izložene značajno povišenom protoku i wall shear stress-u u poređenju sa kontralateralnim normalnim arterijama, te da nakon embolizacije ili hirurške resekcije dolazi do postepenog smanjenja ovih parametara (64).

Derdeyn i saradnici (2017), u opsežnom pregledu cerebralnih AVM, ističu da dokazi o hroničnoj perinidalnoj hipoperfuziji i gubitku autoregulacije nisu konzistentni kroz studije, te da se postresekcioni edem i hemoragija verovatnije mogu objasniti kombinacijom lokalnih hemodinamskih i metaboličkih faktora, uključujući vensku hipertenziju, promene vaskularne rezistencije i regionalnu heterogenost autoregulacije (3).

Paralelno sa ovim zapažanjima, u savremenoj literaturi razvijeni su integrativni pristupi koji kombinuju morfološke i hemodinamske parametre u analizi cerebralnih arteriovenskih malformacija. Primena naprednih metoda, pre svega 4D-flow MRI, omogućila je kvantitativnu procenu arterijskog inflowa i venskog outflowa, kao i uvid u regionalne obrasce protoka unutar AVM kompleksa (62).

Venska hipertenzija

Venska hipertenzija se u literaturi opisuje kao jedna od mogućih komponenti patofiziologije kod cerebralnih AVM, naročito u situacijama kada je venska drenaža kompromitovana (npr. opstrukcija/stenoza drenažnih vena ili povišen pritisak u duralnim sinusima).

U okviru sindroma intrakranijalne hipertenzije kod nerupturiranih AVM, Chimowitz i saradnici (1990) iznose da je intrakranijalna hipertenzija retka, ali da se javlja kod mladih pacijenata sa „high-flow“ malformacijama koje dreniraju u sinus sagittalis superior; opisuju klinički spektar (edem papile, glavobolja, prolazni fokalni simptomi, vizuelne smetnje, epileptički napadi), kao i intraoperativna merenja kod dela bolesnika koja su pokazala povišene pritiske u drenažnim venama uz normalizaciju nakon uklanjanja malformacije (72).

U prikazu dva slučaja, Kurita i saradnici (2001) navode da restrikcija venske drenaže može dovesti do venske kongestije i „presumptivne“ venske hipertenzije u okolnom mozgu, što je povezano sa razvojem moždanog edema i neurološkim simptomima; takođe opisuju da se edem može razviti i nakon spontane tromboze venskih komponenti AVM (73).

U sličnom prikazu slučaja, Yuthagovit i saradnici (2016) opisuju adolescentkinju sa akutnom jakom glavoboljom i edemom papile bez hemoragije ili hidrocefalusa, uz povlačenje glavobolje i postepenu regresiju papiledema nakon urgentne embolizacije AVM (74).

Važno je naglasiti da se veliki deo dostupnih podataka o venskoj hipertenziji kod AVM zasniva na pojedinačnim prikazima slučajeva ili malim serijama pacijenata, dok su sistematske, kvantitativne studije ograničene. Zbog toga, iako navedeni radovi dokumentuju postojanje venske hipertenzije i njenu povezanost sa određenim kliničkim manifestacijama, dostupni dokazi ne omogućavaju donošenje čvrstih i opštih zaključaka o njenoj nezavisnoj ulozi u nastanku „steal“ fenomena ili progresivnog neurološkog deficita kod većine pacijenata sa AVM.

Cerebralni vazospazam

Cerebralni vazospazam predstavlja patološko, najčešće prolazno suženje intrakranijalnih arterija, koje u kliničkoj praksi ima posebno značajnu ulogu u kontekstu aneurizmatiskog subarahnoidnog krvarenja. Nasuprot tome, u okviru arteriovenskih malformacija mozga (AVM), cerebralni vazospazam je znatno ređe opisan i slabije karakterisan, a dostupni podaci potiču uglavnom iz retrospektivnih kohorti, administrativnih baza, jednocentričnih serija i pojedinačnih prikaza slučajeva.

U literaturi koja se bavi AVM, cerebralni vazospazam se gotovo isključivo razmatra u kontekstu rupture AVM i pratećeg intrakranijalnog krvarenja, dok su podaci o njegovoj pojavi kod nerupturiranih AVM izuzetno ograničeni. Većina objavljenih studija analizira vazospazam kao komplikaciju nakon intracerebralnog, intraventrikularnog ili subarahnoidnog krvarenja izazvanog rupturom AVM, pri čemu se koristi angiografska, transkranijalno-doplerska ili kombinovana dijagnostika.

Iako Yaşargil (1987) u svojoj seriji od 500 pacijenata sa arteriovenskom malformacijom, u samo jednom slučaju angiografski verifikuje segmentalni vazospazam hranećih arterija malformata, podaci iz velikih administrativnih baza ukazuju da cerebralni vazospazam nije izuzetna pojava nakon rupture AVM. U populacionoj, presečnoj studiji zasnovanoj na bazi National Inpatient Sample u Sjedinjenim Američkim Državama, Dicipinigitis i saradnici analizirali su hospitalizacije odraslih pacijenata sa rupturom cerebralnih arteriovenskih malformacija u periodu od 2015. do 2019. godine. U ukupno 7215 registrovanih hospitalizacija, cerebralni vazospazam je identifikovan kod 935 pacijenata, što odgovara incidenciji od 13,0%. Autori dalje navode da je kod 110 pacijenata sa dijagnostikovanom vazospazmom (11,8% unutar ove podgrupe) došlo do razvoja odložene cerebralne ishemije (DCI).(75).

Vremenski obrazac pojave vazospazma nakon rupture AVM takođe je opisan u literaturi. U pregledima dostupnih serija i prijavljenih slučajeva navodi se da se vazospazam najčešće javlja u subakutnom periodu, sa medianom pojave oko devetog dana nakon inicijalnog krvarenja. Ovaj vremenski okvir je izveden iz sumarnih analiza manjih kohorti i case-report literature.

Sistemske efekte AVM

Arteriovenske malformacije (AVM) predstavljaju patološke vaskularne šantove koji, pored lokalnih neuroloških manifestacija, u određenim kliničkim kontekstima mogu biti povezani i sa sistemskim efektima.

U savremenim međunarodnim smernicama i pregledima, ovi efekti se najčešće opisuju kao posledica direktnog arteriovenskog šantiranja, kao i hemodinamskog opterećenja sistemske cirkulacije (76).

Poseban klinički značaj sistemskih efekata AVM opisan je kod visokoprotčnih vaskularnih šantova pogotovo kod dece. U neonatalnoj populaciji, kod malformacije vene Galena, više studija navodi da intrakranijalni arteriovenski šant može dovesti do razvoja visokoprotčne srčane insuficijencije, sa izraženim hemodinamskim poremećajima, uključujući preopterećenje srčanih šupljina i poremećaj sistemske perfuzije (77). Ovi nalazi su opisani kao posledica masivnog arteriovenskog protoka, pri čemu je naglašeno da se hemodinamski poremećaji ne mogu trajno korigovati bez redukcije samog šanta endovaskularnim lečenjem.

1.4. DIJAGNOSTIKA ARTERIOVENSKIH MALFORMACIJA

Adekvatno neuroradiološko sagledavanje arteriovenskih malformacija je neophodno proceni izbora odgovarajućeg tretmana. Zahvaljujući tehnološkom napretku i njegovoj neposrednoj primeni u medicini, danas dijagnostika AVM podrazumeva težnju ka primeni neinvazivnih metoda, mada je mesto digitalne subtraktione angiografije kao neprikosnovene dijagnostičke metode nesumnjivo. Bez obzira na stalne inovacije, kao bazične dijagnostičke metode za AVM smatraju se: Kompjuterizovana tomografija mozga (CT), Nuklearna magnetna rezonanca (NMR), Digitalna subtraktiona cerebralna panangiografija i Transkranijalni dopler (TCD).

Kompjuterizovana tomografija (CT i CTA)

Kompjuterizovana tomografija (CT) predstavlja temelj savremene neuroradiološke dijagnostike, kako u akutnim neurovaskularnim stanjima, tako i u inicijalnoj proceni arteriovenskih malformacija (AVM). Uvođenje CT tehnologije početkom 1970-ih označilo je prelomni trenutak, jer je po prvi put omogućena in vivo vizualizacija intrakranijalnih lezija, uključujući i vaskularne malformacije koje su ranije bile detektovane isključivo invazivnom subtraktionom angiografijom(64) . Iako su uređaji prve generacije posedovali skromnu rezoluciju, CT je ubrzo postao nezamenljiv u detekciji intracerebralnog i subarahnoidnog krvarenja — najčešćih manifestacija rupturiranih AVM. Nativni CT pokazuje širok spektar parenhimskih i likvornih promena koje indirektno ukazuju na AVM: akutnu ili staru hemoragiju, posthemoragičnu encefalomalaciju, gliozu, kalcifikacije, edem, atrofiju i hidrocefalus, kao i različite oblike „mass-efekta“ (Vlaikidis 1984) (65). U oko jedne trećine pacijenata sa nerupturiranom AVM nalaz nativnog CT-a može biti normalan, što se objašnjava očuvanom krvno-moždanom barijerom u odsustvu rupture i slabom inherentnom kontrastnošću vaskularnih šantova bez upotrebe kontrasta. Ipak, kod velikih malformacija moguće je vizualizovati dilatirane drenažne vene, hraneće arterije ili čak nidus, u vidu diskretnih hiperdenznih struktura usled turbulentnog protoka i parcijalne intraluminalne tromboze.

Primena jednog kontrasta značajno povećava dijagnostičku vrednost CT-a, naročito u sagitalnim i koronalnim rekonstruisanim presecima. Intersticijalna akumulacija kontrasta ukazuje na kompromitovanu krvno-moždanu barijeru, što se češće viđa kod simptomatskih i rupturiranih AVM. Kod sumnje na AVM sa krvarenjem, CT je metoda prvog izbora zbog brzine, dostupnosti i superiorne detekcije akutne hemoragije, dok prisustvo tipične subarahnoidne hemoragije zahteva i razmatranje pridružene intranidalne ili arterijske aneurizme.

Razvoj spiralnog CT-a i višeslojnih detektora tokom 1980-ih i 1990-ih omogućio je nastanak CT angiografije (CTA), koja danas pruža neinvazivnu vizualizaciju nidusa, aferentnih arterija, drenažnih vena i intranidalnih aneurizmi (Dillon i sar. 1993)(66). Uvođenje 64-slice i 4D-CTA dodatno je unapredilo rezoluciju, pa se hemodinamika arteriovenskog šanta i retrogradna venska hipertenzija mogu proceniti u realnom vremenu, što je presudno u hirurškom planiranju i proceni rizika od rupture (Kortman i sar. 2015; Alnemari 2017) (67,68).

Perfuzioni CT (CTP) uveden je u kliničku upotrebu početkom 2000-ih kao kvantitativna metoda procene hemodinamike mozga, prvenstveno zahvaljujući radovima Maxa Wintermarka i saradnika (69). Oni su standardizovali merenje zapremine moždane krvi (CBV), protoka krvi (CBF) i srednjeg tranzitnog vremena (MTT), sa ciljem razlikovanja ishemijske penumbre od infarktne jezgra. Ovaj konceptualni okvir kasnije je proširen i na područje arteriovenskih malformacija (AVM), gde je zbog prisustva patološkog šanta i steal-fenomena hemodinamika

fundamentalno različita od ishemije kod moždanog udara. Perfuzioni CT je pokazao da okolni parenhim oko AVM nidusa može imati različite obrasce perfuzionih poremećaja, uključujući arterijski steal (smanjeni CBF/CBV), ishemijski steal (smanjeni CBF/CBV uz produženi MTT) i vensku kongestiju (povećani CBV i produženi MTT), što se direktno reflektuje na kliničke manifestacije poput fokalnih deficita i epilepsije (Kim i Krings, 2011) (70). Najnovija istraživanja sugeriraju da perfuzioni parametri nidusa (posebno vreme do maksimalnog proboja—TTP) mogu da predstavljaju kvantitativne predikcione faktore rizika rupture, što uvodi perfuzioni CT u prognostički domen lečenja AVM (Guo, 2024) (71).

Nuklearna magnetna rezonanca (NMR)

Magnetna rezonanca endokranijuma (MRI) je neinvazivna tehnika visoke rezolucije, pogodna za preciznu analizu građe, volumena i topografije nidusa kod AVM. Strukturne MRI sekvence (T1-, T2-, FLAIR, i sekvence osetljive na hemoglobin poput GRE/SWI) omogućavaju detekciju parenhimskih promena u okolini malformacije — glioze, edema, starih hemoragija, tromboza vena, kao i mas-efekata — što je naročito korisno kod nerupturiranih i posthemoragijskih AVM. Odsustvo MR signala u brzoprotočnim arterijama, nidusu i drenažnim venama stvara karakteristične „flow-void“ fenomene — signal niskog intenziteta — koji indirektno ukazuju na arteriovenski šant, bez potrebe za invazivnim angiografskim metodama. Ovo omogućava pouzdanu identifikaciju vaskularne arhitekture i njenog odnosa s okolnim tkivom, što je ključno za planiranje terapije i praćenje pacijenata (72).

Magnetno-rezonantna angiografija (MRA), u svojim varijantama poput 3D TOF-MRA, contrast-enhanced (CE) MRA, ili savremenih 4D-MRA sekvenci, omogućava vizualizaciju hranećih arterija, drenažnih vena i, u nekim slučajevima, protoka kroz nidus. U studiji koju su sprovodili M. Vella i saradnici, upoređen je MRA (uz MRI) sa standardnom angiografijom (DSA) kod pacijenata sa nasljednim hemoragijskim telangiektazijama i AVM — i pokazano je da MRA može da igra značajnu ulogu kao primarni skrining alat (73).

Napredne perfuzione MR metode (Arterial Spin Labeling -ASL-MRA / ASL-MRI) postaju sve značajnije u funkcionalnoj analizi AVM. Nedavna revizija pokazuje da ASL omogućava neinvazivno mapiranje perfuzije i identifikaciju arterijskih feeder-a i arteriovenskih šantova. Iako ASL u nekim slučajevima ima manju osetljivost u definisanju venske drenaže u poređenju sa zlatnim standardom (DSA), ASL-MRA nudi značajne prednosti — nema potrebe za kontrastom, nije invazivna i pogodna je za dugoročno praćenje(74).

MR perfuzione tehnike omogućavaju praćenje promena u protoku kroz nidus i okolno tkivo nakon terapijske intervencije (mikrohirsurska resekcija, embolizacija, stereotaktička radiohirurgija). U istraživanju Buneviciusa i saradnika(75), merene su vrednosti relativnog cerebralnog protoka (rCBF) i zapremine cerebralne krvi (rCBV) pre i više puta posle SRS, i uočeno je da u toku praćenja dolazi do statistički značajnog smanjenja oba parametra u nidusu(75). Ovo ukazuje da MR perfuzija može biti koristan neinvazivan alat za longitudinalnu kontrolu hemodinamskih promena nakon tretmana AVM.

Funkcionalna magnetna rezonanca (fMRI) ima ključnu ulogu u proceni arteriovenskih malformacija mozga (AVM) koje se nalaze u elokventnim regionima. AVM mogu izazvati kortikalnu reorganizaciju, što znači da se senzomotorne ili jezičke funkcije često premeštaju iz primarnih anatomskih zona u susedne ili kontralateralne regije kao adaptivni odgovor. Ovakve promene su klinički relevantne jer tradicionalna anatomska mapa više ne predviđa tačnu lokaciju funkcije. Sistematski pregled Soldozy i saradnika (2021) ističe da

preoperativno fMRI mapiranje može promeniti hiruršku procenu elokventnosti i direktno uticati na Spetzler–Martin klasifikaciju i terapijske odluke (76).

Schlosser i saradnici (1997), prvi su dokumentovali da senzomotorne funkcije mogu biti „dislocirane“ i da očuvan neurološki status ne znači odsustvo rizika već rezultat reorganizacije (77). To je potvrdila i izuzetno značajna studija Lehericy i saradnika, 2002, pokazala je da AVM u dominantnoj hemisferi menja lateralizaciju jezika, a ponekad i otežava interpretaciju hemodinamskog BOLD odgovora, što naglašava potrebu da se funkcija posmatra, a ne pretpostavlja na osnovu anatomije (78).

U studijama motorike, Deng i saradnici (2015), su fMRI-om i neurofiziološki potvrdili da AVM blizu motornog korteksa dovode do „premeštanja“ motornih mapa, što direktno utiče na operativni pristup (79).

MRI traktografija zasniva se na difuziono–tenzorskom snimanju (DTI) i omogućava trodimenzionalnu rekonstrukciju puteva bele mase (kortikospinalni trakt, optička radijacija, fasciculus arcuatus, itd.) u odnosu na nidus AVM. Okada i saradnici, 2007, su kvantitativno pokazali da su kortikospinalni trakt i optička radijacija, kada prolaze perinidalno, često stanjeni i sa sniženom frakcionom anizotropijom (FA), a da je stepen ovih promena povezan sa prisustvom neuroloških simptoma (80).

Yamada i saradnici, 2005, su među prvima primenili DTI–baziranu traktografiju kod AVM u blizini senzomotorne kore i pokazali da se motorni trakt može prikazati kako je dislociran (anteriorno, posteriorno ili inferiorno) u odnosu na nidus, što je neposredno uticalo na bezbedniji hirurški pristup (81).

Kikuta i saradnici, 2008, su u seriji od 25 pacijenata pokazali da 3T MR traktografija integrisana sa neuronavigacijom omogućava preoperativnu vizuelizaciju glavnih puteva oko nidusa (kortikospinalni trakt, optička radijacija) i da je ova informacija intraoperativno korišćena za izbor hirurškog koridora i resekcione granice (82).

Li i saradnici, 2019, su načinili korak dalje i razvili traktografijom zasnovanu skalu gradiranja (CLAD) za AVM koji se nalaze u radijusu od 10 mm od kortikospinalnog trakta. Pokazali su da su udaljenost nidusa od CST (NCD), nivo na kome je CST najbliži nidusu (CCL), difuznost AVM i starost pacijenta nezavisni prediktori postoperativne slabosti. CLAD skala je imala bolju prediktivnu vrednost za motorni ishod nego dopunjena Spetzler–Martin skala (83).

U savremenoj praksi, MRI traktografija kod AVM se posmatra kao ključni deo multimodalnog imidžinga zajedno sa strukturnim MRI, MRA, fMRI i, po potrebi, perfuzionim tehnikama. Njena glavna uloga nije samo da prikaže „lepu sliku“ vlakana, već da pruži objektivne parametre (udaljenost do trakta, stepen kompresije, integritet FA) koji direktno ulaze u procenu operabilnosti, izbor modaliteta lečenja (mikrohirurgija, SRS, embolizacija ili kombinacija) i u planiranje intraoperativnog monitoringa funkcije.

Najnoviji tehnološki trendovi uključuju 7T MRI, koja poboljšava prikaz malih hranecih arterija, drenažnih vena i intranidalnih detalja, i veštačku inteligenciju (AI) koja ubrzava i standardizuje procenu nidusa. Dong i saradnici, 2024, demonstriraju da AI segmentacija na MRA može značajno smanjiti vreme planiranja i poboljšati tačnost volumetrije nidusa (84).

Digitalna subtrakciona angiografija (DSA)

Cerebralna angiografija predstavlja kamen temeljac u anatomskej dijagnostici arteriovenskih malformacija mozga (bAVM). Uvođenje transfemoralne kateterizacije omogućilo je da se jednom arterijskom punkcijom prikažu gotovo svi intrakranijalni krvni sudovi, pri čemu se punktira periferna arterija, udaljena od kranijalnih krvnih sudova. Ovakav pristup smanjuje

proceduralni rizik i u većini slučajeva umanjuje potrebu za dubokom sedacijom pacijenta, što naglašavaju savremeni autori u vodičima i preglednim radovima o cerebrovaskularnim bolestima (3,85).

Brza serijska angiografija omogućava dobijanje više snimaka u sekundi (obično ≥ 3 snimka/s), što pruža mogućnost detaljne dinamičke analize protoka krvi. Ovakva vremenska rezolucija posebno je značajna kod AVM, jer omogućava razdvajanje arterijske, nidalne i rane venske faze punjenja, koje su ključne za razumevanje angioarhitekture i hemodinamike malformacije (3,85).

Istorijski gledano, Newton i Cronqvist su 1969. godine analizirali ulogu arterija u vaskularizaciji intrakranijalnih arteriovenskih malformacija i pokazali da AVM mogu imati isključivo pijalne dovodne arterije, kombinovane pijalno-duralne izvore ili dominantno duralnu irigaciju (86). Ovi nalazi nisu uspostavili univerzalno prihvaćenu formalnu klasifikaciju, ali su u ranoj eri invazivne neuroradiologije imali značajnu ulogu u razumevanju kompleksne arterijske dopune malformacija.

U savremenoj kliničkoj praksi cerebralna angiografija, naročito u formi digitalne subtrakcione angiografije (DSA), smatra se „zlatnim standardom“ u evaluaciji AVM, jer omogućava detaljan prikaz kompletne vaskularne mreže — arterijskih dovodnih grana, nidusa, drenažnih vena, kao i kapilarne i venske faze protoka (3,85)

Standardna kompletna angiografska obrada („4-vessel study“) obuhvata obostranu prikaznost unutrašnjih karotidnih i vertebralnih arterija, uz sekvencijalnu analizu svih faza punjenja, što omogućava najpouzdaniju vizualizaciju lezije i planiranje terapije.

Kod velikih ili kompleksnih AVM, često je korisno uraditi i angiografiju ekstrakranijalnih vaskularnih izvora (npr. Grana spoljašnje karotidne arterije), jer se ekstrakranijalne pritoke mogu značajno doprinosti perfuziji nidusa, što je od posebnog značaja pri planiranju endovaskularne embolizacije i eliminisanju svih relevantnih dovodnih sudova (87).

Digitalna subtrakcija (DSA), u kombinaciji sa brzom serijskom akvizicijom, mogućnošću uvećanja (magnifikacije) i selektivnog prikaza, omogućava visoku prostornu i vremensku rezoluciju, odnosno detaljnu analizu anatomije i hemodinamike AVM. Tipična angiografska prezentacija AVM uključuje dilatirane, tortuozne dovodne arterije, splet abnormalnih uvijenih krvnih sudova koji čine nidus, kao i rane, često dilatirane drenažne vene. Rana venska drenaža se smatra ključnim i najkarakterističnijim angiografskim obeležjem AVM.

Ipak, konvencionalna angiografija ima i određena ograničenja. AVM lokalizovane duž incisura tentorijuma, u hipokampalnoj regiji ili gornjem cerebelumu mogu biti teže detektibilne zbog superponiranja sa okolnim vaskularnim strukturama. U takvim slučajevima preporučuje se korišćenje specijalizovanih projekcija (stereolateralne, anterolateralno pomerene projekcije) uz magnifikaciju, a kod pojedinih dubokih i malih lezija primenjuje se i selektivna direktna angiografija u operacionoj Sali, što je u skladu sa nalazima radova koji se bave intraoperativnom angiografijom AVM (88).

Savremene angiografske tehnike dodatno su unapredile mogućnosti prikaza. Superselektivna mikrokaterska tehnika omogućava plasiranje kontrastnog sredstva direktno u pojedinačne aferentne krvne sudove malformacije, čime se postiže izuzetno visoka rezolucija slike uz upotrebu manje količine kontrasta. Ovaj pristup je naročito pogodan za precizno mapiranje pojedinačnih feeder-a, posebno kod manjih i duboko lociranih AVM, i istovremeno čini osnovu za planiranje endovaskularne embolizacije (87).

Dalji napredak predstavlja trodimenzionalna rotaciona digitalna subtrakciona angiografija (3D-DSA / 3D-rotaciona angiografija). Ova tehnika omogućava trodimenzionalnu vizualizaciju nidalnih kompartmana i kompleksne angioarhitekture AVM, čime se obezbeđuje detaljnije razumevanje odnosa između nidusa, dovodnih arterija i drenažnih vena. Studija Combaza i saradnika, 2011, pokazala je da 3D rotaciona angiografija značajno poboljšava procenu angioarhitekture bAVM u odnosu na standardnu 2D-DSA (89).

Intraoperativna angiografija, zasnovana na transfemoralnoj kateterizaciji uz fluoroskopiju i DSA, koristi se tokom neurohirurškog zahvata radi: preciznijeg lociranja malih ili duboko lociranih AVM, procene rezultata intraoperativne embolizacije, razlikovanja hranidnih arterija od „en passage“ sudova, otkrivanja rezidualnog nidusa, neočekivanih okluzija magistralnih arterija i pridruženih aneurizmi. Munshi i saradnici, 1999, su pokazali da intraoperativna angiografija otkriva rezidualni AVM u oko 8% bolesnika, ali da ne može da zameni postoperativnu angiografiju zato što su lažno negativni nalazi zabeleženi u približno 18% slučajeva (90).

Postoperativna angiografija se najčešće izvodi 7–10 dana nakon hirurškog lečenja, dok je kontrolna angiografija u periodu od 6 do 12 meseci posebno značajna kod dece i mlađih odraslih osoba zbog rizika od recidiva ili ponovnog rasta malformacije. Smatra se da je pacijent adekvatno zaštićen od rehemoragije tek kada kontrolni angiogram ne pokaže prisustvo arteriovenskog šanta (3).

Transkranijalna dopler-sonografija (TCD)

Transkranijalna dopler-sonografija (TCD) predstavlja neinvazivnu ultrazvučnu metodu procene brzine i karakteristika moždane cirkulacije u glavnim intracerebralnim arterijama. Ona se zasniva na primeni ultrazvučnih talasa niske frekvencije (1–2 MHz), koji imaju sposobnost prodiranja kroz tanke koštane delove lobanje. Ovi talasi se odbijaju od krvnih elemenata koji se kreću unutar krvnog suda, pri čemu dolazi do promene frekvencije reflektovanog signala (tzv. Doplerov efekat). Analizom reflektovanog signala mogu se proceniti pravac i brzina krvnog protoka, kao i njegova pulsatilnost, što omogućava pouzdanu neinvazivnu procenu intracerebralne hemodinamike(91).

Za vizualizaciju intrakranijalne cirkulacije koriste se tri standardna akustična „prozora“:

1. transtemporalni pristup, kojim se prikazuju proksimalni segmenti arterija Willisovog poligona;
2. subokcipitalni (foramen magnum) pristup, namenjen prikazu vertebralnih arterija i bazilarne arterije;
3. transorbitalni pristup, kojim se vizualizuju karotidni sifon i oftalmična arterija.

TCD može prikazati hemodinamski obrazac tipičan za arteriovenske malformacije (AVM), koje se manifestuju kao zona povećane ehogenosti sa nepravilno ograničenim rubovima u odnosu na okolni parenhim, često prošarana područjima smanjenog eho-intenziteta. Upotreba bojom kodirane sonografije (TCCS) dodatno poboljšava morfološku vizualizaciju malformacije, omogućavajući jasniji prikaz njenih vaskularnih elemenata, što je potvrđeno u studijama primene kolor-doplera u evaluaciji intrakranijalnih neoplazmi i AVM (92).

Iako TCD ne može zameniti MRI ili digitalnu suptrakcijsku angiografiju, on ima značajnu dijagnostičku vrednost, posebno kod asimptomatskih i oligosimptomatskih AVM, kao i u slučajevima kada CT nalaz nije dovoljno jasan. U takvim situacijama TCD može poslužiti kao pouzdana inicijalna metoda za procenu moždane cirkulacije pre sprovođenja invazivnijih dijagnostičkih procedura. Poseban značaj ima u neinvazivnoj detekciji i praćenju malih intracerebralnih fistula i AVM, što je demonstrirano u kliničkim istraživanjima(93). Takođe, TCD je od velike koristi u praćenju tokova bolesti kod lečenih i nelečenih pacijenata.

Najznačajnije ograničenje TCD metode jeste nemogućnost kvalitetnog snimanja kod oko 5–15% pacijenata, naročito kod starijih osoba sa zadebljalim kostima kalvarije. Takođe, pregled zahteva miran položaj pacijenta, dok adekvatna interpretacija nalaza iziskuje visok nivo iskustva i stručnosti.

Pozitronska emisiona tomografija (PET) i magnetoencefalografija (MEG).

Procena funkcionalnog značaja kortikalnih struktura koje se nalaze u neposrednoj blizini arteriovenskih malformacija (AVM) predstavlja jedan od ključnih elemenata u planiranju terapijskog pristupa, naročito kada se razmatra hirurška resekcija ili radiohirurgija. U savremenoj neurodijagnostici dostupne su različite metode procene kortikalne funkcionalnosti, među kojima su najznačajnije, pored već pomenute funkcionalne magnetne rezonance (fMRI), pozitronska emisiona tomografija (PET) i magnetoencefalografija (MEG).

Pozitronska emisiona tomografija (PET) predstavlja jednu od najinformativnijih metoda za procenu regionalne moždane funkcije, jer pruža mogućnost kvantifikovanja i cerebralne perfuzije i metaboličke aktivnosti. Uz primenu radioaktivno obeleženih markera – najčešće fluorodeoksiglukoze (FDG) za procenu glukoznog metabolizma i radioaktivno obeležene vode za procenu perfuzije – PET omogućava indirektno merenje metaboličke aktivnosti moždanog tkiva. Kako neuronska aktivnost zavisi od potrošnje glukoze, regionalni metabolizam se procenjuje u odnosu na zadate kognitivne, senzitivne ili motoričke zadatke koje pacijent izvodi tokom snimanja. Na taj način, PET registruje funkcionalnu aktivaciju određenih moždanih regiona i omogućava identifikaciju područja sa intenzivnijim metaboličkim odgovorom, što je posebno važno pri proceni koliko se funkcionalno aktivno tkivo prostire u okolini AVM.

Dobijene PET slike se potom mogu fuzionisati sa konvencionalnim T1/T2 i MRA sekvencama magnetne rezonance, čime se dobija trodimenzionalni prikaz odnosa između aktivnih kortikalnih zona i morfologije AVM. Ovakva integracija podataka značajno povećava preciznost u proceni minimalno bezbednog operativnog pristupa, kao i planiranju granice resekcije, naročito kod lezija u oblasti motorne, senzitivne i jezičke kore. Na ovaj način, PET ne predstavlja samo dijagnostički, već i prognostički alat, jer omogućava identifikovanje neurofunkcionalnih rizika, preoperativno definisanje tolerancije intervencije i individualizaciju terapijskog plana.

S druge strane, **magnetoencefalografija (MEG)** predstavlja tehniku koja direktno meri elektromagnetne signale generisane neuronalnom aktivnošću i stoga omogućava izuzetno visoku vremensku rezoluciju (u redovima milisekundi), što je značajna prednost u odnosu na metode koje detektuju hemodinamske promene (kao što su fMRI ili PET), a koje imaju znatno lošiju vremensku rezoluciju. MEG je se pokazala kao veoma pouzdana za mapiranje primarnih motornih, senzomotornih i senzoričkih zona, a njena kombinacija sa MR-imagingom (magnetic source imaging, MSI) omogućava funkcionalnu neuronavigaciju pred operaciju.

Konkretno, integracija MEG-generisanih mapa funkcionalnih zona u planiranje doze kod stereotaktičke radiosurgije AVM (npr. Kod Gamma Knife radiosurgery — GKS) je dokazana na pacijentima sa AVM u motornoj zoni: preoperativno mapiranje MEG-om, uz fuziju sa MR-om, omogućilo je precizno lociranje elokventne kore i očuvanje funkcionalnih struktura dok se terapijska doza usmeravala na nidus. U seriji od pet pacijenata, autori su izvestili da nakon GKS-a, uz primenu MEG-navigacije, nisu zabeležili neželjene radijacione efekte, što ukazuje da je ova strategija sigurna i efikasna(94).

Brojne studije su pokazale da kombinovana upotreba MEG-a i funkcionalne magnetne rezonance (fMRI) značajno povećava pouzdanost lokalizacije elokventnih zona — bilo u kontekstu motorike, senzitivnosti ili govora (95).

1.5. KLASIFIKACIJA AVM I PROCENA RIZIKA HIRURŠKOG LEČENJA

Precizna klasifikacija arteriovenskih malformacija mozga predstavlja osnovu savremenog dijagnostičkog, prognostičkog i terapijskog pristupa u cerebrovaskularnoj neurohirurgiji. Klasifikacije AVM ne služe samo kao deskriptivni modeli angioarhitekture, već imaju ključnu ulogu u stratifikaciji rizika hirurške resekcije, indikacijama za endovaskularni ili radiohirurški tretman, kao i u predviđanju funkcionalnog i angiografskog ishoda.

Prvi pokušaj sistematizovanja vaskularnih malformacija mozga potiče iz ranog 20. Veka i vezuje se za rad Harvey-ja Cushinga (Cushing, 1930), koji je među prvima jasno ukazao na postojanje dva različita tipa vaskularnih anomalija mozga, njihovu kliničku ekspresiju i značaj za neurohiruršku praksu(96).

Nakon ovog začetničkog okvira, tokom narednih decenija brojni autori predlagali su sopstvene klasifikacije koje su nastojale da dodatno razgraniče histološku građu, hemodinamske osobine i kliničke implikacije vaskularnih malformacija mozga.

Kulminacija ovih napora desila se 1966 godine, kada je McCormack sa saradnicima formulisao danas najprihvaćeniju patomorfološku klasifikaciju(29). Njegova podela obuhvata šest osnovnih entiteta:

1. arteriovenske malformacije
2. venske angiome
3. kavernoze angiome
4. kapilarne teleangiektazije
5. direktne arteriovenske fistule
6. mešovite angiome

Zahvaljujući svojoj kompatibilnosti s kliničkim i neuroradiološkim nalazima, McCormack-ova podela se zadržala kao najzastupljeniji model klasifikacije vaskularnih malformacija do danas.

Nešto kasnije, 1969 godine, Newton i Cronqvist su objavili angiografsku podelu AVM (86). Naime, oni su na osnovu porekla dovodnih arterija podelili AVM na pijane, duralne i kombinovane.

Najznačajnije klasifikacije danas uključuju: Spetzler–Martin skalu (SM), dopunjenu Spetzler–Martin skalu (Supp. SM, Lawton–Young) i Spetzler–Ponce (SP) klasifikaciju, dok su u specifičnim situacijama, naročito kod radiohirurgije i embolizacije, značajni dodatni sistemi (Pollock–Flickinger RBAS, VRAS, Feliciano endovascular scale, Buffalo score, RAGS). Važno je naglasiti da ove klasifikacije predviđaju rizik lečenja, ali ne procenjuju direktno prirodni rizik rupture AVM.

Spetzler–Martin klasifikacija

Spetzler i Martin su 1986. Godine predstavili prvu sveobuhvatnu prognostičku skalu koja je dizajnirana da predvidi operativni rizik mikrohirurške resekcije cerebralnih AVM. Ova skala je rezultat dugogodišnjeg iskustva u mikrohirurškom lečenju AVM u eri tehnološkog i konceptualnog razvoja mikrovaskularne neurohirurgije, te je postala standard kojim se meri „operativna izvodljivost” i verovatnoća trajnog neurološkog deficita nakon resekcije(97).

Skala obuhvata tri parametra direktno povezana sa hirurškom kompleksnošću AVM: veličinu nidusa, prisutnost duboke venske drenaže i lokalizaciju u elokventnom parenhimu.

Sabiranjem bodova ova tri parametra formira se gradus od I do V, pri čemu niži gradusi predstavljaju povoljniju hiruršku prognozu. U praksi, gradusi I i II uglavnom se smatraju „hirurški povoljnim“, jer kod mladih bolesnika resekcija nudi definitivno izlječenje uz relativno nizak rizik trajnog neurološkog deficita. Gradus III predstavlja heterogenu, klinički najizazovnijiu grupu, dok se gradusi IV i V obično ne preporučuju za primarnu mikrohirurgiju zbog visokog rizika teških komplikacija. Važno je naglasiti da SM skala opisuje rizik lečenja, a ne rizik prirodnog toka bolesti, što se smatra jednim od ključnih nedostataka.

Tabela 3. Spetzler-Martin skala

Veličina nidusa	
<3 cm	1
3–6 cm	2
>6 cm	3
Duboka venska drenaža	
Da	1
Ne	0
Elokventna lokalizacija	
Da	1
Ne	0

Dopunjena Spetzler–Martin klasifikacija (Lawton–Young)

Lawton i saradnici (2010) su ispitivali zašto bolesnici sa istim SM gradusom mogu imati bitno različite ishode operacije(98). Shvatili su da hirurški rizik ne zavisi samo od anatomije AVM, već i od karakteristika pacijenta i morfologije nidusa.

Dopunjena skala se sabira sa originalnom SM skalom, stvarajući „kombinovani“ prognostički skor koji se kreće od 2 do 10. Na osnovu njega dobija se razlika između hirurški podnošljivog rizika i neprihvatljivo visokog rizika: vrednosti do 6 obično se smatraju prihvatljivim rizikom, naročito kod mladih pacijenata, dok skorovi iznad 6 sugerišu potrebu za radiohirurgijom, embolizacijom ili odustajanjem od intervencije.

Tabela 4. Dopunjena Spetzler-Martin skala

Veličina nidusa		Starost pacijenta	
<3 cm	1	<20 god	
3–6 cm	2	20–40	
>6 cm	3	>40	
Duboka venska drenaža		Predhodna hemoragije	
Da	1	Da	
Ne	0	Ne	
Elokventna lokalizacija		Kompaktnos nidusa	
Da	1	Da	
Ne	0	Ne	

Kim i saradnici (2015) su validirali ovaj sistem na čak 1009 operisanih bolesnika i pokazali da dopunjena SM skala preciznije predviđa postoperativni deficit nego sama SM skala(99).

Spetzler-Ponce klasifikacija

Da bi se kliničko odlučivanje dodatno pojednostavilo, Spetzler i Ponce su 2011. Godine predstavili klasifikaciju koja sve AVM deli u tri kategorije zasnovane isključivo na SM gradusu(100). Tako su gradusi I i II objedinjeni u klasu A, gradus III u klasu B, dok su IV i V svrstani u klasu C. Ova trostepena klasifikacija ne uvodi nova bodovanja, već predstavlja praktičnu „trijažu“: klasa A označava lezije kod kojih je mikrohirurgija uglavnom terapija izbora, klasa B predstavlja prelaznu zonu odluke u kojoj strategija zavisi od dopunjene skale i multimodalnog pristupa, dok klasa C označava malformacije kod kojih primarna mikrohirurgija obično nije opravdana, jer je očekivani rizik komplikacija veći od potencijalne koristi.

Tabela 5. Spetzler-Ponce klasifikacija

Spetzler-Ponce klasa	Odgovarajući SM gradus
Klasa A	SM I-II
Klasa B	SM III
Klasa C	SM IV-V

Hirurški rizik po Spetzler-Ponce

Klasa A (SM I-II): niskorizične lezije — mikrohirurgija je terapija izbora.

Klasa B (SM III): heterogena grupa — odluka individualizovana;

Klasa C (SM IV-V): primarna mikrohirurgija nije preporučljiva osim u izuzetnim slučajevima ili multimodalno.

Specijalizovani skorovi za radiohirurgiju i embolizaciju

Iako je mikrohirurška resekcija najstariji i najdirektniji oblik definitivnog lečenja arteriovenskih malformacija mozga, značajan deo bolesnika danas se zbrinjava radiohirurgijom ili endovaskularnim procedurama. Kako klasične hirurške skale (Spetzler-Martin, dopunjena SM, Spetzler-Ponce) predviđaju operativni rizik, a ne uspešnost radiohirurgije ili embolizacije, bilo je neophodno razviti posebne skorove koji preciznije kvantifikuju verovatnoću povoljnog ishoda za ove modalitete lečenja. Upravo iz te potrebe nastaju specijalizovani sistemi bodovanja koji se zasnivaju na parametrima značajnim za obliteraciju nidusa putem radiohirurgije ili endovaskularnih intervencija.

Radiosurgery-Based AVM Score (Pollock-Flickinger)

Prvi sistem dizajniran isključivo za potrebe stereotaktičke radiohirurgije jeste Radiosurgery-Based AVM Score, koji su 2002. Godine predložili Pollock i Flickinger(101). Autori su identifikovali koje karakteristike malformacije najviše utiču na verovatnoću kompletne

obliteracije bez indukovano neurološkog deficita. U središtu tog modela nalaze se tri faktora: volumen nidusa, starost pacijenta i lokacija AVM.

Volumen nidusa, izražen u mililitrima, pokazuje direktnu korelaciju sa verovatnoćom potpunog zatvaranja nakon radiohirurgije. Malformacije malog volumena imaju znatno veću verovatnoću totalne obliteracije jer zračenje može biti preciznije usmereno uz adekvatnu dozu.

Starost pacijenta takođe se pokazala kao nezavisni prognostički faktor: mlađi pacijenti imaju veću radiosenzitivnost i bolje podnose terapiju.

Treći element skora je lokacija AVM, pri čemu lezije smeštene u dubokim ili elokventnim regijama imaju manju toleranciju na terapijske doze i samim tim nižu verovatnoću bezbednog i kompletnog zatvaranja.

Ovaj skor je validiran i apsolutno potvrđen od strane Raffa-e i saradnika 2009 godine(102).

VRAS skala (Virginia Radiosurgery AVM Scale)

Sa razvojem velikih centara i pristupa većem broju bolesnika, pojavila se potreba za skorom koji bi bolje diskriminisao različite fenotipove AVM kada se leče radiohirurgijom.

Starke i saradnici su 2013. Godine predstavili VRAS skalu (Virginia Radiosurgery AVM Scale), zasnovanu na rezultatima čak 1012 pacijenata lečenih radiohirurgijom, što je učinilo ovaj skor statistički jačim od prethodnih(103).

VRAS zadržava neke ključne elemente Pollock–Flickinger skora, posebno značaj volumena i lokacije, ali dodaje još jedan klinički važan faktor – hemoragičnu prezentaciju.

Utvrđeno je da AVM koji su se prethodno manifestovali intrakranijalnim krvarenjem imaju nešto drugačiji odgovor na radiohirurgiju u odnosu na nerupturirane lezije. Hemoragija može dovesti do reaktivnih promena u okolnom tkivu, smanjenja perfuzije i izmenu vaskularnih karakteristika nidusa, što može povećati otpornost na zračenje i smanjiti efikasnost.

VRAS skala je zbog toga postala praktičan alat za procenu verovatnoće povoljnog ishoda radiohirurgije, koji ne meri samo angiografsko zatvaranje, već i odsustvo komplikacija. Danas se široko koristi u specijalizovanim centrima, kao standardni deo algoritma kod pacijenata koji nisu idealni za mikrohirurgiju ili kod onih kod kojih multimodalna terapija uključuje radiohirurgiju kao budući ili završni korak.

Endovaskularne skale za embolizaciju AVM

Za razliku od radiohirurgije, endovaskularno lečenje AVM ne teži uvek kompletnoj obliteraciji nidusa, već može imati za cilj smanjenje protoka, zatvaranje visokorizičnih aneurizmatičkih komponenti ili pripremu malformacije za bezbedniju mikrohiruršku resekciju ili radiohirurgiju. Upravo zbog takvog specifičnog cilja embolizacije, klasične hirurške i radiohirurške skale nisu mogle adekvatno da predvide njen rizik.

Feliciano i saradnici su 2010. Godine predložili skalu koja procenjuje kompleksnost embolizacije na osnovu detaljne angioarhitekture – broja i tipa arterijskih hranilica, karaktera venske drenaže i prisustva intranidalnih aneurizmi. Uvažavanje intranidalnih aneurizmi posebno je važno, jer one predstavljaju najslabije tačke šanta i nose visok rizik rupture tokom manipulacije mikrokatereta ili prilikom injekcije embolizata. Konfiguracija venske drenaže takođe utiče na rizik komplikacija, posebno na mogućnost retrogradnog pritiska i rupture nidusa usled iznenadnog zatvaranja odliva(104).

Kasniji Buffalo score, razvijen 2015. Godine, nadovezuje se na ovaj koncept, dodatno razmatrajući procenu verovatnoće potpune ili parcijalne embolizacije sa prihvatljivim

rizikom(105). Buffalo skor se sve više koristi u endovaskularnim centrima jer, osim morbiditeta, daje i predikciju tehničke izvodljivosti procedure u zavisnosti od vaskularne konfiguracije AVM.

RAGS skala za rupturirane AVM (Ruptured AVM Grading Scale)

Za razliku od prethodnih skorova koji predviđaju uspešnost lečenja, RAGS skala (Ruptured AVM Grading Scale), koju su Silva i saradnici predstavili 2020. Godine, ima sasvim drugačiju svrhu – ona predviđa funkcionalni ishod pacijenta koji se prezentuje rupturom AVM. RAGS proširuje logiku Hunt–Hess skale, poznate iz patologije aneurizmatске subarahnoidalne hemoragije, i primenjuje je na AVM hemoragiju, uz dodatno vrednovanje starosti bolesnika i anatomskih karakteristika lezije(106).

Starost je ključni element, jer sposobnost centralnog nervnog sistema da se oporavi nakon masivnog krvarenja opada sa godinama, dok oštećenje elokventnog tkiva nakon hemoragije ima dalekosežnije posledice kod starijih osoba. Pored toga, prisustvo duboke venske drenaže i elokventne lokalizacije AVM utiče na težinu kliničke slike, verovatnoću sekundarnih komplikacija i konačni funkcionalni ishod, koji se kvantifikuje modifikovanom Rankinovom skalom (mRS). Ono što čini RAGS jedinstvenim jeste činjenica da je to prvi skor koji ne samo da procenjuje težinu rupture, već prognostikuje tok oporavka, čime omogućava poređenje ishoda različitih terapijskih modaliteta kod rupturiranih AVM, uključujući konzervativno lečenje, dekompresiju, embolizaciju, radiohirurgiju ili odloženu resekciju.

1.6. LEČENJE ARTERIOVENSKIH MALFORMACIJA

Arteriovenske malformacije (AVM) mozga predstavljaju jednu od najsloženijih neurovaskularnih patologija. Zbog svoje anatomske heterogenosti, varijabilnosti u hemodinamici, nepredvidivog toka bolesti i potencijala za spontanu rupturu, donošenje terapijske odluke je izuzetno složen proces. Kao rezultat toga, optimalno lečenje AVM zahteva multidisciplinarni pristup što omogućava da se kombinacijom različitih modaliteta terapije minimizuju rizici i maksimizuje šansa za dobar ishod (89).

Savremeno lečenje arteriovenskih malformacija obuhvata čitav spektar terapijskih pristupa, uključujući mikrohruršku resekciju, endovaskularne intervencije, stereotaktičku radiohirurgiju, njihove kombinovane multimodalne protokole, kao i kliničko praćenje uz konzervativno lečenje kod pažljivo selektovanih pacijenata.

Iako endovaskularne metode i radiohirurgija imaju svoju ulogu u selektovanim slučajevima, mikrohrurška resekcija AVM i dalje važi za zlatni standard jer jedino ona omogućava trenutnu i kompletnu eliminaciju malformacije, a samim tim i trajno uklanjanje rizika od intrakranijalne hemoragije.

Odluka o optimalnom tretmanu AVM zahteva poznavanje mogućnosti, rizika i ishoda svih metoda lečenja kao i odlično poznavanje prirodnog toka bolesti.

Iako postoji opšti konsenzus da rupturirane arteriovenske malformacije mozga zahtevaju određeni vid lečenja radi prevencije ponovnog krvarenja, optimalan pristup terapiji nerupturiranih arteriovenskih malformacija (ubAVM) ostaje predmet kontroverzi, naročito nakon rezultata ARUBA studije iz 2014 godine(107). U ovoj studiji je pokazano da pacijenti lečeni konzervativno imaju nižu stopu mortaliteta i moždanog udara u poređenju sa onima koji su podvrgnuti intervenciji. Konkretno, tokom prosečnog perioda praćenja od 33,2 meseca, 30,7% pacijenata iz interventne grupe imalo je simptomatski moždani udar ili smrt, nasuprot samo 10,1% pacijenata koji su samo klinički praćeni. Takođe, kliničko pogoršanje (definisano kao skor ≥ 2 na modifikovanoj Rankin skali) bilo je znatno češće u interventnoj grupi (46,2%) nego u konzervativnoj grupi (15,1%). Procenjena godišnja stopa spontane rupture AVM iznosila je 2,2%.

Međutim, ARUBA studija poseduje nekoliko značajnih ograničenja. Randomizovano je samo 226 od ukupno 1.740 podobnih pacijenata (13%), što otvara prostor za selekcionu pristrasnost. Od pacijenata dodeljenih intervencionom lečenju, većina je imala niskogradusne AVM, ali je samo manji procenat (15,8%) podvrgnut hirurškoj resekciji, koja se smatra zlatnim standardom za takve lezije. Umesto toga, veliki broj pacijenata lečen je isključivo endovaskularnom embolizacijom ili stereotaktičkom radiohirurgijom, terapijama koje mogu nositi viši rizik od perioperativne hemoragije.

Nakon ARUBA studije, brojni autori kritikovali su njen dizajn, kratak period praćenja i izvedene zaključke.

Kasnije publikovane studije koje su analizirale hirurško lečenje pacijenata koji bi bili podobni za ARUBA protokol pokazale su znatno niže stope simptomatskog moždanog udara ili smrti (9,3–16,1%) i kliničkog pogoršanja (4,5–13,8%) u poređenju sa interventnom grupom u ARUBA studiji (108–111).

Izbor optimalnog tretmana arteriovenskih malformacija ne zavisi samo od karakteristika pacijenta, kao što su starosno doba, klinički status i prisutni komorbiditeti, niti isključivo od morfoloških i hemodinamskih osobenosti same lezije, već se dodatno određuje i iskustvom, organizacijom i tehnološkim kapacitetom hirurškog tima i ustanove u kojoj se lečenje sprovodi. Stoga odluka o terapijskom pristupu predstavlja rezultat istovremenog razmatranja tri komponente: faktora pacijenta, specifičnih karakteristika AVM, i performansi

multidisciplinarnog neurovaskularnog tima, koji svojim znanjem, veštinama i logističkim mogućnostima u presudnoj meri utiče na sigurnost i uspešnost izabranog lečenja.

U proceni faktora vezanih za samu arteriovensku malformaciju, kliničaru je na raspolaganju niz validiranih klasifikacionih sistema i prognostičkih skala koje kvantifikuju hirurški, endovaskularni ili radiohirurški rizik, i time umanjuju subjektivizaciju u donošenju terapijske odluke.

Hirurški rizik se najčešće procenjuje pomoću Spetzler–Martin (SM), dopunjene Spetzler–Martin (Supp. SM) i Spetzler–Ponce (SP) klasifikacije. Radiohirurški rizik (SRS) se procenjuje pomoću Pollock–Flickinger skora, kao i Virginia sistema. Endovaskularni rizik se sve više sagledava pomoću Buffalo skora, i AVM neuroendovascular skora, koji klasifikuju malformacije prema stepenu tehnološke i tehničke kompleksnosti embolizacije, a ne samo prema anatomskoj dimenziji.

Sve ove skale zajedno omogućavaju da se terapijska strategija ne zasniva samo na morfologiji AVM, već na proceni rizika prirodnog toka bolesti, rizika hirurške resekcije, potencijalne endovaskularne intervencije i verovatnog uspeha radiohirurgije. Time se odluka o lečenju postavlja u domenu precizne i personalizovane i prediktivne neurohirurgije, u kojoj kao ključni parametar ne dominira samo anatomija lezije, već sinteza anatomsko-hemodinamskih karakteristika sa prognostičkim ishodima specifičnih terapijskih modaliteta.

Mikrokirurško lečenje arteriovenskih malformacija mozga

Procena prikladnosti mikrohirurške resekcije arteriovenskih malformacija predstavlja centralnu tačku savremene neurovaskularne terapije i zavisi od uravnoteženja prirodnog rizika rupture u odnosu na rizik hirurške intervencije. U cilju objektivizacije odlučivanja, savremena neurohirurgija se ne oslanja samo na opisne angiografske karakteristike, već koristi validirane klasifikacione sisteme i prognostičke modele koji omogućavaju predikciju ishoda i kategorizaciju operabilnosti (3). Time se indikacija za operaciju transformiše iz subjektivne hirurške procene u statistički potkrepljen terapijski izbor.

Najšire prihvaćen sistem procene hirurške izvodljivosti je Spetzler–Martin (SM) klasifikacija, koja kombinovanjem tri ključna parametra — veličine malformacije, karaktera venske drenaže i lokalizacije u elokventnim područjima mozga generiše pet prognostičkih gradusa. Niskogradusne malformacije (SM gradus I–II) imaju izuzetno niski perioperativni morbiditet i mortalitet i predstavljaju najpovoljnije indikacije za mikrohiruršku ekstirpaciju, sa izvesnošću potpunog uklanjanja lezije i trenutnog eliminisanja rizika od buduće hemoragije. Malformacije SM gradusa III zauzimaju „graničnu zonu“, gde odluka o operaciji zavisi od interakcije anatomske konfiguracije nidusa, starosti pacijenta, kliničke prezentacije i iskustva hirurškog tima (98).

Dalji napredak u prognostičkom modelovanju omogućio je razvoj dopunjene Spetzler–Martin (Supp. SM) klasifikacije, koja u standardne SM kriterijume dodaje tri klinička prediktora: starost pacijenta, rupturiranu/nerupturiranu prezentaciju i difuznost nidusa (98). Ovim je premošćena ključna slabost originalnog SM sistema, jer klinička prezentacija i difuzna angioarhitektura mogu značajno uticati na rizik operacije nezavisno od angiografskih parametara. Supp. SM klasifikacija tako omogućava preciznije klasifikovanje lezija SM gradusa III, čije hirurško lečenje može imati potpuno različite ishode zavisno od morfologije, vaskularne konfiguracije i kliničkog konteksta.

U cilju pojednostavljivanja kliničkih algoritama, uvedena je Spetzler–Ponce (SP) klasifikacija, koja redukuje kompleksnost procene AVM u tri terapijske kategorije (A, B, C), na osnovu verovatnoće da hirurški rizik bude manji od rizika prirodnog toka (100). Ovaj sistem

jasno ukazuje ne samo kada je mikrohirurgija moguća, već i kada je obavezna (SP grupa A), kada treba razmotriti kombinovanu terapiju (SP grupa B), i kada je operacija u nerupturiranim slučajevima kontraindikovana (SP grupa C).

Važan aspekt savremene hirurške selekcije AVM odnosi se na minimalnu prihvatljivost rezidualne lezije. Budući da parcijalna resekcija ne eliminiše rizik od rupture i može ga čak povećati usled destabilizacije hemodinamike nidusa mikrohirurgija je opravdana samo ukoliko se očekuje kompletna ekstirpacija (112).

Ova premisa predstavlja ujedno i etički okvir hirurškog odlučivanja, budući da nekompletna operacija pacijenta izlaže dvostrukom riziku: intraoperativnoj leziji zdravog moždanog parenhima i postinteraktivnom riziku rupture.

Uloga navedenih klasifikacionih i prediktivnih modela dodatno dobija značaj kada se u procenu integriše iskustvo i tehnička spremnost neurovaskularnog tima. Identični suppl. SM ili SP gradus u dve različite ustanove ne mora imati istu prognostičku težinu, budući da mikrohirurgija AVM zahteva napredno znanje mikrovaskularne anatomije i tim sa puno hirurškog iskustva(3). Tako se indikacija za hirurgiju ne određuje samo morfologijom AVM, već i performansom multidisciplinarnog centra, što u potpunosti usklađuje klasifikacione sisteme sa realnim mogućnostima lečenja

Hirurška tehnika i principi

Sa mikroneurohirurškog stanovišta, svaka arteriovenska malformacija mozga može se precizno analizirati i sistematski lečiti kroz osam jasno definisanih operativnih koraka: ekspoziciju, subarahnoidalnu disekciju, identifikaciju drenažne vene, identifikaciju hranećih arterija, pijalnu disekciju, parenhimsku disekciju, endimsku ili duboku disekciju i, konačno, kompletnu resekciju lezije.

Hirurška procedura započinje kraniotomijom, kojom se izlaže kortikalna površina na kojoj se arteriovenska malformacija nalazi. Ove kraniotomije su po pravilu široke i ne mogu se smatrati minimalno invazivnim, budući da je neophodno obezbediti adekvatan pregled i praćenje toka hranećih arterija i drenažnih vena koje dovode i odvođe krv iz malformacije. Dodatni operativni prostor potreban je i za bezbednu disekciju subarahnoidalnih prostora, kao i za prilagođavanje intraoperativnim pomerajima moždanog parenhima tokom resekcije.

Subarahnoidalna disekcija podrazumeva detaljno ispitivanje arteriovenske malformacije pod operativnim mikroskopom, uz postepeno otvaranje složene mreže subarahnoidalnih prostora i razdvajanje arahnoidnih membrana. Ovaj proces uključuje prekid interlobarnih trabekula i razdvajanje međusobno povezanih cisternalnih prostora. U suštini, subarahnoidalna disekcija predstavlja praktičnu translaciju angiografske anatomije u operativno polje, pri čemu se abnormalne hraneće arterije i morfološki izmenjene drenažne vene analiziraju radi pouzdane identifikacije njihovog angiografskog porekla i uloge.

Jedan od najvažnijih principa uspešne hirurgije arteriovenskih malformacija jeste očuvanje glavne drenažne vene sve do samog završetka resekcije. Iako se u prisustvu snažnih arterijskih dovoda može činiti nelogičnim da se eferentne vene postave u središte disekcione strategije, intraoperativne rupture AVM najčešće nastaju upravo usled prevremene opstrukcije venske drenaže. Takva opstrukcija dovodi do naglog porasta intranidalnog pritiska, distenzije malformacije i njenog pucanja, praćenog masivnim krvarenjem u operativnom polju. Za razliku od rupture intracerebralne aneurizme, kod rupture AVM ne postoji unapred definisana i pouzdana strategija kontrole krvarenja. Tamponada ili manuelna kompresija su neefikasne zbog postojanja više simultanih izvora krvarenja, aspiracija često ne omogućava adekvatnu

preglednost operativnog polja, dok je broj hranećih arterija prevelik da bi se brzo i potpuno kontrolisao. Iz tih razloga, očuvanje drenažne vene do završne faze operacije predstavlja ključni preduslov bezbedne resekcije.

Drenažna vena, osim svoje hemodinamske uloge, ima i značajnu orijentacionu vrednost, jer usmerava disekciju ka nidusu arteriovenske malformacije. Oko jedne trećine AVM lokalizovano je subkortikalno, dok približno dve trećine ima površinsku vensku drenažu, što znači da je u velikom broju slučajeva jedini vidljivi element na kortikalnoj površini upravo arterializovana vena. Tokom napredovanja disekcije, promene boje drenažne vene — od svetlocrvene, preko tamnoljubičaste, do plavičaste — predstavljaju vizuelni pokazatelj smanjenja arteriovenskog šanta i napredovanja operativnog zahvata.

Još jedan fundamentalni hirurški princip odnosi se na način zbrinjavanja hranećih arterija, koje treba koagulisati ili klipovati što bliže mestu njihovog ulaska u nidus arteriovenske malformacije. Previše proksimalna okluzija može dovesti do isključenja normalnih arterijskih grana i izazvati ishemijska oštećenja okolnog moždanog parenhima, dok suviše distalna okluzija može rezultirati krvarenjem iz nidusa ili očuvanjem proksimalnih hranećih grana. U neposrednoj blizini AVM mogu se identifikovati različiti tipovi arterijskih sudova, uključujući terminalne (direktne) hraneće arterije, tranzitne (indirektne) arterije, perforantne arterije, horoidalne arterije, kao i tzv. „posmatračke“ (bystander) tzzranzijentne arterije koje ne učestvuju u vaskularizaciji malformacije. Disekcija pia mater mozga usmerena je ka hranećim arterijama na kortikalnoj površini, tzv. Arterijskim frontovima, na mestima gde se ovi površinski arterijski dovodi susreću sa arteriovenskom malformacijom. Tokom ove faze operacije neophodno je strogo poštovanje funkcionalne elokventnosti zahvaćenog moždanog tkiva, uz održavanje ravni disekcije u neposrednoj blizini same malformacije, kako bi se smanjio rizik od postoperativnog neurološkog deficita.

Parenhimska disekcija omogućava postepeno odvajanje arteriovenske malformacije od okolnog moždanog parenhima i predstavlja približno dve trećine ukupne cirkumferencijalne disekcije. U ovoj fazi se sukcesivno zatvaraju sve konvergentne hraneće arterije koje snabdevaju malformaciju, dok se sekundarne drenažne vene postepeno redukuju.

Većina AVM ima kompaktnu arhitekturu, jasno definisane granice i dobru separabilnost od okolnog moždanog tkiva, što značajno olakšava parenhimsku disekciju. Suprotno tome, difuzne arteriovenske malformacije odlikuju se nejasnim granicama, isprepletanošću sa normalnim parenhimom i slabom razdvojivošću, što ih čini tehnički znatno zahtevnijim za hirurško lečenje. U takvim situacijama neurohirurg mora pažljivo uspostaviti optimalnu ravan razdvajanja između malformacije i mozga. Dinamička ravnoteža između očuvanja elokventnog moždanog tkiva i postizanja adekvatne hemostaze često zahteva prilagođavanje disekcione ravni, što predstavlja poseban intraoperativni izazov.

Ependimalna disekcija predstavlja završnu fazu hirurškog zahvata i odvija se u vršnom delu klasičnog „koničnog“ oblika arteriovenske malformacije, koji je orijentisan ka ependimu. Iako sam termin može biti donekle neprecizan, s obzirom na to da mnoge AVM ne dopiru do komornog sistema, on se koristi za označavanje najdublje faze disekcije. Ova ravan je dijametralno suprotna operateru i inherentno slabo pregledna, jer je zaklonjena samim nidusom malformacije. U ovom području se često nalaze perforantne i horoidalne arterije, čija koagulacija može biti tehnički otežana. Arteriovenska malformacija može se bezbedno resecirati tek nakon što su sve njene ivice u potpunosti cirkumferencijalno disekovane, arterijski dovodi potpuno prekinuti i kada drenažna vena promeni boju iz crvene u plavičastu, što ukazuje na prestanak arterijalizacije.

Takodje, razvoj intraoperativnih optičkih tehnika zasnovanih na fluorescentnim kontrastnim sredstvima, pre svega indocijan-zelenom (indocyanine green, ICG), značajno je unapredio vizualizaciju angioarhitekture arteriovenskih malformacija in situ i poboljšao sigurnost mikrohirurške resekcije i olakšao rad hirurgu. Na ovaj način moguće je neposredno,

dinamički i u visokoj rezoluciji sagledati arterijske hranilice, nidus i drenažne vene AVM, kao i odnos ovih struktura prema normalnoj vaskulaturi mozga, bez potrebe za dodatnim manipulacijama tkiva.

Prvu kliničku primenu intraoperativne NIR videoangiografije (Near-Infrared Video Angiography) sa ICG u neurovaskularnoj hirurgiji opisali su Raabe i saradnici 2003 godine (113).

Dodatni napredak postignut je uvođenjem kvantitativnih i polukvantitativnih softverskih alata, kao što je „FLOW 800“ analiza, koja se nadovezuje na ICG videoangiografiju i generiše kolor-kodirane perfuzione mape i vremenske krive intenziteta fluorescencije (114).

Washington i saradnici su pokazali da ICG videoangiografija u velikom broju slučajeva pruža podatke ekvivalentne intraoperativnoj angiografiji (115).

Kod pacijenata sa povoljnim gradusima arteriovenskih malformacija, očekivani funkcionalni ishodi nakon mikroneurohirurške resekcije u pravilu su veoma dobri, što dodatno potvrđuje opravdanost hirurškog pristupa u selektovanim slučajevima.

Iako se savremena mikrohrurška tehnika oslanja na preciznu vaskularnu disekciju, kontrolu dubokih hranilica i princip postupnog očuvanja drenažnih vena, uspeh operativnog lečenja arteriovenskih malformacija ne zavisi samo od manualne veštine i dobre tehnike, već i od strategijskog razumevanja organizacije nidusa u odnosu na mozak koji ga okružuje.

Upravo iz potrebe da se operativno planiranje ujednači i teorijski sistematizuje, razvijen je Lawtonov koncept „kutije“ (The box concept) (116).

On predstavlja prostorno-hirurški model koji omogućava predvidljiv i standardizovan način resekcije arteriovenskih malformacija, posmatrajući nidus kao zatvoreni trodimenzionalni vaskularni sistem smešten unutar jasno omeđene anatomske jedinice — „kutije“.

Prema Lawtonu, „kutija“ je virtuelni prostor koji ima gornju površinu (krov- korteks i kortikalne vene koje treba očuvati), bočne zidove (subkortikalna vlakna i površinski dovodi koji se ligiraju prvi) i donju površinu (dno - subependimalni perforatori i duboki sudovi koji se zbrinjavaju poslednji). Sadržaj „kutije“ je nidus. Takođe, svaka strana „kutije“ se karakteriše prema arterijskom dotoku („vruća“ ili „hladna“), odnosu prema elokventnim regionima, dubini (pijalna, parenhimatozna ili endependimalna), kao i statusu rupture. Ovaj model zatim organizuje i hiruršku disekciju: „vruće“ strane se rešavaju prve radi de-arterijalizacije, rupturirane strane se „otvaraju“ rano zbog pristupa kroz hematoma, dok se elokventne regije ostavljaju za kasniju fazu kada je nidus „tih“. „Kutija“ se prazni tako što se prvo uklanjaju površne hranilice i periferne veze sa okolnim parenhimom, zatim se vrši circumferencijalna disekcija zidova kutije, a duboki perforatori i drenažne vene se čuvaju sve do poslednje faze, kada se nidus već „kolabira“ usled gubitka dotoka.

Lawton polazi od premise da hirurška komplikacija AVM ne nastaje zbog nepoznavanja uzroka krvarenja, već zbog pogrešnog redosleda otvaranja zidova „kutije“. Preuranjena koagulacija drenažnih vena zatvara izlaz iz kutije i povećava intranidalni pritisak, što dovodi do eksplozivnog krvarenja („nagli pritisak unutar kutije traži izlaz“). Stoga se prvo „otvaraju“ arterijski ulazi, dok se venski izlazi čuvaju do samog kraja.

Optimalno vreme za hirurško lečenje

Hirurško lečenje AVM u većini slučajeva predstavlja elektivnu proceduru. Kod rupturiranih AVM koje su dovele do intracerebralnog krvarenja, ali bez značajnog neurološkog deficita, preporučena je odložena operacija, najčešće u periodu od 2 do 6 nedelja nakon

hemoragije, što je u skladu sa savremenim preporukama eksperata (Derdeyn i sar., 2017 i Kato i sar., 2019 (3,117). U tom vremenskom intervalu rizik od ponovnog krvarenja je relativno nizak, dok odlaganje omogućava likvefakciju hematoma, resorpciju perilezionog edema i oporavak disautoregulisane moždane cirkulacije (3). Uz to, prema Kato i saradnicima, prisustvo krvnog sloja u subarahnoidnom prostoru neposredno nakon krvarenja otežava orijentaciju prema površinskoj anatomiji mozga i preciznu identifikaciju arterialnih dovoda i drenažnih vena AVM (117).

U situacijama životno ugrožavajuće hemoragije, neophodna je urgentna neurohirurška intervencija, evakuacije intracerebralnog hematoma i u slučaju kortikalnih AVM, resekcija malformata. Kod većih i dubokih AVM, preporučuje se samo pažljiva evakuacija hematoma, uz izbegavanje manipulacije samom malformacijom (3,117).

Komplikacije hirurškog lečenja

Uprkos napretku mikrohrurške tehnike, intraoperativnog monitoringa i savremenih vizuelizacionih strategija kao što su ICG-NIR videoangiografija, hirurgija AVM i dalje spada u najzahtevnije procedure neurohirurške prakse. Njena kompleksnost potiče iz činjenice da AVM nije tumorska masa koju treba ukloniti, već zatvoreni hemodinamski sistem, u kojem su patološki arterijski i venski kanali kompaktno integrisani u funkcionalni moždani parenhim.

Intraoperativne komplikacije hirurškog lečenja

Direktno oštećenje normalnog moždanog parenhima u neposrednoj okolini AVM može nastati iz više mehanizama tokom mikroneurohirurške resekcije.

Prvo, pristup malformaciji može voditi kroz funkcionalno značajne kortikalne ili subkortikalne regione, naročito kada AVM nema površinsku prezentaciju, pa se hirurg mora orijentisati transkortikalno i kroz elokventna područja.

Drugo, nepotrebno udaljavanje od ivice nidusa tokom disekcije, usmereno ka avaskularnoj beloj masi, ukazuje da je ravan resekcije previše široka; pravilna disekcija se najčešće sprovodi neposredno uz abnormalne vaskularne petlje malformacije.

Treće, preuranjena ili nepravilna koagulacija hranilica može ugroziti perfuziju zdravog mozga, budući da mnoge arterije istovremeno snabdevaju i nidus i normalno tkivo; zato se ove arterije moraju zatvarati tačno na mestu njihovog ulaska u AVM, kako bi se sprečila ishemijska lezija okolnog parenhima.

Četvrto, preterana retrakcija okolnog mozga, naročito u situaciji već kompromitovane perfuzije zbog visokoprotočnog AVM, može dovesti do hipoperfuzije i dodatnog oštećenja tkiva

Intraoperativna hemoragija najčešće je posledica disekcije kroz malformaciju, umesto cirkumferencijalnog odvajanjem uz ivicu nidusa, kada se krvni sudovi selektivno zatvaraju jedan po jedan. Krvarenje takođe može nastati iz okolnog tkiva ako velike hranilice nisu adekvatno koagulisane ili kada bipolarna koagulacija ne obezbeđuje trajnu okluziju, pa je neophodna primena hemostatskog klipa. Nekontrolisani gubitak krvi može nastati i usled preuranjene okluzije dominantnih drenažnih vena, jer zatvaranje njihovog lumena povećava intranidalni pritisak; izuzetak su situacije sa multiplim drenažnim venama, kada se manje značajne mogu žrtvovati radi olakšanja cirkumferencijalne disekcije.

Okluzija arterija en passage, koje prolaze kroz operativno polje bez direktnog učešća u ishrani AVM, predstavlja posebnu komplikaciju. One mogu trombozirati nakon agresivne koagulacije okolnog parenhima, pa se moraju pažljivo očuvati, uz zatvaranje samo onih grana koje selektivno snabdevaju malformaciju. Uvek je nužno „žrtvovati“ samo granu koja ulazi u nidus, a nikada samu arteriju koja istovremeno vaskularizuje i normalno moždano tkivo.

Postoperativne komplikacije hirurškog lečenja

Hemoragija iz zaostalog dela AVM predstavlja najčešću postoperativnu komplikaciju. Njena prevencija se bazira na upotrebi intraoperativne angiografije i temeljnoj inspekciji resekcionog polja pre zatvaranja rane, kako bi se potvrdilo da li postoji rezidualni segment arteriovenske malformacije.

Fenomen proboja normalnog perfuzionog pritiska (NPPB) dovodi do hemoragije i otoka mozga usled naglog preusmeravanja krvnog toka u hronično hipoperfundovani parenhim oko AVM. Prevencija NPPB zasniva se na etapnoj resekciji malformacije. NPPB je uzrok najtežih perioperativnih edema mozga i multiplih krvarenja. Iako je njegov patofiziološki mehanizam i dalje nedovoljno objašnjen, komplikacije NPPB najčešće su posledica prerane okluzije drenažne vene ili češće zaostalog segmenta AVM. Ukoliko reinspekcija operativnog polja nakon eliminacije malformacije ne ukaže na rezidualni deo AVM, jedino preostaje sprovođenje urgentne anesteziološke terapije, koja obuhvata postupke za snižavanje intrakranijalnog pritiska u vidu elevacije glave, primene manitola i/ili furosemida, kao i konačno uvođenje pacijenta u barbituratnu komu radi kontrole edema mozga.

Retrogradna tromboza hranilaca može se javiti kao posledica naglog prekida krvnog protoka u krvnim sudovima velikog kalibra. Preoperativna embolizacija može prevenirati ovu komplikaciju postepenim smanjivanjem protoka u hranilnim krvnim sudovima velikih AVM.

Cerebralni vazospazam je veoma retka postoperativna komplikacija koja je karakteristična za aneurizme, a ne za AVM. Njegova terapija zasniva se na sprovođenju 3H protokola: hipervolemija, hipertenzija i hemodilucija (118).

Epileptični napad predstavlja komplikaciju hirurškog lečenja AVM koja se registruje kod 6,5–50% pacijenata koji nisu imali napade pre intervencije. Kod pacijenata bez preoperativnih epileptičnih manifestacija, rizik od postoperativne trajne epilepsije je nizak. Preoperativna epilepsija često regresira nakon ekscizije AVM, sa najboljim rezultatima kod hirurškog lečenja lezija manjih od 3 cm (119).

Infekcija predstavlja direktnu posledicu dugotrajne operacije i velike kraniotomije, što je često neizbežno u hirurgiji AVM. Prevencija ove komplikacije podrazumeva rutinsku profilaktičku primenu antibiotika i podrazmevan rad u apsolutno sterilnim uslovima.

Endovaskularno lečenje arteriovenskih malformacija mozga

Endovaskularna terapija (EVT) arteriovenskih malformacija mozga (AVM) predstavlja minimalno invazivan metod kojim se selektivno zatvara (embolizuje) abnormalna vaskularna

mreža, delimično ili potpuno, kako bi se postigla kontrola hemodinamike i redukcija rizika od intracerebralnog krvarenja. Ovaj modalitet se razvijao kao odgovor na rizike klasične hirurške resekcije, naročito kod duboko lokalizovanih, elokventnih ili kompleksnih malformacija, kao i kao logični nastavak dijagnostičke cerebralne angiografije.

Počeci EVT su vezani António Egas Moniz-a, koji je 1927. Prvi uspešno demonstrirao tehniku cerebralne angiografije, omogućivši vizualizaciju moždanih krvnih sudova i njihovih anomalija — tumora, aneurizmi, malformacija arterija i vena (120–122). Ovaj pionirski korak stvorio je neophodne dijagnostičke preduslove za kasniji razvoj intervencionih i endovaskularnih procedura („minimalno invazivnih“ terapija) u neurohirurgiji.

Zaista prekretnica u lečenju arteriovenskih malformacija (AVM) dolazi sa radom A.J. Luessenhop i W.T. Spence, koji su 1960. Godina izvestili o prvoj „umetnoj embolizaciji“ cerebralnih arterija u jednom slučaju AVM-a. Ovaj događaj formalno označava početak ere savremene endovaskularne terapije AVM-a, prelazak sa dijagnostičkih i palijativnih intervencija ka pravoj terapijskoj strategiji (123).

Za razliku od mikrohirurgije gde je primarni cilj operacije potpuno i trenutno izlečenje pacijenta, primena endovaskularne embolizacije AVM-a, kako je sumiraju Valavanis i saradnici (124), obuhvata:

1. adjuvantnu embolizaciju, pre hirurške resekcije ili radiohirurške ablacije, sa ciljem smanjenja rizika od periproceduralnog morbiditeta.
2. delimičnu, palijativnu embolizaciju, usmerenu na hemodinamski rizične i strukturno slabe segmente angioarhitekture, radi smanjenja rizika od krvarenja ili poboljšanja simptoma povezanih sa AVM-om (npr. Epileptički napadi, fokalni neurološki ispadi).
3. kurativnu embolizaciju, kojom se postiže potpuna okluzija malformacije.

Adjuvantna i palijativna embolizacija

Prehirurška embolizacija

Odluke o indikacijama za adjuvantno endovaskularno lečenje arteriovenskih malformacija mozga (AVM) predstavljaju složen proces koji zahteva procenu u okviru multidisciplinarnog neurovaskularnog tima. Prilikom odlučivanja moraju se jasno definisati terapijski ciljevi za svakog pojedinačnog pacijenta, uzimajući u obzir kliničku prezentaciju bolesnika, morfologiju lezije, kao i njenu angioarhitekturu i lokalizaciju. Iako se algoritmi lečenja mogu koristiti kao orijentacione smernice, optimalan pristup zahteva sistematsku analizu svakog slučaja i individualizovano planiranje terapije.

Iako Meta analiza iz 2023 godine radjena na skoro 3000 pacijenata sugerše da preoperativna embolizacija nije neophodna izuzeci neizbežno postoje (125).

U pojedinim slučajevima, adjuvantna embolizacija može eliminisati duboke ili tehnički nepovoljne arterijske hranilice i na taj način učiniti hirurško uklanjanje sigurnije.

Sa druge strane, adjuvantna preoperativna embolizacija većih i ranije inoperabilnih AVM , omogućila je uspešnu resekciju istih (126).

U jednom izveštaju je zaključeno da preoperativna embolizacija AVM-a NBCA-om čini lezije većeg prečnika i višeg gradusa hirurški ekvivalentnim manjim i niskogradusnim malformacijama (127).

Takodje, kod AVM sa visokim protokom, simptomi mogu nastati usled fenomena „vaskularne krađe“ normalnog tkiva, a u takvim slučajevima palijativna parcijalna embolizacija može smanjiti protok i dovesti do kliničkog poboljšanja.

Pored toga, kod AVM svih gradusa, endovaskularna terapija može biti usmerena na lečenje intranidalnih ili hemodinamski povezanih aneurizmi. Naime, globalna stopa krvarenja kod AVM procenjuje se na oko 2–4% godišnje, ali kod lezija sa pratećim aneurizmama ona se penje na 7% ili više godišnje, što potvrđuje i kohortna studija da Costa I saradnika iz 2009 godine(11). Zbog visoke smrtnosti i morbiditeta vezanih za rupturu aneurizme, ove lezije su glavni cilj adjuvantnog endovaskularnog lečenja. U praksi, prema preporukama eksperata, AVM sa aneurizmama koje su uzrok akutnog krvarenja često se leče etapno: urgentno se tretira aneurizma (embolizacijom ili klipovanjem), dok se sam AVM zbrinjava elektivno nakon stabilizacije pacijenta (3,117).

Takodje, poznato je da znaci povećanog otpora u venskom odvodu, poput dominantne jedne drenažne vene, stenotičnih segmenata ili ektazija drenažne vene, značajno povećavaju rizik od krvarenja. Ovi podaci su važni jer omogućavaju da se endovaskularna terapija usmeri upravo na „najopasnije“ delove angioarhitekture, na primer, na segment sa jednom stenotičnom drenažnom venom ili intranidalnu aneurizmu, čime se efektivno umanjuje rizik od krvarenja, čak i kada se ne teži potpunoj angiografskoj obliteraciji.

Ukoliko se odluči za sprovođenje adjuvantne preoperativne embolizacije postoje dva suštinski različita terapijska pristupa.

Jedan pristup zasniva se na agresivnoj strategiji, u okviru koje se nastoji postići embolizacija svih pristupačnih hranilica ili direktna okluzija pojedinačnih kompartmenta nidusa. Nasuprot tome, drugi pristup je konzervativniji, sa selektivnim zatvaranjem samo najrizičnijih arterijskih dovoda ili šantnih zona, uz izbegavanje forsirane kompletne okluzije nidusa tokom jednog zahvata (128–131).

Slična dilema postoji i u pogledu toga da li embolizaciju treba izvoditi u jednoj seansi ili etapno. Preferencija za jednodnevni ili postepeni, višefazni pristup često zavisi od iskustva i opredeljenja interventnog neuroradiologa, budući da postojeća literatura ne daje čvrst zaključak zasnovan na dokazima iz randomizovanih kontrolisanih studija. Retrospektivne serije, međutim, prikazale su dobre rezultate uz korišćenje oba pristupa, bilo kod onih koji favorizuju agresivnu jednokratnu embolizaciju, bilo kod grupa koje preferiraju etapno lečenje (128,131). Ipak, etapna embolizacija AVM omogućava postepenu normalizaciju lokalnih i regionalnih hemodinamskih parametara, što potencijalno smanjuje rizik od postoperativnog malignog cerebralnog edema i hemoragije. Ovakav pristup naročito se pokazuje korisnim kod velikih, visokoprotoknih AVM, gde nagla okluzija dominantnih šantova tokom jednog postupka može dovesti do akutnih hemodinamskih poremećaja i teških komplikacija.

Pre radiohirurgije

Iako je embolizacija pre radiohirurgije priznata adjuvantna strategija u lečenju cerebralnih AVM-a, ona je značajno ređe prihvaćena nego embolizacija pre mikroneurohirurške resekcije.

Kada se primenjuje pre radiohirurgije, osnovni ciljevi su: smanjenje zapremine nidusa, smanjenje rizika tokom latentnog perioda do potpune obliteracije i eliminacija onih anatomsko-hemodinamskih osobina AVM-a koje umanjuju uspešnost zračenja (132).

Deo autora ukazuje na to da embolizacija pre radiohirurgije ponekad smanjuje efikasnost radiohirurgije (133). Potencijalni mehanizmi ovakvog ishoda uključuju: rekanalizaciju prethodno zatvorenih sudova (naročito posle embolizacije česticama), zamagljavanje granica nidusa usled embolizacije proksimalnih arterijskih hranilica, (postojanje artefakata usled sastava embolizacionih sredstava koji mogu ometati precizno planiranje doze, lokalnu ishemiju koja podstiče sekundarnu angiogenezu, kao i promene geometrije AVM-a koje otežavaju conformalno doziranje i ciljanu radijaciju.

Zbog ovih ograničenja, poslednjih godina se razmatra i obrnut pristup — da se embolizacija sprovodi nakon radiohirurgije, umesto pre nje (134).

Kurativna embolizacija

Potpuno izlečenje AVM endovaskularnom embolizacijom kao jedinim tretmanom moguće je samo u strogo selektovanim slučajevima i u literaturi je opisano uglavnom kroz manje serije pacijenata. Kada se koriste tečni embolizacioni agensi na bazi cianoakrilata, stope kompletne angiografske okluzije dostižu oko 20% (135). Uvođenje etil-vinil-alkohol kopolimera (EVOH), kao što je Onyx, značajno je unapredilo rezultate, povećavajući ukupne stope totalne obliteracije do 51% kod celokupne populacije AVM i čak do 96% u slučajevima sa jednostavnijom angioarhitekturom (135–138). Dodatno poboljšanje postignuto je uvođenjem mikrokatertera sa odvojivim vrhom (detachable tip), koji omogućavaju dugotrajnu i kontrolisanu injekciju Onyx-a, što može povećati stopu kurativne embolizacije.

Najpogodniji kandidati za potpunu endovaskularnu obliteraciju su mali AVM sa ograničenim brojem hranilica, jer omogućavaju pouzdanije i potpunije zatvaranje nidusa. Međutim, upravo su takve malformacije često klasifikovane kao Spetzler–Martin gradus I ili II, i za njih je već dokazano da se mogu bezbedno i efikasno tretirati mikroneurohirurškom resekcijom (139). Stoga procenu rizika kurativne embolizacije treba uvek uporediti sa dokazanim i dugoročno pouzdanim benefitima hirurškog lečenja. Pored toga, ostaje otvoreno pitanje trajnosti embolizacije, budući da su opisani slučajevi recidiva AVM uprkos inicijalno potpuno dokumentovanoj angiografskoj obliteraciji (140). Zbog toga je dugoročno praćenje nužno pre nego što se embolizacija proglasi definitivno kurativnom.

Komplikacije embolizacije

Najčešće komplikacije endovaskularnog lečenja AVM su intracerebralno krvarenje i ishemijski moždani udar, a mehanizmi njihovog nastanka su brojni (141).

Ishemijske komplikacije obično su posledica tromboembolijskih događaja tokom kateterizacije, kao i nenamerne embolizacije normalnih arterijskih grana.

Krvarenje može nastati usled mehaničkog oštećenja zida krvnog suda ili ruptуре samog AVM (142). Perforacija mikrožicom ili mikrokatereterom naročito se može javiti tokom prolaska kroz tanke, izvijugane pijalne arterije koje često nemaju normalnu histološku strukturu. Aneurizme arterijskih hranilica retko rupturiraju tokom intervencije, a kada se to desi, rupturiraju bilo zbog hemodinamskog stresa bilo zbog manipulacije implantima.

Najčešći razlog krvarenja jeste ruptura nidusa tokom ili ubrzo nakon embolizacije. Najvažniji uzroci uključuju nenamernu okluziju drenažne vene pre potpunog zatvaranja šantnog sistema, kao i nagle promene protoka i pritiska unutar AVM (142). Upravo zbog ovih mehanizama se rutinski preporučuje snižavanje arterijskog krvnog pritiska nakon procedure, kako bi se izbeglo postproceduralno krvarenje (143).

Embolizacion sredstva

Razvoj embolizacionih materijala predstavlja najvažniji pojedinačni faktor koji je oblikovao mogućnosti endovaskularnog lečenja arteriovenskih malformacija mozga (AVM). Terapeutske strategije u ovoj oblasti prošle su put od mehaničkih zatvarača i nespecifičnih partikula do sofisticiranih tečnih polimera, sposobnih da duboko penetriraju u nidus, formiraju kontrolisan plug i omoguće potencijalno kurativnu okluziju.

1) Rani embolizacioni materijali

Prvi značajan napredak u istoriji endovaskularne terapije AVM predstavlja uvođenje balonskog zatvaranja arterija, koje je Fedor Serbinenko 1974. godine upotrebio za okluziju glavnih moždanih krvnih sudova i vaskularnih fistula. Ovaj postupak označio je početak kontrolisane endovaskularne okluzije, omogućivši selektivno zatvaranje arterijskih hranilica koje su dominirale šantnim protokom

U narednim godinama uvedeni su polivinil-alkohol (PVA) partikuli, koji su predstavljali prvi pokušaj distalnije embolizacije nidusa. Iako su često doveli do inicijalnog zatvaranja šantova, njihov najveći nedostatak bila je česta rekanalizacija i nemogućnost da se trajno transformišu angioarhitektura AVM, naročito kod visokoprotočnih malformacija (144). Zbog toga su PVA i slični partikularni materijali zadržali palijativnu ulogu, najčešće kao mera smanjenja protoka ili priprema za radiohirurgiju ili mikroneurohirurgiju, ali bez realnog potencijala za kurativnu embolizaciju.

2) Adhezivna tečna embolizaciona sredstva

Radikalna promena dogodila se uvođenjem tečnog adhezivnog n-butyl-cianoakrilata (NBCA), akrilatnog "ljepka" koji se hemijski polimerizuje pri kontaktu sa krvnom plazmom. Za razliku od partikula, NBCA prodire duboko u šantne kanale i stvara trajnu, neelastičnu okluziju, što omogućava zatvaranje i perifernih delova nidusa. Ovo svojstvo učinilo je NBCA materijalom sa potencijalno kurativnim efektom kod selektovanih AVM.

Međutim, NBCA je izrazito brzo adhezivno sredstvo. Brzina polimerizacije zavisi od odnosa sa lipiodolom, temperature, viskoznosti i protoka u hranilici. Mali propust u proceni može dovesti do nagle polimerizacije i okluzije normalnih grana, što predstavlja glavnu komplikaciju (144).

3) Neadhezivna tečna embolizaciona sredstva

Pravu revoluciju u lečenju AVM donelo je uvođenje etil-vinil-alkohol kopolimera (EVOH), najpre komercijalno dostupnog kao Onyx. Onyx sadrži etil-vinil-alkohol kopolimer, solvens (dimetil-sulfoksid, DMSO) i mikronizovani prah tantala (TI) koji služi kao marker. Za razliku od NBCA, Onyx je neadhezivno sredstvo i ne polimerizuje naglo i brzo već postepeno prilikom kontakta sa krvlju nakon odvajanja od rastvarača (DMSO). Ovako postepen proces polimerizacije omogućava značajno bolju kontrolu okluzije dovodnih krvnih sudova. Takođe,

njegova upotreba dovela je do boljih rezultata u devaskularizaciji nidusa i pripremi lezija za hirurgiju, a u selektovanim slučajevima i do kurativne embolizacije (144).

Najnovija generacija EVOH agensa, PHIL (Precipitating Hydrophobic Injectable Liquid), dodatno unapređuje penetraciju i radiografsku vidljivost. Phil sadrži etil-vinil-alkohol kopolimer, solvens (di-metil-sulfoksid, DMSO) i kao marker umesto praha tantala sadrži trijodfenol. To omogućava bolji prikaz tokom embolizacije i smanjuje "shadowing" efekte koji otežavaju naknadno radiohirurško planiranje (145).

Nove tehnike

Transarterijski pristup predstavlja standard u endovaskularnoj terapiji AVM, ali se on ne može primeniti kod svih malformacija, naročito kada su arterijske hranilice nepristupačne ili izrazito male. U takvim okolnostima, poslednjih godina javlja se sve veće interesovanje za transvensku embolizaciju, koja se, međutim, primenjuje samo kod strogo selektovanih pacijenata.

Odluka o transvenskom pristupu zasniva se gotovo u potpunosti na morfologiji malformacije: duboka lokalizacija, mali i kompaktni nidus, postojanje jedne dominantne drenažne vene, kao i nemogućnost adekvatnog transarterijskog pristupa predstavljaju ključne uslove za primenu ove tehnike (146).

Radiohirurgija

Radioterapija u svojim različitim oblicima koristi se gotovo koliko i hirurgija(2). Početak savremene radiohirurgije vezuje se za eksperimentalne radove Leksela (Leksell, 1951) (147), koji je prvi definisao princip fokusiranog stereotaksičnog zračenja intrakranijalnih meta sa spoljašnjeg izvora radijacije. Njegova istraživanja predstavljaju osnovu ubrzanog napretka radiohirurških postupaka i dovela su do uvođenja tri nove tehnologije, koje su, uz ranije korišćenu konvencionalnu radioterapiju, predstavljale početak modernog radiohirurškog lečenja.

1. Sistemi čestičnih akceleratora (protonska terapija)

Proizvode protonske zrake pomoću ciklotrona i koriste se isključivo u malobrojnim, visoko specijalizovanim centrima. Bragg-peak efekat omogućava selektivno taloženje energije u subendotelnom prostoru, uz nakupljanje kolagena i hijalina u vaskularnom zidu, što dovodi do postepene okluzije lumena malih sudova AVM u periodu od 12–24 meseca nakon zračenja (148).

2. Sistemi linearnih akceleratora (LINAC)

LINAC proizvodi visokozračni snop kolimiranih fotona (X-zraci) i omogućava preciznost od $0,2 \pm 0,1$ mm (149). U odnosu na Gamma Knife, LINAC je fleksibilniji u tretmanu lezija nepravilnog, nesferičnog oblika (118).

3. Sistemi gama zračenja - Gamma Knife

Gamma Knife koristi prirodni izvor radijacije — kobalt-60 (^{60}Co), koji emituje gama-zrake. Iako se radi o fotonima kao i kod X-zraka, gama-zraci imaju užu energetska distribuciju, što omogućava visoku stereotaksičnu preciznost kolimiranja ka ciljnoj tački.

Stereotoksična radiohirurgija (SRS) predstavlja jednu od najznačajnijih savremenih terapijskih mogućnosti u lečenju arteriovenskih malformacija mozga (AVM), naročito u slučajevima kada hirurški pristup nosi visok rizik ili kada je angioarhitektonska struktura malformacije takva da je kompletna resekcija neizvodljiva bez posledica po vitalne funkcije. Za razliku od mikrohirurške resekcije, koja nudi trenutnu eliminaciju malformacije, radiohirurgija obezbeđuje postepeno zatvaranje nidusa ciljanim delovanjem jonizujućeg zračenja, sa intencijom da se protok kroz nenormalne vaskularne kanale smanji i na kraju potpuno obustavi (101).

Prilikom izbora stereotaksične radiohirurgije kao modaliteta lečenja neophodno je proceniti nekoliko ključnih parametara: potencijalne komplikacije izazvane zračenjem, vremensko odlaganje između tretmana i postizanja konačne obliteracije, uz prateći rizik od krvarenja tokom tog latentnog perioda, kao i verovatnoću definitivnog izlečenja. Tolerancija normalnog moždanog parenhima na oštećenje izazvano radijacijom značajno je narušena pri dozama većim od 10 Gy. Sa druge strane, da bi se indukovala tromboza arteriovenske malformacije, neophodno je primeniti dozu od najmanje 20 Gy, dok doza na kritične moždane strukture mora ostati ispod 10 Gy ukoliko se zračenje sprovodi u jednoj sesiji (radiohirurgija). Zato se može očekivati da će niskorizičan i efikasan tretman isključivo fokusiranom radioterapijom biti ostvariv pre svega kod AVM malog volumena (40)

Biološki efekat SRS terapije usmeren je prvenstveno na endotel AVM sudova. Nakon izlaganja precizno fokusiranim visokim dozama zračenja dolazi do progresivnog oštećenja endotela, uz gubitak integriteta i proliferaciju fibro-intimalnih ćelija. Takav proces rezultuje zadebljanjem vaskularnog zida, smanjenjem lumena i posredno redukcijom protoka turbulencije koja je karakteristična za AVM cirkulaciju. Tokom narednih meseci i godina, ove promene kulminiraju trombozom nidusa i postepenom fibrozom malformacije, što predstavlja radiohiruršku „ekvivalentnu“ okluziju. Najbolji rezultati SRS terapije uočavaju se kod manjih AVM, prečnika do oko 3 cm (ili odgovarajućih zapremina), jer je u tim slučajevima moguće isporučiti dovoljno visoku dozu zračenja koja omogućava efikasno zatvaranje nidusa bez značajnijeg oštećenja okolnog moždanog parenhima. Upravo iz tog razloga radiohirurgija je naročito pogodna za lezije locirane u dubokim, elokventnim područjima mozga (150).

Dosledni i fizički predvidivi principi dostavljanja doze u radiohirurgiji razlikuju je od izrazito operator-zavisnih terapijskih modaliteta, poput mikrohirurgije i endovaskularne embolizacije. Upravo zbog te tehničke standardizacije, zapaženo je da stopa potpune obliteracije AVM nije značajno poboljšana tokom vremena, čak ni u vrhunskim i visokoiskusnim radiohirurškim centrima (151). Drugim rečima, rezultati radiohirurgije nisu u tolikoj meri zavisni od operatera, već prvenstveno od biološkog odgovora tkiva, parametara doze i volumena lezije.

Kako bi se preciznije predvidelo da li će radiohirurški tretman dovesti do kompletne obliteracije bez neurološkog deficita, Pollock i Flickinger razvili su prognostički model koji kvantifikuje rizik i verovatnoću uspeha na osnovu tri parametra: volumena AVM (u mililitrima), starosti pacijenta i lokalizacije u dubokim, elokventnim regijama (101). Model se izražava sledećom formulom:

$$\text{Pollock-Flickinger skor} = 0,1 \times \text{volumen (mL)} + 0,02 \times \text{uzrast (godine)} + 0,5^*$$

(dodatnih 0,5 poena se dodaje ukoliko je AVM lokalizovan u bazalnim ganglijama, talamusu ili moždanom stablu).

Za praktičnu procenu volumena koristi se aproksimacija:

$$\text{volumen (mL)} = (\text{dijametar x} \times \text{dijametar y} \times \text{dijametar z}) / 2$$

Na osnovu prosečnog praćenja od 70 meseci, isti autori su pokazali proporcionalno opadanje uspešnosti radiohirurške obliteracije u zavisnosti od skora: pacijenti sa skorom ≤ 1 imali su približno 90% verovatnoće potpune obliteracije bez neurološkog deficita, dok se ta verovatnoća smanjivala na 70% za skor > 1 do $\leq 1,5$, 60% za skor $> 1,5$ do ≤ 2 , a padala ispod 50% kod bolesnika sa skorom > 2 .

Paralelno sa tim, predviđena verovatnoća pogoršanja funkcionalnog statusa, merenog modifikovanom Rankinovom skalom, rasla je od 0–10% kod skora ≤ 1 , do 25–50% kod skora > 2 , što potvrđuje korelaciju između anatomskih, hemodinamskih i dozimetrijskih faktora, te funkcionalnog ishoda.

U cilju sveobuhvatnije procene uspešnosti radiohirurškog lečenja, uveden je pojam „povoljnog ishoda“ (FO — favorable outcome), koji podrazumeva odsustvo: trajnog neurološkog deficita indukovano lečenjem, krvarenja tokom latentnog perioda i izostanka kompletne obliteracije nakon dugoročnog praćenja.

Validaciju ovog ishoda omogućila je VRAS skala (Virginia Radiosurgery AVM Scale) (103) koja se zasniva na zbiru kategorisanih parametara:

volumenu lezije ($2-4 \text{ cm}^3 = 1$ poen; manji = 0 poena; veći = 2 poena),
prethodnom krvarenju i lokalizaciji u elokventnom području (oba dodatno po 1p),

Multicentrično istraživanje obuhvatilo je više od 2000 pacijenata i pokazalo da, pri praćenju dužem od 12 meseci (uz uključivanje bolesnika koji su iskusili komplikacije u prvoj godini), tokom prosečnog perioda od sedam godina, stopa povoljnog ishoda iznosi 81%, 75%, 66%, 47% i 41% za VRAS skorove 1 do 5 (152). Time je potvrđeno da VRAS predstavlja izuzetno koristan alat za kliničko odlučivanje, omogućavajući realno predviđanje funkcionalnog i angiografskog ishoda radiohirurgije, posebno u kontekstu planiranja multimodalnih terapijskih strategija.

Radiohirurgija danas ima centralnu ulogu i u multimodalnom lečenju AVM, gde se kombinuje sa embolizacijom ili mikrohirurgijom. U slučajevima kada embolizacija uspešno redukuje volumen nidusa, preostali manji segment postaje pogodniji za SRS, pa kombinovani pristup povećava krajnju stopu okluzije. Obrnut proces se takođe primenjuje — nakon radiohirurgije, ako rezidualni AVM ostane stabilan ili smanjen, može se bezbednije resekirati mikrohirurškim putem. Takav individualizovan, “case-by-case” pristup je opisan u kliničkim serijama i preporukama(3).

Komplikacije stereotaksične radiohirurgije u lečenju AVM

Komplikacije stereotaksične radiohirurgije (SRS) rezultat su kombinacije radiobiološkog odgovora moždanog parenhima, karakteristika arteriovenske malformacije i dozimetrije primenjenog zračenja.

Najčešće neželjene posledice nakon SRS-a jesu promene indukovane radijacijom (radiation-induced changes, RIC), koje se mogu manifestovati kao asimptomatske T2 hiperintenzivne perinidalne zone na MRI, ali i kao simptomatski edem ili radionekroza.

Prema velikoj analizi 209 pacijenata, Popadića I saradnika iz 2025 godine, radijacione promene primećene su kod 45% obolelih, dok se simptomatska radionekroza javila u 6,2% slučajeva (153). Ovi procesi predstavljaju neposrednu posledicu endotelne lezije, proinflatarnog odgovora i fibroblastne aktivacije u krvnim sudovima izloženim zračenju, čime se objašnjava i njihov potencijalni klinički značaj.

Drugi važan rizik predstavlja krvarenje u latentnom periodu, tj. Vremenu između primene zračenja i potpune obliteracije AVM. Iako SRS smanjuje rizik od budućih krvarenja, on se ne eliminiše sve dok nidus angiografski ne nestane, što praktično znači da je pacijent sve vreme u istom prirodnom riziku kao i pre lečenja. Velika analiza 1.249 pacijenata, Hasegawa I saradnika, 2022, pokazala je da je kumulativni rizik krvarenja nakon SRS-a 7% u periodu od pet godina i 10% u periodu od deset godina, sa najvećim rizikom u prvim godinama nakon terapije (154). Slični rezultati dobijeni su i u ranijim studijama koje potvrđuju da prirodni tok AVM ostaje nepromenjen sve do kompletne obliteracije (155).

Kasne komplikacije radiohirurgije su ređe, ali mogu biti klinički značajne.

Među njima se posebno izdvajaju, iako retke, cistične degeneracije i kasno formiranje kapsuliranih intrakranijalnih hematoma (CEIH), koje se mogu javiti i više od deset godina nakon zračenja i u određenim slučajevima zahtevaju hirurško lečenje. Prijavljeno je da nastanak CEIH može biti povezan sa kasnom vaskularnom disfunkcijom i hemoragičnim mikroprocesima unutar fibrotične tkivne (156).

Posebnu pažnju privlači i mogućnost formiranja sekundarnih maligniteta indukovanih zračenjem, što je izuzetno retko, ali dokumentovano. Sistematski pregled literature Hirata i saradnika iz 2024. godine, navodi incidencu do 0,24%, najčešće sa pojavom glioblastoma u proseku sedam godina nakon terapije (157).

Razvoj ovih komplikacija snažno zavisi od veličine malformacije, doze zračenja i količine okolnog tkiva koje prima više od 12 Gy. Veliki AVM i prethodne endovaskularne procedure (embolizacija) povezani su sa povećanom verovatnoćom simptomatskih RIC i cističnih promena (153).

Sve ove činjenice potvrđuju da komplikacije SRS-a predstavljaju kombinaciju biološkog odgovora tkiva i hemodinamskog profila AVM.

Uprkos tome, radiohirurgija ostaje izuzetno značajna terapijska opcija zahvaljujući visokoj stopi obliteracije i relativno niskom riziku trajnih neuroloških posledica. Ipak, uspešno lečenje ne zavisi samo od adekvatne doze, već i od pažljivog izbora pacijenata, procene prirodnog rizika krvarenja i dugotrajnog neuroradiološkog praćenja, koje mora da traje i nakon dokumentovane obliteracije upravo zbog mogućnosti kasnih komplikacija.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Analizirati kliničke, morfološke i angioarhitektonske karakteristike arteriovenskih malformacija mozga, i da se proceniti funkcionalni ishod mikroneurohirurškog lečenja na osnovu modifikovane Rankinove skale (mRS).
2. Analizirati demografske i kliničke karakteristike pacijenata sa arteriovenskim malformacijama mozga u ukupnoj kohorti operisanih bolesnika.
3. Prikazati morfološke i angioarhitektonske osobine AVM, uključujući veličinu nidusa, lokalizaciju, arterijske hraniocce, tip venskog drenažnog sistema i prisustvo venske ektazije.
4. Procena povezanosti anatomskih i angioarhitektonskih karakteristika cerebralnih arteriovenskih malformacija sa kliničkom prezentacijom.
5. Uporediti karakteristike rupturiranih i nerupturiranih AVM, sa posebnim osvrtom na razlike u kliničkoj prezentaciji i angioarhitektonskim parametrima.
6. Proceniti funkcionalni ishod pacijenata nakon mikroneurohirurške resekcije AVM na osnovu modifikovane Rankinove skale (mRS) u neposrednom postoperativnom periodu i nakon devet meseci praćenja I definisati faktore povezane sa ishodom.
7. Uporediti funkcionalni ishod, procenjen modifikovanom Rankinovom skalom (mRS), kod hirurški lečenih pacijenata stratifikovanih u grupe niskog i visokog operativnog rizika.
8. Proceniti povezanost vrednosti dopunjenog Spetzler-Martin skora sa funkcionalnim ishodom hirurški lečenih pacijenata.
9. Uporediti funkcionalni ishod, procenjen modifikovanom Rankinovom skalom (mRS), kod hirurški lečenih pacijenata sa nerupturiranim cerebralnim arteriovenskim malformacijama, stratifikovanih u grupe niskog i visokog operativnog rizika.
10. Analizirati učestalost komplikacija i identifikovati faktore povezane sa nastankom komplikacija kod pacijenata sa cerebralnim arteriovenskim malformacijama.

3. MATERIJAL I METODE

Svi podaci dobijeni su retrospektivnom analizom medicinske dokumentacije u skladu sa dizajnom studije i važećim etičkim smernicama.

3.1. TIP STUDIJE I DIZAJN

Ova retrospektivna, studija obuhvatila je pacijente sa angiografski potvrđenim arteriovenskim malformacijama mozga (AVM) koji su lečeni na Odeljenju za cerebrovaskularna oboljenja mozga i kičmene moždine Klinike za neurohirurgiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije, u periodu od januara 2010. Do januara 2022. Godine.

3.2. SELEKCIJA PACIJENATA

Svi slučajevi bili su razmatrani na multidisciplinarnom neurovaskularnom konzilijumu, koji su činili vaskularni neurohirurzi i interventni neuroradiolog. Odluke o terapijskom pristupu donosile su se konsenzusom članova tima.

Proces selekcije terapije uključivao je analizu kliničke prezentacije, morfoloških karakteristika lezije, angioarhitektonskih osobnosti, kao i individualnih karakteristika svakog pacijenta.

Raspoloživi terapijski modaliteti obuhvatali su konzervativno praćenje, mikroneurohiruršku resekciju, stereotaktičku radiohirurgiju (SRS), endovaskularnu embolizaciju, kao i različite multimodalne kombinacije navedenih metoda. Svaka terapijska strategija birana je individualno, sa ciljem postizanja optimalnog terapijskog efekta, uz istovremeno smanjenje proceduralnog rizika.

U našoj ustanovi, mikroneurohirurško lečenje predstavlja terapijski metod izbora u slučajevima kada se AVM proceni kao mikrohirurški dostupna. Izbor modaliteta lečenja zasnivao se na kombinaciji anatomskih karakteristika lezije, starosti pacijenta, kliničkog stanja, kao i odluke multidisciplinarnog tima.

3.3. KRITERIJUMI UKLJUČENJA I ISKLJUČENJA

U ovu studiju uključeni su isključivo pacijenti sa arteriovenskim malformacijama mozga koji su tokom posmatranog perioda bili podvrgnuti primarnom mikroneurohirurškom lečenju, pri čemu su u analizu uključene i rupturirane i nerupturirane AVM.

Pacijenti sa bilo kakvom prethodnom terapijskom intervencijom (embolizacija, kombinovano lečenje, radiohirurgija ili prethodna hirurška intervencija) bili su isključeni iz studije, čime je obezbeđena homogena kohorta prethodno nelečenih lezija.

Kriterijumi za isključenje obuhvatali su pacijente sa drugim kongenitalnim vaskularnim lezijama, uključujući malformacije vene Galeni, duralne arteriovenske fistule, kavernoze malformacije i venske malformacije.

3.4. PREOPERATIVNA EVALUACIJA, KLASIFIKACIJA I STRATIFIKACIJA AVM

Preoperativna evaluacija podrazumevala je detaljnu analizu položaja nidusa, njegove blizine funkcionalno elokventnim strukturama, kao i procenu očekivane hirurške složenosti planiranog zahvata. Svi navedeni parametri pažljivo su razmatrani kako bi se obezbedilo da mikroneurohirurška resekcija bude tehnički izvodljiva i maksimalno bezbedna za pacijenta.

Za procenu hirurškog rizika i stratifikaciju pacijenata u ovoj studiji korišćen je dopunjeni Spetzler–Martin (Supplemented Spetzler–Martin, Supp. SM) gradusni sistem, koji proširuje originalnu Spetzler–Martin klasifikaciju uvođenjem dodatnih kliničkih i morfoloških faktora relevantnih za ishod mikroneurohirurškog lečenja.

Spetzler–Martin klasifikacija zasniva se na tri anatomske-hirurške parametra: veličini nidusa, prisustvu duboke venske drenaže i lokalizaciji lezije u funkcionalno elokventnom moždanom parenhimu. Svaki od ovih parametara boduje se pojedinačno, u skladu sa unapred definisanim kriterijumima.

Veličina nidusa klasifikovana je u tri kategorije (< 3 cm, 3–6 cm i > 6 cm), čime se kvantifikuje obim lezije i potencijalna tehnička zahtevnost resekcije. Prisustvo duboke venske drenaže registrovano je kao binarna varijabla (odsutna/prisutna), dok je elokventnost lokalizacije određivana na osnovu zahvaćenosti funkcionalno značajnih moždanih regija.

Na osnovu zbirnog broja bodova, formiran je ukupan Spetzler–Martin skor u rasponu od 1 do 5,

Kasnije analize su pokazale da ishod operativnog lečenja značajno zavisi i od starosti bolesnika, načina kliničke prezentacije (ruptura ili nerupturiran AVM) i difuznosti malformacije. Stariji bolesnici, naročito oni iznad 40 godina, imaju slabiju neuroplastičnost i lošije se oporavljaju od postoperativnih deficita, pa im se dodeljuje veći prognostički rizik. Rupturirani AVM neretko se paradoksalno lakše resekiraju, jer hematoma može pružiti operativni koridor i delimično „razdvojiti“ AVM od okolnog tkiva koje je ionako već kompromitovano krvarenjem. Nasuprot tome, operacija nerupturiranog AVM podrazumeva rizik oštećenja potpuno funkcionalnog tkiva, pa se takve lezije boduju višim rizikom. Treći dodatni faktor, difuznost nidusa, odnosi se na granicu malformacije u odnosu na normalni parenhim. Kompaktni AVM imaju jasnu granicu i pogodniji su za totalnu resekciju, dok difuzni AVM imaju nejasnu morfologiju, veći broj mikrovaskularnih šantova i samim tim veću šansu za nepotpuno uklanjanje i oštećenje okolnog tkiva.

Zbog svega navedenog, dopunski deo skale obuhvata još tri dodatna parametra: starost pacijenta, način kliničke prezentacije (rupturirani naspram nerupturiranog AVM) i difuznost nidusa. Starost pacijenata uzeta je u obzir zbog njenog uticaja na neuroplastičnost i potencijal oporavka, pri čemu se starijim pacijentima dodeljuje veći prognostički rizik. Način prezentacije razlikovan je u odnosu na postojanje prethodne hemoragije, s obzirom na različite hirurške uslove i rizik resekcije kod rupturiranih i nerupturiranih AVM. Difuznost nidusa definisana je prema odnosu granica malformacije prema okolnom moždanom parenhimu, pri čemu su AVM klasifikovane kao kompaktne ili difuzne, u zavisnosti od jasnoće morfoloških granica i angioarhitektonske strukture.

Ukupan Supp. SM skor dobijen je sabiranjem bodova iz originalne Spetzler–Martin skale i dopunskih kriterijuma, čime je formiran kombinovani prognostički skor u rasponu od 2 do 10. Vrednosti do 6 obično se smatraju prihvatljivim rizikom, naročito kod mladih pacijenata. Na osnovu ovog skora, pacijenti su stratifikovani u dve grupe: grupu niskog hirurškog rizika (Supp. SM ≤ 6) i grupu visokog hirurškog rizika (Supp. SM > 6). Ova podela korišćena je za analizu ishoda i poređenje rezultata između grupa.

Tabela 6 : Dopunjeni Spetzler-Martin skor

Veličina nidusa		Starost pacijenta	
<3 cm	1	<20 god	
3–6 cm	2	20–40	
>6 cm	3	>40	
Duboka venska drenaža		Predhodna hemoragije	
Da	1	Da	
Ne	0	Ne	
Elokventna lokalizacija		Kompaktnos nidusa	
Da	1	Da	
Ne	0	Ne	

Uopšteno posmatrano, arteriovenske malformacije mozga sa dopunjenim Spetzler–Martin (Supp. SM) gradusom ≤ 6 primarno su lečene mikroneurohirurškom resekcijom, koja je smatrana najefikasnijom i definitivnom terapijskom opcijom za lezije niskog gradusa.

Lezije gradusa Sup SM 9 ili 10 u pravilu su bile konzervativno zbrinjavane, naročito kod starijih pacijenata i bolesnika sa izraženim komorbiditetima, kod kojih je procenjeno da rizici invazivne terapije prevazilaze potencijalnu korist lečenja.

Kod ostalih visokogradusnih AVM, izbor terapijskog pristupa bio je strogo individualizovan. Donošenje odluka zasnivalo se na više faktora, uključujući klinički status pacijenta, veličinu nidusa, anatomsku lokalizaciju lezije, stepen kompaktnosti ili difuznosti malformacije, kao i funkcionalnu elokventnost susednog moždanog parenhima.

3.5. PRAĆENJE I EVALUACIJA ISHODA

Praćenje pacijenata sprovedeno je retrospektivno, prema unapred definisanim kriterijumima evaluacije, sa ciljem objektivne procene funkcionalnog ishoda i postoperativnih komplikacija nakon mikroneurohirurškog lečenja arteriovenskih malformacija mozga.

Evaluacija ishoda obuhvatala je kliničko i radiološko praćenje, uz jasno definisane vremenske tačke procene.

Funkcionalni status pacijenata procenjivan je primenom modifikovane Rankinove skale (mRS). Procena je vršena u neposrednom postoperativnom periodu, od završetka hirurškog zahvata do otpusta iz bolnice, kao i tokom kontrolnog pregleda nakon devet meseci. Na osnovu vrednosti mRS skora, pacijenti su klasifikovani u dve kategorije ishoda: povoljan ishod (mRS ≤ 2) i nepovoljan ishod (mRS > 2).

Tabela 7: Modifikovana Rankinova skala

Broj poena	Funkcionalni ishod
0	Bez simptoma
1	Prisustvo simptoma, ali bez funkcionalnog ograničenja; pacijent je sposoban da obavlja sve uobičajene aktivnosti.
2	Pacijent nije sposoban da obavlja sve prethodne aktivnosti, ali je sposoban da se samostalno brine o sebi bez pomoći.
3	Pacijentu je potrebna određena pomoć, ali je sposoban da hoda bez tuđe pomoći.
4	Pacijent nije sposoban da hoda bez pomoći i ne može samostalno da obavlja osnovne životne aktivnosti.
5	Pacijent je potpuno zavisian od tuđe pomoći, nepokretan ili vezan za postelju, zahteva stalnu negu.
6	Smrt

3.6. STATISTIČKE METODE I ANALIZA PODATAKA

Prikupljeni podaci obuhvatali su demografske karakteristike pacijenata, kao i detaljne osobine AVM, uključujući lokalizaciju lezije, njenu veličinu, poreklo i broj arterijskih hranilaca, tip i obrazac venskog drenažnog sistema, broj drenažnih vena, prisustvo venske ektazije, kao i kliničku prezentaciju. Takođe, sve arteriovenske malformacije mozga klasifikovane su korišćenjem dopunjene Spetzler–Martin (Supp. SM) gradacione skale i podeljene u dve grupe: grupu niskog hirurškog rizika (Supp. SM ≤ 6) i grupu visokog hirurškog rizika (Supp. SM > 6).

U skladu sa ciljevima studije i dizajnom retrospektivne analize, varijable istraživanja podeljene su na ulazne, terapijske i ishodne varijable.

Ulazne varijable obuhvatale su demografske, kliničke i morfološko-angioarhitektonske karakteristike pacijenata i arteriovenskih malformacija mozga, registrovane pre sprovođenja mikroneurohirurškog lečenja. Demografske varijable uključivale su starost pacijenata i pol. Kliničke varijable obuhvatale su način kliničke prezentacije, sa razlikovanjem rupturiranih i nerupturiranih AVM, prisustvo , karakter i broj epileptičkih napada, prisustvo ili odsustvo neurološkog deficita kao I glavobolje kao izolovani ili prateći simptom. Morfološke i angioarhitektonske varijable obuhvatale su veličinu nidusa, anatomsku lokalizaciju, lateralizaciju lezije, elokventnost zahvaćenog moždanog parenhima, tip venskog drenažnog sistema (površni, duboki ili kombinovani), broj drenažnih vena, prisustvo venske ektazije, kao i poreklo i broj arterijskih hranilaca.

Terapijske varijable odnosile su se na vrstu sprovedenog hirurškog lečenja. U studiju su uključeni isključivo pacijenti kod kojih je sprovedeno primarno mikrohirurško lečenje, bez prethodnih endovaskularnih ili radiohirurških intervencija.

Ishodne varijable odnosile su se na funkcionalni ishod lečenja, kao i na rane postoperativne komplikacije.

Funkcionalni status pacijenata procenivan je primenom modifikovane Rankinove skale (mRS) u neposrednom postoperativnom periodu, do otpusta iz bolnice, kao i nakon devet meseci praćenja. Na osnovu mRS skora, pacijenti su svrstani u dve grupe prema ishodu: $mRS \leq 2$, koji je definisan kao dobar funkcionalni ishod, i $mRS > 2$, koji je označen kao loš funkcionalni ishod.

Rane postoperativne komplikacije obuhvatale su pojavu novonastale intrakranijalne hemoragije ili postoperativnog hematoma, registrovanih na osnovu postoperativnih CT snimaka tokom hospitalizacije. Ostale perioperativne komplikacije evidentirane su u skladu sa dostupnom medicinskom dokumentacijom.

Za sve varijable primenjena je deskriptivna statistika. Kontinuirane varijable, kao što je starost pacijenata, prikazane su kao srednja vrednost sa rasponom, dok su kategorijalne varijable predstavljene kao apsolutne frekvencije (n) i procenti (%).

Radi procene razlika između niskorizične i visokorizične grupe, primenjeni su odgovarajući inferencijalni statistički testovi, u zavisnosti od tipa posmatrane varijable.

Kontinuirane varijable analizirane su primenom Studentovog t-testa ili Mann-Whitney U testa, u zavisnosti od distribucije podataka.

Nominalne i dihotomne varijable (npr. Pol, lateralizacija AVM, lokalizacija lezije, prisustvo dubokog venskog drenažnog sistema, prisustvo venske ektazije, klinička prezentacija) poređene su korišćenjem Pearsonovog χ^2 testa. U slučajevima kada su očekivane frekvencije u ćelijama bile manje od pet, primenjen je Fisherov egzaktni test.

Funkcionalni ishod, procenjen na osnovu modifikovane Rankinove skale (mRS), analiziran je kao dihotomna varijabla, pri čemu su pacijenti svrstani u grupu sa povoljnim ishodom ($mRS \leq 2$) i nepovoljnim ishodom ($mRS > 2$).

Sve statističke analize bile su dvosmerne, a vrednost $p < 0,05$ smatrana je statistički značajnom. Statistička obrada podataka izvršena je korišćenjem R statističkog softvera, uz upotrebu paketa compareGroups.

UPITNIK:

IME I PREZIME: DATUM ROĐENJA:
 BROJ ISTORIJE BOLESTI:
 POL: M Ž
 Hemoragija: Da Ne
 Intracerebralna: Da Ne
 Intraventrikularna: Da Ne
 Obe: Da Ne
 Broj epizoda krvarenja : No:
 Epileptički napad: Da Ne
 Generalizovani: Da Ne
 Parcijalni: Da Ne
 Broj epileptičkih napada: No:
 Fokalni neurološki deficit : Da Ne
 Glavobolja: Da Ne
 Neurološki status na prijemu(GCS):

Veličina AVM: <3cm 3-6cm >6cm
 Hemisfera u kojoj se nalazi AVM: L D
 AVM frontalno: Da Ne
 AVM parijetalno : Da Ne
 AVM temporalno: Da Ne
 AVM okcipitalno : Da Ne
 AVM u motornom korteksu : Da Ne
 Duboko pozicionirana AVM : Da Ne
 AVM cerebelarno : Da Ne
 AVM ventrikularno : Da Ne
 AVM moždanog stabla: Da Ne
 Arterijski dovodi
 Broj arterijskih dovoda: No
 Arterijski dovod ACI : Da Ne
 Arterijski dovod AcoP : Da Ne
 Arterijski dovod ACA : Da Ne
 Arterijski dovod ACM: Da Ne
 Arterijski dovod A. perikaloze: Da Ne
 Arterijski dovod ACP: Da Ne
 Arterijski dovod ACS: Da Ne
 Arterijski dovod PICA: Da Ne
 Arterijski dovod AICA: Da Ne
 Venska drenaža
 Površna venska drenaža: Da Ne
 Duboka venska drenaža: Da Ne
 Kombinovana venska drenaža: Da Ne
 Broj venskih odvoda: No
 Prisustvo venske ektazije: Da Ne
 Operacija
 resekcija AVM: Da Ne
 evakuacija ICH: Da Ne
 EVD: Da Ne

VP šant:			Da	Ne			
Komplikacija							
intracerebralna hemoragija:				Da	Ne		
insuficijencija VP šanta:			Da	Ne			
meningitis:			Da	Ne			
infekcija rane:				Da	Ne		
Ishod							
mRS na otpustu:	0	1	2	3	4	5	6
mRS posle 9 meseci:	0	1	2	3	4	5	6

4. REZULTATI

Arteriovenske malformacije (AVM) mozga, i pored svog kliničkog značaja, i dalje su nedovoljno zastupljene u domaćoj neurohirurškoj literaturi. Ova retrospektivna studija obuhvata analizu ishoda savremenog mikrohkirurškog tretmana kod pacijenata sa arteriovenskim malformacijama mozga i njegovu zavisnost od anatomskih karakteristika AV malformacije i incijalne kliničke prezentacije

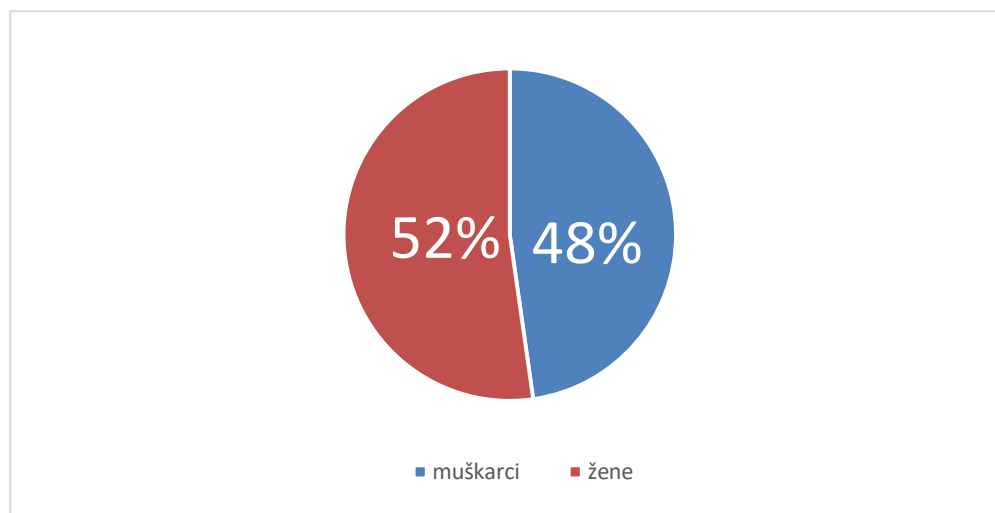
Prikazani su rezultati retrospektivne analize 111 pacijenata sa arteriovenskim malformacijama mozga koji su lečeni mikrohkirurškom resekcijom. Analiza celokupne operisane kohorte omogućila je sagledavanje demografskih, kliničkih, morfoloških karakteristika kao I faktora povezanih sa rupturom i funkcionalnim ishodom operisanih pacijenata. Takođe, poređen ishod hirurškog lečenja između niskogradusnih I visokogradusnih AVM kao i u odnosu na status rupture AVM.

Pored ukupne grupe operisanih pacijenata, rezultati su posebno analizirani i za podgrupu bolesnika sa nerupturiranim AVM, s obzirom na specifičnosti njihove kliničke prezentacije, indikacija za operativno lečenje i očekivanih ishoda.

4.1. DEMOGRAFSKE I ANATOMSKE KARAKTERISTIKE ISPITIVANE POPULACIJE

U ovom poglavlju prikazane su osnovne demografske i anatomske karakteristike pacijenata sa cerebralnim arteriovenskim malformacijama uključenih u studiju. Analizirani su starosna struktura i polna distribucija ispitanika,

Grafikon 2. Raspodela AVM prema polu.



U našoj seriji, žene čine 52% ukupnog uzorka, dok su muškarci zastupljeni sa 48%, što ukazuje na blago veću zastupljenost ženskog pola, ali bez izražene polne disproporcije. Ovakva distribucija ukazuje na relativno uravnotežen uzorak u pogledu pola,

Analizirane su i morfološke i angioarhitektonske karakteristike AVM, uključujući veličinu lezije, stranu lokalizacije, topografsku distribuciju (kortikalne, subkortikalne, duboke i infratentorijalne lokalizacije), kao i zahvaćenost funkcionalno značajnih regija.

Dodatno su analizirani dopunjeni Spetzler–Martin gradus, broj i poreklo dovodnih arterija, obrazac venske drenaže (površna, duboka i kombinovana), broj drenažnih vena i prisustvo venske ektazije. Svi navedeni parametri prikazani su deskriptivno i upoređeni između muškaraca i žena. Rezultati su predstavljeni u Tabeli 8, uz primenu odgovarajućih statističkih metoda.

Tabela 8: demografske i anatomske karakteristike 111 pacijenata sa cerebralnim arteriovenskim malformacijama, stratifikovane prema polu

	Svi pacijenti <i>N=111</i>	Muškarci <i>N=53</i>	Žene <i>N=58</i>	p vrednost
Godine	36.0 (8.0-75.0)	41.0 (8.0-68.0)	35.0 (11.0-75.0)	0.261
Veličina AVM:				0.161
<3	35 (31.5%)	12 (22.6%)	23 (39.7%)	
3-6	69 (62.2%)	37 (69.8%)	32 (55.2%)	
>6	7 (6.3%)	4 (7.5%)	3 (5.2%)	
Strana AVM:				0.552
Leva	57 (51.8%)	29 (55.8%)	28 (48.3%)	
Desna	53 (48.2%)	23 (44.2%)	30 (51.7%)	
Dopunjeni S-M gradus:				0.007
3	17 (15.6%)	9 (17.0%)	8 (14.3%)	
4	18 (16.5%)	4 (7.5%)	14 (25.0%)	
5	38 (34.9%)	16 (30.2%)	22 (39.3%)	
6	18 (16.5%)	10 (18.9%)	8 (14.3%)	
7	12 (11.0%)	11 (20.8%)	1 (1.8%)	
8	6 (5.5%)	3 (5.7%)	3 (5.4%)	
Čeona AVM:				0.107
Leva	20 (69.0%)	9 (90.0%)	11 (57.9%)	
Desna	9 (31.0%)	1 (10.0%)	8 (42.1%)	
Temena AVM:				0.476
Leva	19 (90.5%)	9 (81.8%)	10 (100.0%)	
Desna	2 (9.5%)	2 (18.2%)	0 (0.0%)	
Slepoočna AVM:				0.635
Leva	16 (72.7%)	9 (81.8%)	7 (63.6%)	
Desna	6 (27.3%)	2 (18.2%)	4 (36.4%)	
Potiljačna AVM:				1.000

	Svi pacijenti <i>N=111</i>	Muškarci <i>N=53</i>	Žene <i>N=58</i>	p vrednost
Leva	12 (66.7%)	8 (66.7%)	4 (66.7%)	
Desna	6 (33.3%)	4 (33.3%)	2 (33.3%)	
AVM motorne zone:				0.505
Leva	9 (64.3%)	8 (72.7%)	1 (33.3%)	
Desna	5 (35.7%)	3 (27.3%)	2 (66.7%)	
Duboka AVM:				1.000
Leva	6 (66.7%)	3 (75.0%)	3 (60.0%)	
Desna	3 (33.3%)	1 (25.0%)	2 (40.0%)	
Malomoždana AVM:				1.000
Leva	7 (77.8%)	2 (100.0%)	5 (71.4%)	
Desna	2 (22.2%)	0 (0.0%)	2 (28.6%)	
Komorska AVM:				
Leva	4 (100.0%)	1 (100.0%)	3 (100.0%)	.
Desna	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	.
AVM moždanog stabla:				
Da	2 (100.0%)	2 (100.0%)	0 (.%)	.
Broj hranećih arterija:				0.579
1	48 (44.4%)	23 (44.2%)	25 (44.6%)	
2	45 (41.7%)	20 (38.5%)	25 (44.6%)	
3	13 (12.0%)	7 (13.5%)	6 (10.7%)	
4	2 (1.9%)	2 (3.8%)	0 (0.0%)	
Arterijski dovod ACI:				1.000
Leva	3 (50.0%)	1 (50.0%)	2 (50.0%)	
Desna	3 (50.0%)	1 (50.0%)	2 (50.0%)	
Arterijski dovod ACoP:				1.000
Leva	3 (75.0%)	1 (100.0%)	2 (66.7%)	
Desna	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	
Arterijski dovod ACA:				0.412
Leva	19 (46.3%)	7 (36.8%)	12 (54.5%)	
Desna	22 (53.7%)	12 (63.2%)	10 (45.5%)	
Arterijski dovod ACM:				0.786
Leva	33 (53.2%)	17 (56.7%)	16 (50.0%)	
Desna	29 (46.8%)	13 (43.3%)	16 (50.0%)	
Arterijski dovod a.Pericallosae:				0.670
Leva	11 (52.4%)	6 (60.0%)	5 (45.5%)	

	Svi pacijenti <i>N=111</i>	Muškarci <i>N=53</i>	Žene <i>N=58</i>	p vrednost
Desna	10 (47.6%)	4 (40.0%)	6 (54.5%)	0.956
Arterijski dovod ACP:				
Leva	13 (46.4%)	8 (50.0%)	5 (41.7%)	1.000
Desna	15 (53.6%)	8 (50.0%)	7 (58.3%)	
Arterijski dovod ACS:				1.000
Leva	1 (20.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	
Desna	4 (80.0%)	1 (100.0%)	3 (75.0%)	.
Arterijski dovod PICA:				
Leva	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	.
Desna	3 (100.0%)	1 (100.0%)	2 (100.0%)	
Arterijski dovod AICA:				1.000
Leva	1 (20.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	
Desna	4 (80.0%)	2 (100.0%)	2 (66.7%)	0.108
Površna venska drenaža:				
Ne	42 (38.5%)	25 (47.2%)	17 (30.4%)	1.000
Da	67 (61.5%)	28 (52.8%)	39 (69.6%)	
Duboka venska drenaža:				1.000
Ne	89 (81.7%)	43 (81.1%)	46 (82.1%)	
Da	20 (18.3%)	10 (18.9%)	10 (17.9%)	0.156
Kombinovana venska drenaža:				
Ne	81 (77.9%)	37 (71.2%)	44 (84.6%)	0.219
Da	23 (22.1%)	15 (28.8%)	8 (15.4%)	
Broj drenažnih vena :				0.219
1	26 (42.6%)	13 (41.9%)	13 (43.3%)	
2	25 (41.0%)	10 (32.3%)	15 (50.0%)	
3	5 (8.2%)	4 (12.9%)	1 (3.3%)	
4	5 (8.2%)	4 (12.9%)	1 (3.3%)	0.745
Prisustvo venske ektazije:				
Ne	51 (45.9%)	23 (43.4%)	28 (48.3%)	
Da	60 (54.1%)	30 (56.6%)	30 (51.7%)	

Prosečna starost ukupne populacije iznosila je 36 godina (raspon 8–75). Muškarci su bili nešto stariji u poređenju sa ženama (medijana 41 naspram 35 godina), ali bez statistički značajne razlike između polova ($p = 0,261$).

Distribucija veličine AVM pokazala je da su najčešće lezije srednje veličine (3–6 cm), koje su činile 62,2% ukupnog uzorka. Male AVM (<3 cm) bile su prisutne kod 31,5%

pacijenata, dok su velike lezije (>6 cm) bile retke (6,3%). Nije uočena statistički značajna razlika u raspodeli veličine AVM između muškaraca i žena ($p = 0,161$). Lokalizacija lezija po strani bila je gotovo ravnomerna, sa blagom dominacijom leve hemisfere (51,8%), bez značajne polne razlike ($p = 0,552$).

Za razliku od navedenih parametara, dopunjeni Spetzler–Martin (Supp. SM) gradus pokazao je statistički značajnu razliku između polova ($p = 0,007$). Žene su češće imale AVM viših gradusa (posebno graduse 4 i 5), dok su kod muškaraca relativno češće registrovani gradusi 6 i naročito 7, pri čemu je gradus 7 bio izrazito češći kod muškaraca (20,8% naspram 1,8%).

Analiza kortikalne i subkortikalne lokalizacije (frontalna, parijetalna, temporalna, okcipitalna, motorna kora, duboke strukture, cerebelum, ventrikularni sistem i moždano stablo) nije pokazala statistički značajne razlike između polova. Najčešće kortikalne lokalizacije bile su frontalna i parijetalna regija, uz levostranu dominaciju kod supratentorijalnih lezija. Ventrikularne AVM i AVM moždanog stabla bile su retke i zabeležene isključivo u muškoj populaciji, što onemogućava statističko poređenje.

Broj dovodnih arterija najčešće je iznosio jednu ili dve (ukupno 86,1% slučajeva), bez značajne razlike između polova ($p = 0,579$). Takođe, nije utvrđena polna razlika u pogledu porekla arterijskog dotoka (ACI, ACA, ACM, ACP, perikalozna arterija, vertebrobazilarni sistem).

U pogledu venske drenaže, površinska drenaža bila je prisutna kod 61,5% pacijenata, dok je duboka venska drenaža registrovana kod 18,3% ispitanika, bez statistički značajnih razlika između muškaraca i žena. Kombinovani obrazac drenaže bio je nešto češći kod muškaraca, ali bez statističke potvrde ($p = 0,156$). Broj drenažnih vena i prisustvo venske ektazije takođe nisu pokazali značajne polne razlike.

U celini, rezultati ukazuju da su osnovne demografske, anatomske i angioarhitektonske karakteristike AVM-a uglavnom uporedive između polova, dok se značajna razlika između muškaraca i žena u ovoj kohorti uočava pre svega u distribuciji dopunjenog Spetzler–Martin gradusa, što može imati implikacije za procenu hirurškog rizika i strategiju lečenja.

Tabela 9: Perioperativni parametri i postoperativne komplikacije u odnosu na pol.

	Svi pacijenti <i>N=111</i>	Muškarci <i>N=53</i>	Žene <i>N=58</i>	p vrednost
Operacije:				
Resekcija AVM:				
Ne	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	.
Da	111(100.0%)	53(100.0%)	58(100.0%)	.
Evakuacija ICH:				0.302
Ne	54 (48.6%)	29 (54.7%)	25 (43.1%)	
Da	57 (51.4%)	24 (45.3%)	33 (56.9%)	
Spoljašnja ventrikularna drenaža				0.707
Ne	104 (93.7%)	49 (92.5%)	55 (94.8%)	
Da	7 (6.3%)	4 (7.5%)	3 (5.2%)	

	Svi pacijenti <i>N=111</i>	Muškarci <i>N=53</i>	Žene <i>N=58</i>	p vrednost
Ventrikulo-peritonealni šant				0.720
Ne	102 (92.7%)	49 (94.2%)	53 (91.4%)	
Da	8 (7.3%)	3 (5.8%)	5 (8.6%)	
Komplikacije:				
Intracerebralna hemoragija				0.637
Ne	99 (89.2%)	46 (86.8%)	53 (91.4%)	
Da	12 (10.8%)	7 (13.2%)	5 (8.6%)	
Disfunkcija VP šanta				.
Ne	111(100.0%)	53(100.0%)	58(100.0%)	.
Da	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	.
Meningitis:				0.851
Ne	96 (86.5%)	45 (84.9%)	51 (87.9%)	
Da	15 (13.5%)	8 (15.1%)	7 (12.1%)	
Infekcija rane:				0.166
Ne	102 (91.9%)	51 (96.2%)	51 (87.9%)	
Da	9 (8.1%)	2 (3.8%)	7 (12.1%)	

Svi pacijenti u studiji (100%) podvrgnuti su mikrohirurškoj resekciji AVM. Evakuacija intracerebralnog hematoma tokom iste operacije ili u okviru istog hospitalnog toka sprovedena je kod 51,4% bolesnika, bez statistički značajne razlike između muškaraca i žena (45,3% naspram 56,9%; $p = 0,302$). Eksterna ventrikularna drenaža bila je neophodna kod 6,3% pacijenata, dok je ventrikuloperitonealni šant postavljen kod 7,3%, bez značajnih polnih razlika za oba parametra ($p = 0,707$ i $p = 0,720$).

Postoperativne komplikacije bile su relativno retke. Postoperativno intracerebralno krvarenje registrovano je kod 10,8% pacijenata, sa sličnom učestalošću kod muškaraca i žena

($p = 0,637$). Disfunkcija VP sistema nije zabeležena ni kod jednog pacijenta. Meningitis se javio kod 13,5% ispitanika, bez značajne razlike između polova ($p = 0,851$). Infekcija operativne rane bila je prisutna kod 8,1% pacijenata, sa numerički većom učestalošću kod žena, ali bez statističke značajnosti ($p = 0,166$).

Tabela 10: funkcionalni ishodi pacijenata sa cerebralnim arteriovenskim malformacijama, analizirani u odnosu na pol

	Svi pacijenti <i>N=111</i>	Muškarci <i>N=53</i>	Žene <i>N=58</i>	p vrednost
mRank skor na otpustu:				0.002
1	42 (37.8%)	11 (20.8%)	31(53.4%)	
2	29 (26.1%)	18 (34.0%)	11(19.0%)	
3	11 (9.9%)	9 (17.0%)	2 (3.4%)	
4	17 (15.3%)	10 (18.9%)	7 (12.1%)	
5	1 (0.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	
6	11 (9.9%)	4 (7.5%)	7 (12.1%)	
mRank skor na otpustu:				0.082
Loš ishod	40 (36.0%)	24 (45.3%)	16(27.6%)	
Dobar ishod	71 (64.0%)	29 (54.7%)	42(72.4%)	
mRank skor nakon 9 meseci:				0.058
0	24 (22.0%)	7 (13.7%)	17(29.3%)	
1	51 (46.8%)	25 (49.0%)	26(44.8%)	
2	15 (13.8%)	10 (19.6%)	5 (8.6%)	
3	9 (8.3%)	6 (11.8%)	3 (5.2%)	
4	1 (0.9%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	
6	9 (8.3%)	2 (3.9%)	7 (12.1%)	
mRank skor nakon 9 meseci:				1.000
Loš ishod	19 (17.4%)	9 (17.6%)	10(17.2%)	
Dobar ishod	90 (82.6%)	42 (82.4%)	48(82.8%)	
mRank poboljšanje:				0.586
Ne	95 (87.2%)	43 (84.3%)	52(89.7%)	
Da	14 (12.8%)	8 (15.7%)	6 (10.3%)	

Funkcionalni ishod na otpustu, procenjen pomoću modifikovane Rankinove skale (mRS), pokazao je statistički značajnu razliku između polova ($p = 0,002$). Žene su češće imale povoljniji funkcionalni status, sa većim udelom mRS 1 (53,4% naspram 20,8%), dok su

muškarci češće bili zastupljeni u višim kategorijama invaliditeta (mRS 2–4). Kada je ishod na otpustu binarno klasifikovan, povoljan ishod (mRS 0–2) zabeležen je kod 64,0% ukupne populacije, sa trendom ka boljem ishodu kod žena (72,4% naspram 54,7%), ali bez statističke značajnosti ($p = 0,082$).

Na kontroli nakon devet meseci, raspodela mRS skorova ukazivala je na dalji funkcionalni oporavak u obe grupe, uz graničnu razliku u distribuciji pojedinačnih mRS kategorija između polova ($p = 0,058$). Međutim, pri binarnoj podeli ishoda, povoljan ishod nakon devet meseci postignut je kod 82,6% pacijenata, bez ikakve razlike između muškaraca i žena ($p = 1,000$). Poboljšanje mRS skora u odnosu na stanje na otpustu registrovano je kod 12,8% bolesnika, bez statistički značajne polne razlike ($p = 0,586$).

U celini, rezultati pokazuju da perioperativni tok i stopa komplikacija ne zavise od pola, dok se značajna polna razlika uočava u funkcionalnom statusu na otpustu, u korist ženskog pola. Ova razlika se, međutim, gubi tokom daljeg praćenja, što ukazuje na sličan dugoročni funkcionalni oporavak kod oba pola

4.2. KLINIČKA PREZENTACIJA

U ovom poglavlju prikazana je klinička prezentacija pacijenata sa cerebralnim arteriovenskim malformacijama uključenih u studiju. Analizirani su oblici inicijalne kliničke manifestacije, uključujući hemoragijsku prezentaciju (intracerebralno i intraventrikularno krvarenje), epileptičke manifestacije (parcijalne i generalizovane toničko-kloničke napade), prisustvo glavobolje i postojanje neurološkog deficita u trenutku prijema kao i indirektni znaci steal fenomena.

Pored deskriptivne analize kliničkih simptoma, ispitivani su i morfološki prediktorni faktori povezani sa kliničkom prezentacijom, uključujući anatomske i angioarhitektonske karakteristike arteriovenskih malformacija.

Tabela 11: Klinička prezentacija u odnosu na pol pacijenata.

Klinička prezentacija	Svi pacijenti <i>N=111</i>	Muškarci <i>N=53</i>	Žene <i>N=58</i>	p vrednost
Intrakranijalna hemoragija :				0.525
Ne	52 (46.8%)	27 (50.9%)	25 (43.1%)	
Da	59 (53.2%)	26 (49.1%)	33 (56.9%)	
Intracerebralna hemoragija:				0.650
Ne	53 (47.7%)	27 (50.9%)	26 (44.8%)	
Da	58 (52.3%)	26 (49.1%)	32 (55.2%)	
Intraventrikularna hemoragija:				1.000
Ne	87 (78.4%)	42 (79.2%)	45 (77.6%)	
Da	24 (21.6%)	11 (20.8%)	13 (22.4%)	
IC i IV hemoragija:				1.000
Ne	89 (80.2%)	42 (79.2%)	47 (81.0%)	

Klinička prezentacija	Svi pacijenti N=111	Muškarci N=53	Žene N=58	p vrednost
Da	22 (19.8%)	11 (20.8%)	11 (19.0%)	
Epilepsija:				0.272
Ne	60 (54.5%)	25 (48.1%)	35 (60.3%)	
Da	50 (45.5%)	27 (51.9%)	23 (39.7%)	
Parcijalni epileptički napad:				0.641
Ne	97 (87.4%)	45 (84.9%)	52 (89.7%)	
Da	14 (12.6%)	8 (15.1%)	6 (10.3%)	
GTK epileptički napad:				0.587
Ne	73 (65.8%)	33 (62.3%)	40 (69.0%)	
Da	38 (34.2%)	20 (37.7%)	18 (31.0%)	
Epileptički status:				
Ne	110 (100.0%)	52 (100.0%)	58 (100.0%)	.
Da	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	.
Glavobolja:				0.625
Ne	57 (51.4%)	29 (54.7%)	28 (48.3%)	
Da	54 (48.6%)	24 (45.3%)	30 (51.7%)	
Neurološki deficit:				0.051
Ne	74 (66.7%)	30 (56.6%)	44 (75.9%)	
Da	37 (33.3%)	23 (43.4%)	14 (24.1%)	
Broj predhodnih hemoragija:				0.773
0	1 (1.7%)	1 (3.7%)	0 (0.0%)	
1	56 (93.3%)	25 (92.6%)	31 (93.9%)	
2	3 (5.0%)	1 (3.7%)	2 (6.1%)	
Broj epileptičkih napada:				0.122
0	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	
1	32 (64.0%)	15 (55.6%)	17 (73.9%)	
2	7 (14.0%)	6 (22.2%)	1 (4.3%)	
3	3 (6.0%)	3 (11.1%)	0 (0.0%)	
4	2 (4.0%)	1 (3.7%)	1 (4.3%)	
5	1 (2.0%)	1 (3.7%)	0 (0.0%)	
6	3 (6.0%)	1 (3.7%)	2 (8.7%)	
8	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	

Hemoragijska prezentacija bila je česta u ispitivanoj kohorti. Intracerebralno krvarenje registrovano je kod 52,3% pacijenata, bez statistički značajne razlike između muškaraca i žena

(49,1% naspram 55,2%; $p = 0,650$). Intraventrikularno krvarenje bilo je prisutno kod 21,6% ispitanika, takođe bez polne razlike ($p = 1,000$). Kombinovano intracerebralno i intraventrikularno krvarenje zabeleženo je kod 19,8% pacijenata, sa gotovo identičnom učestalošću kod oba pola ($p = 1,000$). Kada se posmatra ukupna hemoragijska prezentacija, ona je bila prisutna kod 53,2% pacijenata, bez značajne razlike između muškaraca i žena ($p = 0,525$).

Epileptičke manifestacije predstavljale su drugi važan oblik kliničke prezentacije. Parcijalni epileptični napadi zabeleženi su kod 12,6% pacijenata, dok su generalizovani toničko-klonički napadi registrovani kod 34,2% ispitanika, bez statistički značajnih razlika između polova ($p = 0,641$ i $p = 0,587$, respektivno). Ukupno gledano, epilepsija je bila prisutna kod 45,5% pacijenata, sa tendencijom ka većoj učestalosti kod muškaraca (51,9% naspram 39,7%), ali bez statističke potvrde ($p = 0,272$). Status epilepticus nije registrovan ni kod jednog pacijenta u ispitivanoj populaciji.

Glavobolja kao inicijalni ili prateći simptom bila je prisutna kod 48,6% pacijenata, sa sličnom distribucijom između muškaraca i žena ($p = 0,625$). Neurološki deficit zabeležen je kod 33,3% ispitanika i pokazao je graničnu statističku značajnost u odnosu na pol, sa većom učestalošću kod muškaraca (43,4%) u poređenju sa ženama (24,1%; $p = 0,051$).

Analiza broja prethodnih krvarenja pokazala je da je većina pacijenata imala jednu epizodu krvarenja (93,3%), dok su višestruka krvarenja bila retka, bez značajnih razlika između polova ($p = 0,773$). Slično tome, broj epileptičnih napada kod pacijenata sa epilepsijom nije se značajno razlikovao između muškaraca i žena ($p = 0,122$), pri čemu je najčešće registrovana jedna epileptična epizoda.

U celini, rezultati ukazuju da klinička prezentacija cerebralnih AVM u ovoj kohorti ne pokazuje izražene polne razlike, pri čemu su hemoragija i epilepsija najčešći oblici inicijalne manifestacije. Jedini parametar koji pokazuje trend ka polnoj razlici jeste prisustvo neurološkog deficita, sa većom učestalošću kod muškog pola, ali bez dostignute konvencionalne statističke značajnosti.

U analizi povezanosti hemoragijske prezentacije sa lokalizacijom AVM, nije utvrđena statistički značajna razlika u odnosu na veličinu AVM, lateralizaciju, niti supletarni Spetzler-Martin gradus (sve $p > 0,05$), iako je uočen trend ka nižim Supp. SM gradusima u grupi sa hemoragijom ($p = 0,103$). Jedini nalaz granične statističke značajnosti odnosio se na frontalnu lokalizaciju ($p = 0,050$).

Kod pacijenata bez hemoragije, frontalni AVM su bili češće levostrani (86,7%), dok su kod pacijenata sa hemoragijom frontalni AVM bili ravnomernije raspoređeni između leve i desne hemisfere (50,0% vs. 50,0%). Za ostale lokalizacije, uključujući parijetalnu, temporalnu, okcipitalnu, motorni korteks, duboke strukture i cerebelum, nije utvrđena statistički značajna razlika između pacijenata sa i bez hemoragije. Ventrikularne i avm I avm moždanog stabla su bile retke i nisu omogućile statističku analizu.

U analizi povezanosti hemoragijske prezentacije sa arterijskim dotokom, nije utvrđena statistički značajna razlika ni u broju arterijskih hranilaca, niti u lateralizaciji dotoka iz pojedinačnih arterijskih slivova (ACI, ACoP, ACA, ACM, perikalozna arterija, ACP, ACS) (sve $p > 0,05$). Distribucija broja hranilaca bila je uporediva između pacijenata sa i bez hemoragije ($p = 0,404$).

Tabela 12: Povezanost hemoragijske prezentacije i obrasca venske drenaže AVM

	Svi pacijenti	Hemoragija		p vrednost
	N=111	Ne (N=52)	Da (N=59)	
Površna venska drenaža:				0.074
Ne	42 (38.5%)	15 (28.8%)	27 (47.4%)	
Da	67 (61.5%)	37 (71.2%)	30 (52.6%)	
Duboka venska drenaža:				0.045
Ne	89 (81.7%)	47 (90.4%)	42 (73.7%)	
Da	20 (18.3%)	5 (9.6%)	15 (26.3%)	
Kombinovana venska drenaža:				0.792
Ne	81 (77.9%)	40 (80.0%)	41 (75.9%)	
Da	23 (22.1%)	10 (20.0%)	13 (24.1%)	
Broj drenažnih vena :				1.000
1	26 (42.6%)	13 (43.3%)	13 (41.9%)	
2	25 (41.0%)	12 (40.0%)	13 (41.9%)	
3	5 (8.2%)	3 (10.0%)	2 (6.5%)	
4	5 (8.2%)	2 (6.7%)	3 (9.7%)	
Prisustvo venske ektazije:				0.361
Ne	51 (45.9%)	21 (40.4%)	30 (50.8%)	
Da	60 (54.1%)	31 (59.6%)	29 (49.2%)	

U analizi povezanosti hemoragijske prezentacije sa venskim drenažnim karakteristikama, utvrđena je statistički značajna povezanost sa prisustvom duboke venske drenaže ($p = 0,045$). Duboka venska drenaža bila je češće prisutna kod pacijenata sa hemoragijom (26,3%) u poređenju sa pacijentima bez hemoragije (9,6%).

Za površni venski drenažni sistem uočen je trend ka statističkoj značajnosti ($p = 0,074$), pri čemu su pacijenti sa hemoragijom češće bili bez površne venske drenaže (47,4% naspram 28,8%).

Ostali parametri, uključujući kombinovani venski drenažni obrazac, broj drenažnih vena i prisustvo venske ektazije, nisu pokazali statistički značajnu povezanost sa hemoragijskom prezentacijom (sve $p > 0,05$).

Tabela 13: Povezanost hemoragijske prezentacije sa supra i infratentorijalnom lokaizacijom.

Lokalizacija	Svi pacijenti	Hemoragija		p vrednost
	N=111	Ne (N=52)	Da (N=59)	
Supratentorijalna	100 (90,1%)	51 (45,9)	49 (44,1)	
Infratentorijalna	11 (9,9%)	1 (0,9)	10 (9,0)	0,008

U ukupnoj kohorti od 111 pacijenata, hemoragijska prezentacija bila je prisutna kod 59 ispitanika (53,2%). Supratentorijalna lokalizacija AVM registrovana je kod 100 pacijenata (90,1%), dok je infratentorijalna lokalizacija zabeležena kod 11 pacijenata (9,9%).

Analiza hemoargijske prezentacije u zavisnosti od supratentorijalne i infratentorijalne lokalizacije je pokazala da je među pacijentima sa supratentorijalnim AVM, hemoragija je registrovana kod 49 bolesnika (44,1% ukupne kohorte), dok hemoragijska prezentacija nije bila prisutna kod 51 pacijenta (45,9%). U grupi sa infratentorijalnom lokalizacijom, hemoragija je zabeležena kod 10 pacijenata (9,0%), dok je samo jedan pacijent (0,9%) imao infratentorijalnu AVM bez hemoragijske prezentacije.

Analiza povezanosti između lokalizacije AVM i hemoragijske prezentacije pokazala je statistički značajnu razliku ($p = 0,008$). Ovi nalazi ukazuju da je infratentorijalna lokalizacija AVM statistički značajno povezana sa većom učestalošću hemoragijske prezentacije u poređenju sa supratentorijalnim lezijama.

U analizi povezanosti epileptičke prezentacije sa lokalizacijom i morfološkim karakteristikama AVM, nije utvrđena statistički značajna razlika ni za jedan od ispitivanih parametara (sve $p > 0,05$).

Prisustvo epilepsije nije bilo povezano sa veličinom AVM, lateralizacijom, niti sa dopunjenim Spetzler–Martin gradusom. Takođe, nijedna kortikalna lokalizacija (frontalna, parijetalna, temporalna, okcipitalna, motorni korteks), kao ni duboke, cerebelarne, ventrikularne ili moždanostablene lokalizacije, nisu pokazale značajnu povezanost sa epileptičkom prezentacijom.

Kod AVM lokalizovanih u motornoj kori, levostrane lezije bile su češće registrovane kod pacijenata sa epilepsijom (7 pacijenata; 77,8%) u poređenju sa pacijentima bez epilepsije (2 pacijenta; 40,0%). Nasuprot tome, desnostrane lezije bile su češće kod pacijenata bez epilepsije (3 pacijenta; 60,0%) nego kod onih sa epilepsijom (2 pacijenta; 22,2%). Ipak, ova razlika nije dostigla statističku značajnost ($p = 0,266$).

U analizi povezanosti epilepsije sa karakteristikama venskog drenažnog sistema, nije utvrđena statistički značajna razlika ni za jedan od ispitivanih parametara (sve $p > 0,05$).

Prisustvo površnog, dubokog ili kombinovanog venskog drenažnog obrasca, kao i broj drenažnih vena i prisustvo venske ektazije, bili su uporedivi između pacijenata sa i bez epilepsije

4.3. ISHOD

Tabela 14: funkcionalni ishod pacijenata na otpustu I nakon 9 meseci u odnosu na status rupture, gradus lezije I tip venske drenaže

	Svi pacijenti (N=111)	Dobar ishod na otpustu (N=71)	Loš Ishod na otpustu (N=40)	Dobar ishod nakon 9 meseci (N=90)	Loš ishod nakon 9 meseci (N=11)	P vrednost
Hemoragija DA						
Nizak Supp. SM gradus	49	26	23	38	6	0.016
Visok Supp. SM gradus	10	1	9	4	2	
Hemoragija NE						
Nizak Supp. SM gradus	44	41	3	43	1	0.001
Visok Supp. SM gradus	8	3	5	5	2	
Tip venske drenaže						
Površna	65(58.6%)	50	15	58	5	0.03
Duboka	22(19.8%)	11	11	17	2	
Kombinovana	24(21.6%)	10	14	16	4	

Pri inicijalnoj proceni na otpustu, povoljan funkcionalni ishod zabeležen je kod 82,7% pacijenata sa AVM niskog gradusa (26 rupturiranih i 41 nerupturirana lezija), u poređenju sa svega 26,3% pacijenata sa AVM visokog rizika (1 rupturirana i 3 nerupturirane lezije). Udeo loših ishoda pri otpustu progresivno je rastao sa porastom stepena rizika AVM.

Nakon devet meseci praćenja, uočen je opšti napredak funkcionalnih ishoda u svim analiziranim kategorijama. Povoljan ishod registrovan je kod 90,5% pacijenata sa AVM niskog rizika i kod 69,6% pacijenata sa AVM visokog rizika. Uprkos poboljšanju u obe grupe, AVM visokog rizika su i dalje pokazivale značajno manji udeo povoljnih ishoda ($p = 0,04$). Najizraženiji stepen funkcionalnog oporavka zabeležen je kod rupturiranih AVM visokog rizika, kod kojih se udeo povoljnih ishoda povećao sa 10,0% pri otpustu na 66,7% nakon devet meseci praćenja.

Analiza prema obrascu venske drenaže pokazala je da su pacijenti sa površinskom venskom drenažom ($n = 65$; 58,6%) imali pretežno povoljne funkcionalne ishode, sa 50

pacijenata sa dobrim ishodom pri otpustu i 58 pacijenata sa dobrim ishodom nakon devet meseci praćenja, uz statistički značajnu povezanost ($p = 0,03$).

Kod pacijenata sa isključivo dubokom venskom drenažom ($n = 22$; 19,8%), pri otpustu je zabeležena podjednaka raspodela dobrih i loših ishoda (11 prema 11), dok je nakon devet meseci praćenja registrovano poboljšanje, sa 17 pacijenata sa dobrim i 2 pacijenta sa lošim ishodom.

Pacijenti sa kombinovanom venskom drenažom ($n = 24$; 21,6%) pokazali su uravnoteženiju raspodelu ishoda, pri čemu je broj pacijenata sa dobrim ishodom porastao sa 10 pri otpustu na 16 nakon devet meseci praćenja, dok se broj pacijenata sa lošim ishodom smanjio sa 14 na 4.

U analizi funkcionalnog ishoda na otpustu, izraženog mRS skorom, dopunjeni Spetzler–Martin (Supp. SM) skor je pokazao statistički značajnu povezanost sa lošim ishodom ($p = 0,002$). Loš ishod bio je značajno češći kod pacijenata sa Supp. SM gradusima većim od 6.

Nasuprot tome, veličina AVM, lateralizacija lezije, kao i lokalizacija (kortikalna, duboka ili infratentorijalna) nisu pokazale statistički značajnu povezanost sa ishodom na otpustu (za sve analize $p > 0,05$). Uočena je tendencija ka lošijem ishodu kod frontalno lokalizovanih AVM, ali bez dostizanja statističke značajnosti ($p = 0,076$).

Analiza arterijske irigacije nije pokazala značajnu povezanost sa ishodom na otpustu. Broj hranećih arterija, kao ni pripadnost pojedinačnim arterijskim bazenima (ACA, ACM, ACP, ACI i drugi), nisu se statistički razlikovali između pacijenata sa dobrim i lošim ishodom (za sve analize $p > 0,05$).

Analiza venskog drenažnog sistema pokazala je značajnu povezanost sa funkcionalnim ishodom. Odsustvo površinske venske drenaže bilo je snažno povezano sa lošim ishodom na otpustu ($p < 0,001$). Pacijenti sa lošim ishodom značajno češće nisu imali površinsku drenažu (62,5%), dok je kod pacijenata sa dobrim ishodom dominirala prisutna površinska drenaža (75,4%). Takođe, kombinovana venska drenaža bila je značajno češća u grupi pacijenata sa lošim ishodom ($p = 0,012$). Nasuprot tome, prisustvo duboke venske drenaže, broj drenažnih vena i prisustvo venske ektazije nisu pokazali statistički značajnu povezanost sa ishodom na otpustu (za sve analize $p > 0,05$).

U pogledu perioperativnih procedura, prisustvo intracerebralnog hematoma bilo je značajno češća kod pacijenata sa lošim ishodom u poređenju sa pacijentima sa dobrim ishodom (75,0% prema 38,0%; $p < 0,001$). Takođe, postavljanje spoljašnje ventrikularne drenaže (EVD) registrovano je isključivo kod pacijenata sa lošim ishodom (17,5% prema 0%; $p = 0,001$). Ugradnja ventrikuloperitonealnog šanta nije pokazala statistički značajnu povezanost sa ishodom na otpustu.

Analiza postoperativnih komplikacija pokazala je da je loš ishod značajno povezan sa postoperativnim komplikacijama- intracerebralna hemoragija ($p = 0,008$), meningitis ($p = 0,018$) i infekcija operativne rane ($p = 0,010$). Disfunkcija ventrikuloperitonealnog sistema nije registrovana ni u jednoj grupi.

Tabela15: Distribucija vrednosti mRS skora na otpusti i nakon 9 meseci prema Supp. SM gradusu

mRS skor	Svi pacijenti (N = 111), n (%)	Niski gradus (N = 93), n (%)	Visoki gradus (N = 18), n (%)
mRS pri otpustu:			
1	42 (37,8)	42 (45,2)	0
2	29 (26,1)	25 (26,9)	4 (22,2)
3	11 (9,9)	7 (7,5)	4 (22,2)
4	17 (15,3)	13 (14,0)	4 (22,2)
5	1 (0,9)	0	1 (5,6)
6	11 (9,9)	6 (6,5)	5 (27,8)
mRS nakon 9 meseci:			
0	26 (23,4)	26 (28,0)	0
1	49 (44,1)	46 (49,5)	3 (16,7)
2	15 (13,5)	9 (9,7)	6 (33,3)
3	9 (8,1)	6 (6,5)	3 (16,7)
4	1 (0,9)	0	1 (5,6)

Pri otpustu, 42 pacijenta (37,8%) imala su mRS skor 1, pri čemu su svi pripadali grupi niskog gradusa (45,2%), dok nijedan pacijent iz grupe visokog gradusa nije ostvario ovaj skor. mRS skor 2 zabeležen je kod 29 pacijenata (26,1%), uključujući 25 pacijenata (26,9%) u grupi niskog gradusa i 4 pacijenta (22,2%) u grupi visokog gradusa. Skorovi 3 i 4 registrovani su kod 11 (9,9%) i 17 pacijenata (15,3%), respektivno, sa većim udelom u grupi visokog gradusa (po 22,2%) u poređenju sa grupom niskog gradusa (7,5% i 14,0%). Samo jedan pacijent (0,9%) imao je mRS skor 5 i pripadao je grupi visokog gradusa (5,6%), dok je mRS skor 6 (smrtni ishod) zabeležen kod 11 pacijenata (9,9%), od kojih je 6 (6,5%) bilo u grupi niskog gradusa, a 5 (27,8%) u grupi visokog gradusa.

Nakon 9 meseci praćenja, uočeno je poboljšanje funkcionalnog ishoda u obe grupe. Ukupno 26 pacijenata (23,4%) dostiglo je mRS skor 0, pri čemu su svi pripadali grupi niskog gradusa (28,0%). mRS skor 1 registrovan je kod 49 pacijenata (44,1%), uključujući 46 pacijenata (49,5%) u grupi niskog gradusa i 3 pacijenta (16,7%) u grupi visokog gradusa. Petnaest pacijenata (13,5%) imalo je mRS skor 2, od kojih je 9 (9,7%) pripadalo grupi niskog gradusa, a 6 (33,3%) grupi visokog gradusa. Viši mRS skorovi, 3 i 4, zabeleženi su kod 9 (8,1%) i 1 pacijenta (0,9%), respektivno, pri čemu je većina ovih pacijenata pripadala grupi visokog gradusa.

Tabela 16: Demografske i kliničke karakteristike kao i postoperativne komplikacije pacijenata sa smrtnim ishodom

Pacijent	Pol	Godine	Hemoragija	GCS	Supp. SM	Meningitis	Postoperativni hematom
1	Ženski	57	Da	12	6	Da	Da
2	Ženski	43	Da	14	4	Da	Da
3	Ženski	37	Da	4	8	Ne	Ne
4	muški	33	Da	5	8	Ne	Da
5	Ženski	45	Da	5	7	Da	Da
6	Muški	14	Da	3	3	Ne	Ne
7	Ženski	17	Da	4	5	Da	Da
8	Muški	44	Da	4	5	Da	Da
9	Ženski	39	Da	8	4	Ne	Ne
10	Ženski	35	Da	4	8	Ne	Ne
11	Muški	9	Ne	14	8	Ne	Ne

Tabela 16 prikazuje demografske i kliničke karakteristike kao i postoperativne komplikacije 11 pacijenata sa smrtnim ishodom. U uzorku je bilo sedam pacijentkinja i četiri pacijenta muškog pola, sa starošću u rasponu od 9 do 57 godina. Hemoragijska prezentacija bila je prisutna kod deset pacijenata, dok je jedan pacijent nije imao hemoragijsku prezentaciju. Vrednosti Glasgow Coma Scale (GCS) pri prijemu kretale su se od 3 do 14 od kojih je osam pacijenata imalo $GCS \leq 8$ a vrednosti GCS (≤ 5) registrovane su kod sedam pacijenata, dok su maksimalne vrednosti (GCS 14) zabeležene kod dva pacijenta. Dopunjeni Spetzler–Martin (Supp. SM) gradus varirao je od 3 do 8, pri čemu su najčešće bile zastupljene vrednosti 5–8. Postoperativni meningitis registrovan je kod pet pacijenata, dok kod šest pacijenata ova komplikacija nije zabeležena. Postoperativni hematom evidentiran je kod šest pacijenata, dok kod pet pacijenata nije bilo ove komplikacije.

Poboljšanje

U analizi faktora povezanih sa poboljšanjem mRS skora tokom devetomesečnog praćenja nije utvrđena statistički značajna povezanost ni sa jednim od ispitivanih parametara (za sve analize $p > 0,05$). Ovo se odnosilo na morfološke karakteristike AVM, dopunjeni Spetzler–Martin gradus, obrasce arterijske vaskularizacije i venske drenaže, kao i na primenjene perioperativne procedure i registrovane postoperativne komplikacije.

Iako nijedna varijabla nije dostigla statističku značajnost, u pojedinim podgrupama uočeni su trendovi ka češćem funkcionalnom poboljšanju tokom perioda praćenja. Trend poboljšanja mRS skora zabeležen je kod frontalno lokalizovanih AVM u desnoj hemisferi, dok poboljšanje nije registrovano kod pacijenata sa levostrano frontalnim AVM; ova razlika nije dostigla statističku značajnost ($p = 0,089$).

Sličan, ali manje izražen trend uočen je i kod duboko lokalizovanih AVM, gde je poboljšanje mRS skora registrovano isključivo kod desnostranih lezija, dok kod levostranih dubokih AVM poboljšanje nije zabeleženo ($p = 0,375$).

U analizi arterijske vaskularizacije primećen je trend ka češćem poboljšanju kod AVM sa dva hraneća arterijska stabla u poređenju sa lezijama koje su imale jedan ili više od tri arterijska dovoda, ali bez statističke značajnosti ($p = 0,247$).

Analiza venske drenaže pokazala je tendenciju ka većem funkcionalnom poboljšanju kod pacijenata sa jednostavnijim obrascima venskog odtoka, bez izražene duboke ili kombinovane drenaže, međutim ni ovaj nalaz nije imao statističku potvrdu ($p > 0,05$).

U pogledu perioperativnih procedura i komplikacija, uočen je trend ka odsustvu poboljšanja mRS skora kod pacijenata koji su zahtevali dodatne kompleksne zahvate, poput evakuacije intracerebralnog hematoma ili postavljanja spoljašnje ventrikularne drenaže, ali bez statistički značajne povezanosti.

4.4. KOMPLIKACIJE

Komplikacija HIC

Analiza povezanosti postoperativne intracerebralne hemoragijske komplikacije sa lokalizacijom i morfološkim karakteristikama arteriovenskih malformacija nije pokazala statistički značajnu razliku ni za jedan od ispitivanih parametara (sve $p > 0,05$).

Pojava postoperativne intracerebralne hemoragije nije bila povezana sa veličinom AVM, lateralizacijom, niti sa dopunjenim Spetzler–Martin gradusom. Takođe, pojedinačne kortikalne lokalizacije, uključujući frontalnu, parijetalnu i temporalnu, nisu pokazale značajnu povezanost sa rizikom ove komplikacije.

Daljom analizom, koja je obuhvatila lokalizaciju AVM, karakteristike arterijskog dotoka i obrasce venske drenaže, takođe nije utvrđena statistički značajna povezanost ni za jedan od ispitivanih parametara (sve $p > 0,05$).

Pored toga, broj i poreklo arterija hranilica, tip venskog drenažnog sistema (površni, duboki ili kombinovani), broj drenažnih vena, kao i prisustvo venske ektazije, nisu pokazali značajnu povezanost sa pojavom ove komplikacije.

Postoperativne hemoragične komplikacije

Postoperativno intracerebralno krvarenje registrovano je kod 12 od 111 pacijenata (10,8%). Analiza anatomskih i angioarhitektonskih karakteristika AVM nije pokazala statistički značajnu povezanost između pojave postoperativnog intracerebralnog krvarenja i veličine AVM, lateralizacije, dopunjenog Spetzler–Martin gradusa, topografske lokalizacije, karakteristika arterijskog dotoka, niti obrazaca venske drenaže (sve $p > 0,05$).

Nasuprot tome, eksterna ventrikularna drenaža bila je značajno češće primenjivana kod pacijenata sa postoperativnim intracerebralnim krvarenjem u poređenju sa pacijentima bez ove komplikacije (41,7% naspram 2,0%; $p < 0,001$). Ostale perioperativne procedure, uključujući evakuaciju intracerebralnog hematoma i postavljanje ventrikuloperitonealnog šanta, nisu pokazale statistički značajnu povezanost sa pojavom postoperativnog intracerebralnog krvarenja ($p > 0,05$).

Disfunkcija sistema

Tokom perioda praćenja nije registrovana nijedna disfunkcija ventrikuloperitonealnog šant sistema. Zbog odsustva ovog događaja, nije bilo moguće sprovesti statističku analizu povezanosti VP šant disfunkcije sa lokalizacijom AVM, arterijskim dotokom, venskom drenažom niti sa perioperativnim procedurama. Prikazane vrednosti odražavaju isključivo raspodelu karakteristika u ukupnoj kohorti.

Meningitis

Analiza povezanosti postoperativnog meningitisa sa lokalizacijom i morfološkim karakteristikama arteriovenskih malformacija nije pokazala statistički značajnu povezanost ni za jedan od ispitivanih parametara (sve $p > 0,05$).

Pojava meningitisa nije bila povezana sa veličinom AVM, lateralizacijom, niti sa dopunjenim Spetzler–Martin gradusom. Takođe, pojedinačne kortikalne lokalizacije, uključujući frontalnu, parijetalnu, temporalnu, okcipitalnu i motornu koru, kao ni duboke, cerebelarne, ventrikularne ili moždanostablene lokalizacije, nisu pokazale statistički značajnu povezanost sa razvojem ove komplikacije.

U analizi povezanosti postoperativnog meningitisa sa karakteristikama venskog drenažnog sistema takođe nije utvrđena statistički značajna povezanost ni sa jednim od ispitivanih parametara, uključujući tip venskog drenažnog obrasca (površni, duboki ili kombinovani), broj drenažnih vena i prisustvo venske ektazije (sve $p \geq 0,05$).

Analiza odnosa između postoperativnog meningitisa i perioperativnih procedura pokazala je da za većinu ispitivanih intervencija nije utvrđena statistički značajna povezanost, uključujući evakuaciju intracerebralnog hematoma ($p = 0,120$).

Za ugradnju ventrikuloperitonealnog šanta uočen je trend ka statističkoj značajnosti ($p = 0,063$). Ugradnja eksterna ventrikularna drenaža bila je značajno češće primenjivana kod pacijenata kod kojih se razvio meningitis. EVD je postavljena kod 26,7% pacijenata sa meningitisom, u poređenju sa 3,3% pacijenata bez ove komplikacije, pri čemu je utvrđena statistički značajna razlika između grupa ($p < 0,001$).

Analiza povezanosti postoperativne infekcije operativne rane sa anatomskim i angioarhitektonskim karakteristikama arteriovenskih malformacija nije pokazala statistički značajnu povezanost ni za jedan od ispitivanih parametara (sve $p > 0,05$). Veličina AVM, lateralizacija, dopunjeni Spetzler–Martin gradus, kao i topografska lokalizacija lezije (kortikalna, duboka i infratentorijalna) nisu se razlikovale između pacijenata sa i bez infekcije rane.

Takođe, analiza arterijskog dotoka (broj i poreklo dovodnih arterija) i karakteristika venske drenaže (obrazac drenaže, broj drenažnih vena i prisustvo venske ektazije) nije pokazala statistički značajnu razliku u odnosu na pojavu infekcije operativne rane.

U okviru analize perioperativnih procedura, prisustvo eksterne ventrikularne drenaže bilo je značajno češće kod pacijenata sa infekcijom rane u poređenju sa pacijentima bez ove komplikacije (33,3% naspram 3,9%; $p = 0,011$).

Ostale perioperativne procedure, uključujući evakuaciju intrakranijalnog hematoma i postavljanje ventrikuloperitonealnog šanta, nisu pokazale statistički značajnu povezanost sa pojavom infekcije rane.

4.5. PODGRUPA NERUPTURIRANIH AVM

Tabela 17 : Distribucija demografskih i anatomskih karakteristika prema Supp. SM gradusu

	Svi pacijenti N=52 (%)	Niski gradus N=44(%)	Visoki gradus N=8(%)	p vrednost
Starost (godine)	38.8 (17.1)	37.6 (16.7)	45.1 (19.0)	0.322
Pol:				0.051
Muški	27 (51.9%)	20 (45.5%)	7 (87.5%)	
Ženski	25 (48.1%)	24 (54.5%)	1 (12.5%)	
Kategorija veličine AVM:				/
< 3	16 (30.8%)	16 (36.4%)	0 (0.0%)	
3–6	34 (65.4%)	26 (59.1%)	8 (100.0%)	
> 6	2 (3.8%)	2 (4.5%)	0 (0.0%)	0.134
Strana AVM:				
Leva	27 (51.9%)	25 (56.8%)	2 (25.0%)	
Desna	25 (48.1%)	19 (43.2%)	6 (75.0%)	<0.001
Površinska venska drenaža:				1.000
Ne	47 (90.4%)	40 (90.9%)	7 (87.5%)	
Da	5 (9.6%)	4 (9.1%)	1 (12.5%)	
Kombinovana venska drenaža:				<0.001
Ne	42 (80.8%)	40 (90.9%)	2 (25.0%)	
Da	10 (19.2%)	4 (9.1%)	6 (75.0%)	
Prisustvo venske ektazije:				0.122
Ne	21 (40.4%)	20 (45.5%)	1 (12.5%)	
Da	31 (59.6%)	24 (54.5%)	7 (87.5%)	

Tabela 17 prikazuje demografske karakteristike pacijenata i anatomska obeležja arteriovenskih malformacija (AVM) u odnosu na kategoriju rizika.

Studijsku kohortu činila su 52 pacijenta, sa prosečnom starošću od 38,8 godina i blagom dominacijom muškog pola (51,9%). Najčešća veličina AVM bila je u rasponu od 3 do 6 cm, što je registrovano kod 65,4% svih slučajeva, dok je većina pacijenata (71,2%) imala površinsku vensku drenažu.

Stratifikacija prema kategoriji rizika ukazala je na značajne razlike u anatomskim karakteristikama lezija. Iako nije uočena razlika u starosti između grupa, zabeležena je izražena polna disproporcija, pri čemu su muškarci činili 87,5% pacijenata u grupi visokog rizika, u poređenju sa 45,5% u grupi niskog rizika ($p = 0,051$). Veličina AVM predstavljala je jedan od ključnih faktora diferencijacije, s obzirom na to da su svi pacijenti u grupi visokog rizika (100,0%) imali AVM prečnika 3–6 cm.

Najizraženije i statistički najznačajnije razlike uočene su u venskoj arhitekturi. Odsustvo površinske venske drenaže bilo je dominantno obeležje u grupi visokog rizika (87,5%), dok je u grupi niskog rizika bilo znatno ređe zastupljeno (18,2%) ($p < 0,001$). Takođe, kombinovana venska drenaža bila je značajno češća u grupi visokog rizika (75,0%) u poređenju sa grupom niskog rizika (9,1%) ($p < 0,001$).

Tabela 18: Klinička prezentacija prema gradusu AVM

	Svi pacijenti N=52(%)	Niski gradus N=44(%)	Visoki gradus N=8(%)	p vrednost
Epilepsija:				1.000
Ne	10 (19.6%)	9 (20.9%)	1 (12.5%)	
Da	41 (80.4%)	34 (79.1%)	7 (87.5%)	
Parcijalni epileptički napad:				0.096
Ne	39 (75.0%)	35 (79.5%)	4 (50.0%)	
Da	13 (25.0%)	9 (20.5%)	4 (50.0%)	
GTK epileptički napad:				0.249
Ne	21 (41.2%)	16 (37.2%)	5 (62.5%)	
Da	30 (58.8%)	27 (62.8%)	3 (37.5%)	
Glavobolja:				1.000
Ne	40 (76.9%)	34 (77.3%)	6 (75.0%)	
Da	12 (23.1%)	10 (22.7%)	2 (25.0%)	
Neurološki deficit				0.642
Ne	42 (80.8%)	36 (81.8%)	6 (75.0%)	
Da	10 (19.2%)	8 (18.2%)	2 (25.0%)	

U pogledu kliničke prezentacije celokupne kohorte, epilepsija je bila najčešći simptom i registrovana je kod 80,4% pacijenata za koje su podaci bili dostupni. Ostali simptomi, poput glavobolje (23,1%) i neurološkog deficita (19,2%), bili su znatno ređe zastupljeni. Usporedna analiza grupa niskog i visokog rizika nije pokazala statistički značajne razlike u ukupnoj učestalosti navedenih kliničkih manifestacija. Učestalost epilepsije bila je slična između pacijenata sa niskim rizikom (79,1%) i onih sa visokim rizikom (87,5%) ($p = 1,000$). Međutim, uočena je tendencija razlika u tipu epileptičkih napada. Parcijalni epileptički napadi bili su više nego dvostruko češći u grupi visokog rizika (50,0%) u poređenju sa grupom niskog rizika (20,5%), ali bez dostizanja statističke značajnosti ($p = 0,096$). Nasuprot tome, generalizovani toničko-klonički napadi češće su registrovani kod pacijenata sa niskim rizikom (62,8%) nego kod pacijenata sa visokim rizikom (37,5%), pri čemu ova razlika takođe nije bila statistički značajna ($p = 0,249$).

Tabela 19 : Postoperativne komplikacije u odnosu na Supp. SM gradus AVM.

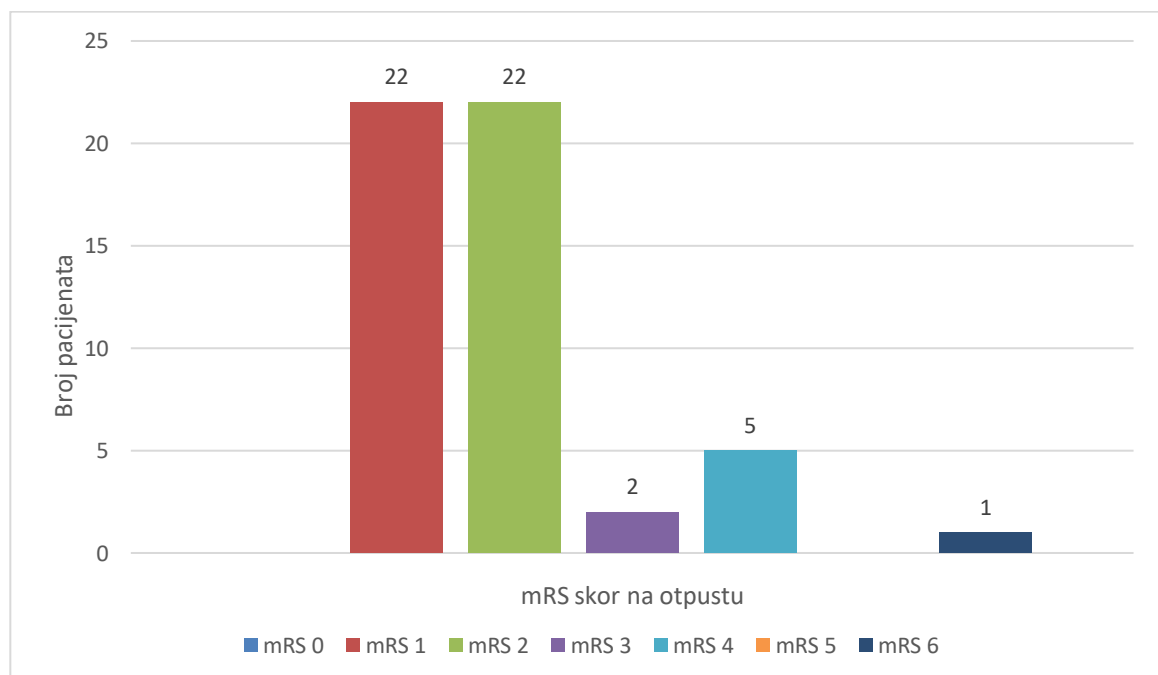
	Svi pacijenti N=52(%)	Niski gradus N=44(%)	Visoki gradus N=8(%)	p vrednost
Komplikacije:				
Intracerebralna hemoragija				0.401
Ne	49 (94.2%)	42 (95.5%)	7 (87.5%)	
Da	3 (5.8%)	2 (4.5%)	1 (12.5%)	
Meningitis:				0.499
Ne	48 (92.3%)	41 (93.2%)	7 (87.5%)	
Da	4 (7.7%)	3 (6.8%)	1 (12.5%)	

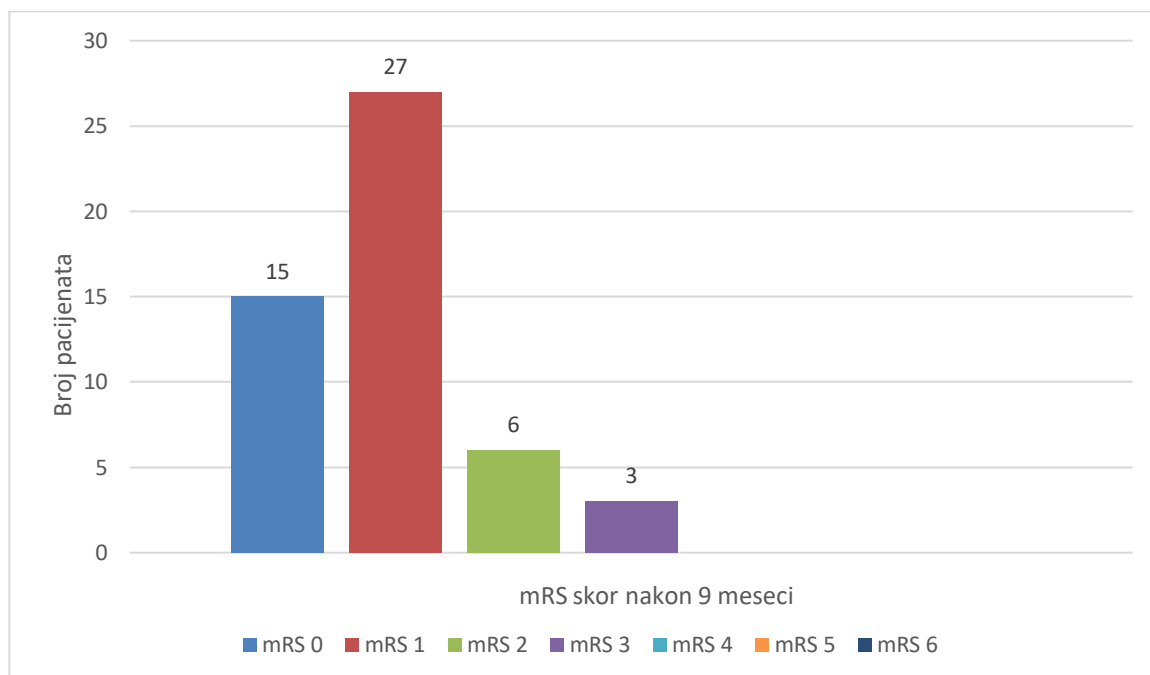
	Svi pacijenti N=52(%)	Niski gradus N=44(%)	Visoki gradus N=8(%)	p vrednost
Infekcija rane				/
Ne	50 (96.2%)	42 (95.5%)	8 (100.0%)	
Da	2 (3.8%)	2 (4.5%)	0 (0.0%)	

U ukupnoj grupi od 52 pacijenta postoperativne komplikacije su bile relativno retke. Intracerebralna hemoragija je zabeležena kod 3 pacijenta (5,8%), meningitis kod 4 pacijenta (7,7%), dok je infekcija operativne rane registrovana kod 2 pacijenta (3,8%).

Posmatrano prema gradusu lezije, u grupi sa niskim gradusom (N=44) intracerebralna hemoragija je evidentirana kod 2 pacijenta (4,5%), meningitis kod 3 pacijenta (6,8%), a infekcija rane kod 2 pacijenta (4,5%). U grupi sa visokim gradusom (N=8) intracerebralna hemoragija i meningitis su zabeleženi kod po 1 pacijenta (12,5%), dok infekcija operativne rane nije registrovana ni u jednom slučaju (0%). Razlike u učestalosti intracerebralne hemoragije i meningitisa između grupa niskog i visokog gradusa nisu dostigle statističku značajnost ($p = 0,401$ i $p = 0,499$, redom), dok za infekciju rane statistička analiza nije bila primenljiva zbog malog broja događaja.

Grafikon 3: Funkcionalni status na otpustu



Grafikon 4: Funkcionalni status nakon 9 meseci

U ukupnoj grupi od 52 pacijenta, funkcionalni status procenjen pomoću mRS skora pokazao je da je većina bolesnika imala povoljan ishod kako na otpustu, tako i nakon 9 meseci praćenja. Na otpustu su najčešće registrovane niske vrednosti mRS skora, pri čemu je mRS 1 i 2 zabeležen kod po 22 pacijenta (42,3%), dok su viši mRS skorovi (3–6) bili znatno ređi. Nakon 9 meseci praćenja došlo je do daljeg funkcionalnog oporavka, sa dominacijom mRS 0 i 1, koji su zabeleženi kod 15 (29,4%), odnosno 27 pacijenata (52,9%), dok su mRS skorovi ≥ 2 bili prisutni kod manjeg broja bolesnika.

Tabela 20: mRS skor na otpustu i nakon 9 meseci u odnosu na Supp. SM gradus

mRS skor	Svi pacijenti N=52	Niski gradus N=44	Visoki gradus N=8	p vrednost
Na otpustu				<0.001
1	22 (42.3%)	22 (50.0%)	0 (0.0%)	
2	22 (42.3%)	19 (43.2%)	3 (37.5%)	
3	2 (3.8%)	1 (2.3%)	1 (12.5%)	
4	5 (9.6%)	2 (4.5%)	3 (37.5%)	
6	1 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	
Nakon 9 meseci:				/
0	15 (29.4%)	15 (34.1%)	0 (0.0%)	
1	27 (52.9%)	25 (56.8%)	2 (28.6%)	
2	6 (11.8%)	3 (6.8%)	3 (42.9%)	
3	3 (5.9%)	1 (2.3%)	2 (28.6%)	

poređenje perioperativnih funkcionalnih ishoda, procenjenih modifikovanom Rankinovom skalom (mRS) pri otpustu i devet meseci nakon otpusta, između dve grupe pacijenata: grupe niskog gradusa (N = 44) i grupe visokog gradusa (N = 8). Analiza je pokazala

statistički značajnu razliku u funkcionalnim ishodima između ove dve grupe u trenutku otpusta ($p < 0,001$).

U grupi niskog rizika većina pacijenata postigla je povoljan funkcionalni ishod, pri čemu je 22 pacijenta (50,0%) otpušteno sa mRS skorom 1, dok je dodatnih 19 pacijenata (43,2%) imalo mRS skor 2. Nasuprot tome, u grupi visokog rizika nijedan pacijent nije imao mRS skor 1 pri otpustu, dok su samo 3 pacijenta (37,5%) imala mRS skor 2. U ovoj grupi zabeležena je i veća učestalost teške morbidnosti, s obzirom na to da su 3 pacijenta (37,5%) imala mRS skor 4, dok je kod jednog pacijenta registrovan smrtni ishod (mRS skor 6).

Tokom daljeg praćenja, devet meseci nakon otpusta, velika većina pacijenata u grupi niskog rizika postigla je povoljan funkcionalni ishod. Savršen funkcionalni status (mRS skor 0) zabeležen je kod 15 pacijenata (34,1%), dok je 25 pacijenata (56,8%) imalo mRS skor 1. U grupi visokog rizika nijedan pacijent nije dostigao mRS skor 0. Iako su 2 pacijenta (28,6%) iz ove grupe imala mRS skor 1, većina pacijenata je imala manje povoljne ishode, pri čemu su 3 pacijenta (42,9%) imala mRS skor 2, a 2 pacijenta (28,6%) mRS skor 3.

Tabela 21 : Loš i dobar ishod u odnosu na Supp. SM gradus AVM.

	Svi pacijenti N=52(%)	Niski gradus N=44(%)	Visoki gradus N=8(%)	p vrednost
mRS skor na otpustu:				0.001
Loš ishod	8 (15.4%)	3 (6.8%)	5 (62.5%)	
Dobar ishod	44 (84.6%)	41 (93.2%)	3 (37.5%)	
mRS skor posle 9 meseci:				0.046
Loš ishod	3 (5.9%)	1 (2.3%)	2 (28.6%)	
Dobar ishod	48 (94.1%)	43 (97.7%)	5 (71.4%)	
mRS poboljšanje:				0.457
Ne	47 (92.2%)	41 (93.2%)	6 (85.7%)	
Da	4 (7.8%)	3 (6.8%)	1 (14.3%)	

Posmatrano u odnosu na gradus lezije, uočene su značajne razlike u funkcionalnom ishodu između grupa sa niskim i visokim gradusom. Na otpustu je loš ishod (mRS ≥ 3) bio znatno češći kod pacijenata sa visokim gradusom, gde je registrovan kod 5 od 8 pacijenata (62,5%), u poređenju sa grupom niskog gradusa, u kojoj je loš ishod zabeležen kod 3 od 44 pacijenta (6,8%). Suprotno tome, dobar ishod (mRS 0–2) je dominirao u grupi niskog gradusa (93,2%), dok je u grupi visokog gradusa bio prisutan kod znatno manjeg broja pacijenata (37,5%). Ova razlika bila je statistički značajna ($p = 0,001$).

Nakon 9 meseci praćenja, iako je u obe grupe zabeležen opšti trend poboljšanja funkcionalnog statusa, razlike u ishodu prema gradusu su i dalje ostale izražene. Loš ishod je registrovan kod 28,6% pacijenata sa visokim gradusom, u poređenju sa svega 2,3% u grupi niskog gradusa, dok je dobar ishod bio prisutan kod gotovo svih pacijenata niskog gradusa (97,7%), naspram 71,4% u grupi visokog gradusa. Razlika između grupa u ishodu nakon 9 meseci bila je statistički značajna ($p = 0,046$).

Funkcionalno poboljšanje mRS skora tokom praćenja registrovano je nešto češće kod pacijenata sa visokim gradusom (14,3%) u odnosu na grupu niskog gradusa (6,8%), ali ova razlika nije dostigla statističku značajnost ($p = 0,457$).

5. DISKUSIJA

Ova retrospektivna kohortna studija imala je za cilj procenu funkcionalnih ishoda kod pacijenata sa arteriovenskim malformacijama (AVM) mozga lečenih mikroneurohirurškom resekcijom, uz istovremenu analizu njihovih kliničkih, radioloških i angioarhitektonskih karakteristika.

Naši rezultati pokazali su da su AVM nižeg gradusa povezane sa povoljnim funkcionalnim ishodima, dok su hemoragija i epilepsija predstavljale najčešće inicijalne kliničke manifestacije. Posebno značajan nalaz odnosio se na obrasce venske drenaže, koji su se izdvojili kao ključni faktor povezan sa hirurškim rizikom, ishodom operativnog lečenja i kliničkom prezentacijom. U okviru studije sprovedena je detaljna analiza radioloških i angioarhitektonskih obeležja AVM sa ciljem identifikovanja faktora povezanih sa hemoragičnom prezentacijom i povećanim operativnim rizikom. Duboka venska drenaža identifikovana je kao snažan i nezavisan prediktor hemoragične prezentacije, što dodatno potvrđuje njen značaj u proceni prirodnog toka bolesti i planiranju terapijske strategije.

Prosečna starost pacijenata u našoj studiji iznosila je 37,6 godina, uz širok raspon od 8 do 75 godina, što ukazuje na heterogenost ispitivane populacije, ali i na blago pomeranje starosne strukture ka starijoj životnoj dobi u poređenju sa ranijim domaćim serijama. U prethodnim studijama sprovedenim na Klinici za neurohirurgiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije, prosečna starost ispitanika bila je niža: u radu Janićijevića i saradnika iz 1992. godine iznosila je 31 godinu (raspon 2–67), kod Tasića i saradnika iz 1998. godine 34 godine (6–64), dok su Mićović i saradnici 2007. godine zabeležili prosečnu starost od 33 godine, uz raspon od 4 do 71 godine(8,158,159).

Uočeni trend porasta prosečne starosti bolesnika u našoj seriji može se tumačiti u kontekstu savremenih promena u dijagnostičkom i terapijskom pristupu cerebralnim arteriovenskim malformacijama. Pre svega, napredak i šira dostupnost neuroradioloških dijagnostičkih metoda doprineli su češćem incidentalnom otkrivanju nerupturiranih AVM u odrasloj populaciji. Dodatno, evolucija selekcionih kriterijuma za hirurško lečenje, uz precizniju procenu angioarhitektonskih karakteristika i hirurškog rizika, omogućila je uključivanje i starijih pacijenata sa povoljnim morfološkim osobinama lezije, što je verovatno doprinelo pomeranju starosne distribucije u našoj kohorti.

Polna distribucija u ispitivanoj kohorti bila je uravnotežena, sa približno jednakom zastupljenošću muškaraca (47,7%) i žena (52,3%). Ovakav odnos u skladu je sa podacima iz prethodnih studija, koje takođe ne ukazuju na izraženu polnu dominaciju kod pacijenata sa cerebralnim arteriovenskim malformacijama(6,22,160). Time se smanjuje mogućnost polne pristrasnosti u našem uzorku i dodatno podržava validnost i mogućnost generalizacije dobijenih rezultata na širu populaciju obolelih.

Hemoragijska prezentacija bila je česta u našoj kohorti, sa ukupnom učestalošću od 53,2%, pri čemu nije uočena statistički značajna razlika između muškaraca i žena, kako u pogledu intracerebralnog, tako i intraventrikularnog ili kombinovanog krvarenja.

Epilepsija je predstavljala drugi po učestalosti oblik kliničke prezentacije i bila je prisutna kod 45,5% pacijenata. Iako je uočena tendencija ka većoj učestalosti epileptičkih napada kod pacijenata muškog pola, ova razlika nije dostigla statističku značajnost. Ovakav trend je u skladu sa nalazima koje su opisali Thong i saradnici 2016 godine u velikoj analizi

3299 bolesnika sa AVM(161). Slične rezultate su objavili i Swatan i saradnici 2025 godine , koji su ukazali na češću epileptičku prezentaciju kod muškaraca(162)

Dodatno, u našoj studiji je uočeno da su AVM lokalizovane u levoj hemisferi imale veću verovatnoću hemoragične prezentacije (prilagođeni OR = 1,67; 95% CI: 1,03–2,71; p = 0,045), što je u skladu i sa studijom Tasića i saradnika iz 1998 godine (8). Ova varijabla nije bila uključena ni u jedan od predhodna dva prognostička modela, R2ed i VALE , te njen klinički i patofiziološki značaj ostaje nedovoljno razjašnjen.

U našoj seriji, kod arteriovenskih malformacija lokalizovanih u motornoj kori, levostrane lezije bile su znatno češće prisutne kod pacijenata sa epilepsijom u poređenju sa pacijentima bez epileptičkih napada (77,8% naspram 40,0%). Ovaj nalaz je u saglasnosti sa podacima koje su izneli Benson i saradnici, koji su pokazali da su kortikalne AVM, naročito one lokalizovane u primarnoj motornoj i senzornoj kori, značajno češće povezane sa epileptičkom prezentacijom u odnosu na duboke ili subkortikalne lezije(163). Autori ističu da prisustvo AVM u funkcionalno visoko organizovanim kortikalnim regijama stvara povoljne uslove za nastanak epileptogene zone, kroz hronične hemodinamske poremećaje, lokalnu hipoksiju i iritaciju okolnog korteksa.

Sprovedena je isveobuhvatna analiza radioloških i angioarhitektonskih karakteristika arteriovenskih malformacija, sa ciljem identifikacije faktora koji su povezani sa hemoragičnom prezentacijom i povećanim hirurškim rizikom.

U našoj kohorti, prisustvo duboke venske drenaže bilo je povezano sa značajno povećanim rizikom od rupture, sa prilagođenim odnosom izgleda (adjusted OR) od 2,84 (95% CI: 1,48–5,43; p = 0,031). Ova vrednost je uporediva sa OR od 2,07 prijavljenim u okviru R₂eD modela, što dodatno potvrđuje centralnu ulogu obrasca venske drenaže u patofiziologiji ruptуре AVM. Ovakva konzistentnost nalaza između različitih studija i populacija ukazuje na robustnost ovog faktora kao klinički relevantnog pokazatelja rizika.

Pored toga, duboka lokalizacija AVM pokazala se kao značajan faktor povezan sa hemoragičnom prezentacijom, sa prilagođenim OR od 2,31 (95% CI: 1,22–4,39; p = 0,025). Ovaj nalaz gotovo u potpunosti odgovara OR vrednosti od 2,3 iz R₂eD studije, čime se potvrđuje doslednost uticaja ovog anatomske obeležja u različitim kohortama(23). Nasuprot tome, karakteristike dovodnih arterija, uključujući njihov broj i arterijsko sliv, nisu pokazale statistički značajnu povezanost sa hemoragičnom prezentacijom u našoj analizi (p > 0,05). Ovo odstupa od nalaza R₂eD modela, u kojem je monoarterijsko snabdevanje identifikovano kao značajan faktor rizika (OR = 2,24). Ovakva nesaglasnost može se tumačiti razlikama u kriterijumima selekcije pacijenata, metodologiji analize angioarhitektonskih karakteristika, kao i heterogenošću ispitivanih kohorti. Na kraju, u našoj analizi nisu utvrđene značajne veze između hemoragične prezentacije i venske ektazije, kao ni broja drenirajućih vena (p > 0,05). Ovi nalazi su u saglasnosti sa R₂eD modelom, koji naglašava da je funkcionalni obrazac venskog dreniranja, a ne morfološke karakteristike samih venskih struktura, od presudnog značaja za procenu rizika ruptуре AVM.

Naši nalazi dodatno se mogu sagledati u kontekstu VALE skora iz 2023 godine, razvijenog na osnovu velike prognostičke studije koja je obuhvatila 3962 pacijenta sa AVM, u kojoj su identifikovana četiri ključna faktora rizika za rupturu: zahvatanje ventrikularnog sistema, prisustvo venskog aneurizmatičkog proširenja, duboka lokalizacija i isključivo duboka venska drenaža(24). U tom kontekstu, rezultati naše studije pokazuju značajan stepen podudarnosti sa VALE modelom, naročito u pogledu dva ključna faktora. Duboka lokalizacija AVM u našoj kohorti bila je snažno povezana sa hemoragičnom prezentacijom (adjusted OR = 2,31), što je u potpunosti u skladu sa jednim od centralnih stubova VALE skora. Još izraženija

saglasnost uočena je za obrazac venske drenaže, gde je duboka venska drenaža identifikovana kao snažan nezavisan prediktor rupture (adjusted OR = 2,84), što direktno korespondira sa konceptom isključivo dubokog venskog odlivanja uključenog u VALE skor. Takodje, u našoj analizi, prisustvo venske ektazije nije pokazalo statistički značajnu povezanost sa hemoragičnom prezentacijom, što potvrđuje i VALE skor koji čak vensku ektaziju definiše kao zaštitini faktor od rupture.

Nasuprot tome, zahvatanje ventrikularnog sistema, koje u VALE skoru ima značajnu prognostičku težinu, u našoj studiji se nije izdvojilo kao nezavisan predikotrni faktor.

U našoj studiji, broj drenažnih vena nije bio statsistički zančajan parametar za rupturu.

Uprkos nekim razlikama, ukupni obrazac nalaza ukazuje na značajnu konceptualnu saglasnost između naše studije i VALE skora, naročito u naglašavanju uloge duboke lokalizacije i obrasca venskog dreniranja kao ključnih determinanti rupture AVM. Zajedno sa nalazima R₂eD modela, ovi rezultati potvrđuju da faktori vezani za venski dreažni sistem i duboku anatomsku poziciju predstavljaju stabilne i ponovljive prediktore hemoragičnog rizika kroz različite populacije i metodološke pristupe.

U našoj studiji, infratentorijske AVM su se znatno češće prezentovale krvarenjem, dok su nerupturirane infratentorijske lezije bile izuzetno retke, a razlika u učestalosti hemoragijske prezentacije u odnosu na infratentorijsku lokalizaciju bila je statistički značajna. Ovakav obrazac u saglasnosti je sa nalazima prethodnih velikih kliničkih serija Hernesniemi-a, Gross-a i Lawton-a, u kojima je infratentorijska lokalizacija identifikovana kao faktor povezan sa povećanim rizikom od hemoragijske prezentacije AVM (5,6,22). U literaturi se ovaj nalaz najčešće dovodi u vezu sa specifičnostima posteriorne jame, uključujući ograničen kompenzatorni prostor, čestu udruženost sa dubokom venskom drenažom i nepovoljne hemodinamske karakteristike, što zajedno može doprineti povećanoj sklonosti ka rupturi (6).

Ono što je interesantno da su u našoj seriji arteriovenske malformacije koje su bile snabdevane preko perikalozne arterije registrovane isključivo u okviru podgrupe niskorizičnih AVM, gde su činile 22,6% hranećih arterija, dok ih u grupi visokog rizika takvih lezija nije bilo. Iako prethodna istraživanja nisu pokazala jasnu i direktnu povezanost između prisustva perikaloznih arterija hranilica i gradusa arteriovenskih malformacija, ovakav nalaz se može tumačiti kroz prizmu anatomskih karakteristika. Perikalozna arterija uobičajeno vaskularizuje medijalne delove frontalnog i parijetalnog režnja, odnosno regije koje su najčešće povezane sa površinski ili subkortikalno lokalizovanim AVM. Lezije smeštene u ovoj vaskularnoj teritoriji često ispoljavaju jednostavniju angioarhitektonsku organizaciju. Preciznije, AVM koje se snabdevaju perikaloznom arterijom ređe imaju veći broj arterija hranilica, prisutnu duboku vensku drenažu ili kompleksnu morfologiju nidusa, što su ujedno i ključni elementi koji doprinose višem Spetzler–Martin, odnosno dopunjenom Spetzler–Martin gradusu. Shodno tome, anatomska distribucija perikalozalne arterije može predstavljati temeljni faktor koji objašnjava njenu isključivu povezanost sa arteriovenskim malformacijama niskog stepena u okviru naše kohorte.

Analiza perioperativnog zbrinjavanja pokazala je da su svi pacijenti sa arteriovenskim malformacijama mozga lečeni su mikrohkirurškom resekcijom, koju smatramo terapijom prvog izbora, naročito kod lezija niskog gradusa. Ovakav terapijski koncept u skladu je sa nalazima drugih autora, koji su pokazali da je mikrohkirurško lečenje zlatni standard u selektovanim slučajevima (1,143,144).

Važno je naglasiti da su sve operacije u našoj studiji izvedene bez prethodne endovaskularne embolizacije, što je u saglasnosti sa zaključcima meta-analize objavljene 2023. godine (109). Ova meta-analiza obuhvatila je 32 studije i uporedila ishode kod 1.088 pacijenata operisanih uz preoperativnu embolizaciju i 1.828 pacijenata operisanih bez prethodne

embolizacije, pri čemu nisu utvrđene statistički značajne razlike između grupa u pogledu potpune obliteracije AVM, mortaliteta, učestalosti komplikacija, nepovoljnih funkcionalnih ishoda izraženih mRS skorom, niti intraoperativnog gubitka krvi.

Analiza ranog funkcionalnog ishoda na otpustu pokazala je statistički značajnu razliku u korist ženskog pola, pri čemu su pacijentkinje češće imale niže vrednosti mRS skora. Iako pri binarnoj podeli ishoda na otpustu na povoljan i nepovoljan, razlika između polova u našoj studiji nije dostigla statističku značajnost, uočen je jasan trend ka povoljnijem ranom ishodu kod žena. Ovaj nalaz treba tumačiti sa oprezom, imajući u vidu da najrelevantnije dostupne studije u literaturi ne potvrđuju bolji funkcionalni ishod kod žena, već naprotiv, u pojedinim serijama ženski pol je identifikovan kao faktor povezan sa nepovoljnijim neurološkim ishodom nakon hirurškog lečenja cerebralnih arteriovenskih malformacija.

Hartmann i saradnici su u multivarijantnoj analizi pokazali da je ženski pol povezan sa većom verovatnoćom postoperativnog neurološkog deficita(164). Slično tome, Miron i saradnici su 2024 godine u retrospektivnoj analizi identifikovali ženski pol kao nezavistan prediktor lošijeg funkcionalnog ishoda nakon hirurškog tretmana AVM(165)

Ono što je interesantno, tokom daljeg praćenja, ove razlike se nisu održale. Na kontroli nakon devet meseci, raspodela mRS skorova, kao i binarna klasifikacija ishoda, bile su uporedive između muškaraca i žena, uz visok procenat pacijenata sa dobrim funkcionalnim ishodom u obe grupe. Odsustvo razlike u stepenu funkcionalnog poboljšanja tokom vremena ukazuje da eventualna prednost ženskog pola u ranom postoperativnom periodu nema dugoročni prognostički značaj. Ovakav nalaz je u skladu sa postojećim prediktivnim modelima i prognostičkim skalama za cerebralne arteriovenske malformacije, koje pol ne prepoznaju kao nezavistan faktor relevantan za dugoročnu prognozu, već naglašavaju značaj anatomskih, angioarhitektonskih i kliničkih karakteristika lezije(97–99)

U našoj seriji, primenom dopunjenog Spetzler–Martin (Supp. SM) sistema gradacije, sve AVM mozga klasifikovane su kao lezije niskog (Supp. SM \leq 6) ili visokog rizika (Supp. SM $>$ 6). Granična vrednost od 6 odabrana je u skladu sa nalazima Kim i saradnika, koji su ovaj sistem validirali u velikoj multicentričnoj seriji od 1.009 pacijenata. Njihovi rezultati pokazali su da su AVM sa skorom \leq 6 povezane sa prihvatljivim hirurškim rizikom i povoljnim ishodima, dok su viši skorovi korelisali sa značajno povećanim morbiditetom i mortalitetom(99).

Arteriovenske malformacije visokog rizika (Supp. SM $>$ 6) činile su 16,7% svih slučajeva. Ukupna stopa mortaliteta iznosila je 9,9% (11 smrtnih ishoda), pri čemu je mortalitet bio značajno viši kod pacijenata sa AVM visokog rizika (27,8%) u poređenju sa pacijentima sa AVM niskog rizika (6,45%) ($p = 0,006$). Ovaj nalaz potvrđuje koncept da viši dopunjeni Spetzler–Martin skor odražava složeniju angioarhitekturu, lokalizaciju u elokventnim regijama i nepovoljne obrasce venske drenaže, što zajedno doprinosi povećanom hirurškom riziku i mortalitetu.

Naši rezultati su uporedivi sa nalazima studije Ren Q i saradnika, koji su u velikoj jednocentričnoj seriji od 445 pacijenata izvestili o ukupnoj postoperativnoj stopi mortaliteta od 7,9%, pri čemu su AVM visokog stepena činile 17,6% svih slučajeva(166). Slično tome, Maalim A i saradnici su u kohorti od 169 hirurški lečenih pacijenata prijavili ukupni mortalitet od 5,3%, uz udeo AVM visokog stepena od 15,4% (167).

Nasuprot tome, Potts i Lawton , 2015 godine izvestili su o znatno nižoj stopi mortaliteta od svega 0,5% (168). Međutim, njihov uzorak se značajno razlikovao od našeg po sastavu lezija, s obzirom na to da je samo pet pacijenata (2,16%) imalo Supp. SM skor 5, dok su svi ostali imali skor manji od 5. Znatno veći udeo niskorizičnih AVM u njihovoj seriji verovatno je doprineo nižoj stopi mortaliteta u poređenju sa našom studijom, u kojoj su visokorizične lezije činile 16,7% slučajeva. Kao i Potts, Schramm i saradnici 2017 godine u svojoj studiji od 288

operisanih pacijenata prijavljuju stopu mortaliteta od 1.7%. Slično, Morgan sa saradnicima u studiji od 112 operisanih pacijenata prijavljuje mortalitet od 3.5%

Analiza pacijenata sa smrtnim ishodom u našoj kohorti pokazuje nekoliko zajedničkih kliničkih obeležja koja mogu doprineti objašnjenju relativno veće smrtnosti. Prvo, hemoragijska prezentacija koja je privlačni faktor rizika za nepovoljan ishod bila je prisutna kod gotovo svih pacijenata (90,9%). Drugo, inicijalno kliničko stanje pacijenata sa smrtnim ishodom u našoj studiji je bilo izrazito teško, s obzirom na to da je 72,7% pacijenata primljeno sa GCS ≤ 8 , a čak 63,6% sa veoma niskim vrednostima GCS (≤ 5).

Treće, angioarhitektonska kompleksnost arteriovenskih malformacija je bila izražena i kroz visoke Supp. SM graduse, pri čemu je 72,7% pacijenata imalo Supp. SM gradus u rasponu 5–8. Ovakva kombinacija teške hemoragijske prezentacije, lošeg inicijalnog neurološkog statusa i visokog hirurškog rizika predstavlja obrazac koji je često prisutan kod pacijenata sa smrtnim ishodom nakon hirurškog lečenja AVM.

Postoperativni tok kod pacijenata sa smrtnim ishodom bio je dodatno opterećen komplikacijama. Postoperativni hematom registrovan je kod 54,5% pacijenata, dok je postoperativni meningitis zabeležen kod 45,5% pacijenata. Prisustvo ovih komplikacija u populaciji sa već kompromitovanim neurološkim statusom verovatno je dodatno doprinosilo nepovoljnom ishodu.

Ovi nalazi, pored toga što dodatno potvrđuju kliničku relevantnost i prediktivnu vrednost dopunjenog Spetzler–Martin sistema gradacije, naglašavaju i inicijalno neurološko stanje, kvantifikovano kroz GCS, kao značajan činiac postoperativnog ishoda.

Status rupturiranja imao je takođe značajan uticaj na mortalitet. Pacijenti koji su se prezentovali rupturiranim AVM imali su stopu mortaliteta od 16,9%, dok je kod pacijenata sa nerupturiranim lezijama mortalitet bio značajno niži (1,9%). Ovi rezultati su u saglasnosti sa nalazima García-Espinosa i saradnika, koji su hemoragijsku prezentaciju identifikovali kao značajan faktor mortaliteta, uz stopu od približno 17% u podgrupi rupturiranih AVM (169). U našoj studiji, najviši mortalitet zabeležen je kod pacijenata sa rupturiranim AVM visokog rizika (40%), od kojih se većina prezentovala teškim neurološkim deficitom, poremećajem stanja svesti i bila podvrgnuta hitnim, životno-spasavajućim mikroneurohirurškim intervencijama. Nasuprot tome, u podgrupi pacijenata sa nerupturiranim AVM niskog rizika nije zabeležen nijedan smrtni ishod.

Pri otpustu iz bolnice, povoljan funkcionalni ishod ($mRS \leq 2$) registrovan je kod 64,0% pacijenata u celokupnoj kohorti. Ovaj procenat bio je značajno viši kod pacijenata sa AVM niskog rizika (72,0%) u poređenju sa samo 22,2% u grupi visokog rizika ($p = 0,0001$). Nakon devet meseci praćenja, uočen je dalji funkcionalni oporavak u obe grupe, tako da je povoljan ishod postignut kod 81,1% pacijenata u celokupnom uzorku, dominantno u grupi niskog rizika (87,1%).

Ovi nalazi su uporedivi sa rezultatima Ren Q i saradnika, koji su izvestili o dugoročno povoljnom ishodu kod 77,3% pacijenata, odnosno kod 84,1% u podgrupi AVM niskog rizika (166). Takođe, Theofanis i saradnici su zabeležili povoljan ishod kod 228 od 264 pacijenta (86,4%), dok su Potts i saradnici prijavili povoljan ishod kod 82,8% pacijenata (168,170).

Naši rezultati, u skladu sa prethodno objavljenim podacima, ukazuju da mikroneurohirurška resekcija omogućava visoku stopu povoljnih funkcionalnih ishoda kod pažljivo selektovanih pacijenata sa AVM niskog rizika, dok ishodi kod lezija visokog stepena ostaju znatno nepovoljniji, uprkos određenom stepenu postoperativnog poboljšanja.

U podgrupi AVM visokog rizika, samo 22,2% pacijenata imalo je povoljan funkcionalni ishod pri otpustu. Međutim, do devetomesečnog kontrolnog pregleda ovaj procenat se povećao na 50,0%, što predstavlja apsolutno poboljšanje od 27,8%. Ovi podaci ukazuju da se kod dela pacijenata sa kompleksnim AVM može očekivati odloženi, ali klinički značajan funkcionalni

oporavak. Ipak, nepovoljni ishodi ($mRS > 2$) ostaju česti, što odražava povišen hirurški rizik i produžen tok oporavka karakterističan za AVM visokog rizika. U studiji Li i saradnika, dugoročno funkcionalno poboljšanje zabeleženo je kod približno 20% pacijenata sa AVM visokog rizika, dok je povoljan funkcionalni ishod postignut kod 71,4% pacijenata nakon produženog perioda praćenja(171). Razlika u stopama ishoda visokorizičnih AVM u odnosu na našu studiju može se delimično objasniti kraćim periodom praćenja, ograničenim na devet meseci, pri čemu duži intervali mogu obuhvatiti dodatne faze oporavka koje nisu uočljive u ranijim postoperativnim procenama.

Obrazac venske drenaže predstavlja jedan od ključnih angioarhitektonskih parametara cerebralnih arteriovenskih malformacija, sa značajnim implikacijama ne samo na rizik od hemoragijske prezentacije, već i na hiruršku složenost i funkcionalni ishod, zbog čega njegova uloga zaslužuje posebno razmatranje u kontekstu postoperativne prognoze.

Analiza venskog drenažnog sistema u našoj kohorti ukazala je na jasnu povezanost između obrasca venske drenaže i ranog funkcionalnog ishoda. Odsustvo površinske venske drenaže pokazalo se kao snažan nepovoljan prognostički faktor, budući da 62,5% pacijenata sa lošim ishodom na otpustu nije imalo površnu vensku drenažu, dok je kod bolesnika sa dobrim ishodom dominirala površinska venska drenaža (75,4%), uz visoku statističku značajnost ($p < 0,001$). Ovi rezultati su u skladu sa serijom Mićovića i saradnika koji su takodje pokazali da je obrazac površne venske drenaže visoko statistički povezan sa dobrim funkcionalnim ishodom(159). Takodje, površni tip venske drenaže je naglašen kao povoljan prognostički faktor kod najvažnijih prognostičkih skorova SM, Supp. SM (97,98)

Dodatno, kombinovani obrazac venske drenaže bio je značajno češći u grupi pacijenata sa lošim funkcionalnim ishodom ($p = 0,012$), što ukazuje da složeniji drenažni putevi mogu biti povezani sa nepovoljnijim postoperativnim oporavkom. Ovi nalazi dopunjuju ranije opisane veze između venske drenaže i kliničkih ishoda kod cerebralnih AVM-a. Duboka venska drenaža je u nekoliko značajnih studija identifikovana kao nezavistan faktor rizika za intracerebralno krvarenje i lošiji neurološki ishod nakon lečenja, što podržava važnost venske arhitekture u prognostičkoj stratifikaciji pacijenata(3,117).

U našoj studiji broj drenažnih vena nije bio povezan sa funkcionalnim ishodom na otpustu, što ukazuje da kvantitativni aspekt venske drenaže, posmatran izolovano, nema značajan prognostički značaj za rani postoperativni ishod. Ovaj nalaz je u saglasnosti sa multicentričnom analizom Musmar-a i saradnika iz 2025 godine koji su na analizi 735 pacijenata sa AVM, pokazali da su AVM sa jednom drenažnom venom češće imale hemoragijsku prezentaciju, ali da nije utvrđena značajna razlika u stopama potpune obliteracije, funkcionalnim ishodom niti učestalosti ponovnog lečenja između grupa(172).

U tom kontekstu, naši rezultati dodatno potvrđuju da je kvalitativni obrazac venske drenaže, a ne sam broj drenažnih vena, od većeg značaja za procenu rizika i ishoda kod pacijenata sa cerebralnim arteriovenskim malformacijama.

Stopa meningitisa u našoj kohorti (13,5%) znatno je viša od 1–3% opisanih u većini savremenih mikroneurohirurških serija AVM(5,109). Ova povišena stopa izgleda da pre svega potiče iz podgrupe pacijenata koji su imali izrazito tešku početnu neurološku sliku. Jedanaest pacijenata je umrlo postoperativno; jedan usled iznenadnog srčanog zastoja trećeg postoperativnog dana, dok je deset ostalih imalo duboko narušene neurološke funkcije pri prijemu. Ovi pacijenti zahtevali su produženi boravak na jedinici intenzivne nege, često su razvijali bolničke respiratorne infekcije izazvane multirezistentnim mikroorganizmima, a većina je imala sprovedenu eksternu drenažu cerebrospinalne tečnosti (likvora). Kombinacija kritičnog neurološkog statusa, produženog boravka u intenzivnoj nezi, nozokomijalnih infekcija i upotrebe eksterne drenaže likvora verovatno je doprinela povećanoj incidenciji meningitisa zabeleženoj u ovoj seriji.

Naši rezultati ukazuju da je ugradnja spoljašnje ventrikularne drenaže (EVD) bila statistički značajno povezana sa infekcijom, kako u vidu postoperativnog meningitisa, tako i infekcije operativne rane. Ovakav nalaz ukazuje da EVD predstavlja zajednički perioperativni faktor povezan sa povećanim rizikom od različitih infektivnih komplikacija u neurohirurškoj populaciji. Naši rezultati su u skladu sa literaturom. U sistematskom pregledu i meta-analizi Zhou-a i saradnika iz 2023 godine ukazano je da, uz primenu savremenih dijagnostičkih kriterijuma i strožih protokola za postavljanje i održavanje EVD-a, ukupna stopa EVD-povezanih infekcija pokazuje širok raspon, od 2,2% do 36,2%. Ovakva varijabilnost odražava heterogenost indikacija, osnovne patologije, trajanja drenaže i metodoloških pristupa u uključenim studijama. Ista meta-analiza identifikovala je subarahnoidalno i intraventrikularno krvarenje kao faktor sa povećanim rizikom od EVD-povezanih infekcija.

Slično tome, Sweid i saradnici u studiji iz 2021 godine, definišu subarahnoidalno i intracerebralno krvarenje kao faktor rizika za EVD povezane infekcije(173). Kao moguće objašnjenje navodi se prisustvo intraventrikularne krvi, koja može predstavljati povoljno okruženje za bakterijski rast, kao i izražen lokalni inflamatorni odgovor uz istovremeno narušenu sistemsku imunološku funkciju kod pacijenata sa akutnim intrakranijalnim krvarenjem.

Posebno izdvajanje podgrupe pacijenata sa nerupturiranim cerebralnim arteriovenskim malformacijama omogućava procenu anatomskih i angioarhitektonskih faktora rizika pre pojave prvog hemoragijskog događaja. Ovo je značajno jer upravo u ovoj populaciji postoji najveća dilema između konzervativnog praćenja i aktivnog intervencionog lečenja.

Analizirana je podgrupa od 52 pacijenta sa nekrvarećom arteriovenskom malformacijom mozga.

Sve nerupturirane AVM klasifikovane su primenom dopunjene Spetzler–Martin skale, pri čemu su lezije podeljene na one sa niskim rizikom (Supp. SM \leq 6) i visokim rizikom (Supp. SM $>$ 6)(98). Granična vrednost skora od 6 odabrana je na osnovu multicentrične studije Kim i saradnika, u kojoj je dopunjena Spetzler–Martin skala validirana na uzorku od 1.009 pacijenata. Autori su pokazali da pacijenti sa skorom \leq 6 imaju prihvatljiv operativni rizik i povoljne postoperativne ishode, dok su viši skorovi bili povezani sa značajno povećanim morbiditetom i mortalitetom(99)

Za razliku od rupturiranih AVM, kod kojih je terapijska strategija jasno usmerena ka prevenciji rekurentnog krvarenja, lečenje nerupturiranih lezija ostaje predmet kontinuirane debate naročito nakon rezultata ARUBA studije objavljene u Lancet - u 2013 godine(107).

ARUBA studija sugerise da je konzervativno medikamentozno lečenje superiorno u odnosu na intervencione terapijske pristupe za pacijente sa nekrvarećim AVM. U intervencionoj grupi ARUBA studije, 30,7% pacijenata doživelo je simptomatski moždani udar ili smrt, u poređenju sa 10,1% u grupi lečenoj konzervativno, tokom medianog perioda praćenja od 33,2 meseca. Stopa mortaliteta u intervencionoj grupi iznosila je 2,6%, dok je hemoragijski moždani udar registrovan kod 21,9% pacijenata.

Loši rezultati ARUBA studije u velikoj meri se pripisuju značajnim metodološkim i terapijskim ograničenjima. Od ukupno 1.740 prikupljenih pacijenata, randomizovano je svega 226 (13%), što ukazuje na izraženu selekcionu pristrasnost. Iako je većina pacijenata u intervencionoj grupi imala AVM niskog gradusa (68%), samo mali procenat (15,8%) podvrgnut je mikrohirurškoj resekciji, koja se smatra zlatnim standardom za ovu populaciju. Umesto toga, najveći broj pacijenata bio je lečen alternativnim metodama, uključujući embolizaciju i/ili radiohirurgiju, pri čemu je 30 pacijenata (26,3%) lečeno isključivo embolizacijom, metodom koja je u ranijim studijama povezana sa povećanim rizikom od komplikacija. Dodatno, prosečno

praćenje kraće od tri godine ne omogućava pouzdanu procenu dugoročnog rizika od krvarenja kod pacijenata lečenih konzervativno(174–177).

U našoj grupi od ukupno 52 operisana pacijenta, jedan je preminuo, dok su kod tri pacijenta registrovani postoperativni hemoragijski moždani udari, što odgovara ukupnoj stopi mortaliteta od 1,9% i stopi hemoragijskog moždanog udara od 5,8%. Ove komplikacije su bile češće u grupi lezija visokog rizika (12,5%) u poređenju sa grupom niskog rizika (4,5%), pri čemu je jedan smrtni ishod (12,5%) zabeležen isključivo u podgrupi visokog rizika. Nasuprot tome, u grupi AVM niskog gradusa nije registrovan nijedan smrtni ishod.

Naši nalazi su u skladu sa brojnim prethodnim studijama koje ukazuju da je hirurško lečenje AVM niskog gradusa povezano sa povoljnim ishodima i niskim stopama mortaliteta.

Link i saradnici su u svojoj jednocentričnoj studiji, koja je obuhvatila 86 pacijenata sa nerupturiranim AVM, pokazali da u podgrupi bolesnika lečenih mikrohirurškom resekcijom nije bilo smrtnih ishoda, dok je stopa hemoragijskog moždanog udara iznosila 6%(111).

Javadpour i saradnici su, takođe, u seriji od 34 hirurški lečena pacijenta sa nerupturiranim AVM, zabeležili odsustvo mortaliteta i postoperativnih hemoragijskih moždanih udara (108). Ovi rezultati dodatno potvrđuju bezbednost mikroneurohirurške resekcije kada se izvodi u visoko specijalizovanim centrima.

Slično tome, Schramm i saradnici su u kohorti od 288 pacijenata sa AVM, od kojih je 144 imalo nerupturirane lezije lečene hirurški, prijavili stopu mortaliteta od 0,7%. U podgrupi od 78 AVM niskog gradusa nije bilo smrtnih ishoda, što je u potpunosti saglasno sa našim nalazima(109).

U prospektivnoj seriji Tonga I saradnika iz 2017 objavljenoj 2017 godine, od 282 hirurški lečena pacijenta sa nerupturiranim AVM, ukupna stopa mortaliteta iznosila je 1,1%, dok je hemoragijski moždani udar registrovan kod 1,8% pacijenata. U okviru podgrupe AVM niskog gradusa nisu zabeleženi ni smrtni ishodi ni hemoragijski moždani udari(178).

Wong i saradnici su u svojoj seriji od 155 hirurški lečenih pacijenata prijavili izostanak mortaliteta, uz stopu hemoragijskog moždanog udara od 3,9%, dok je u podgrupi od 118 pacijenata sa AVM niskog gradusa hemoragijski moždani udar registrovan kod svega dva pacijenta (1,7%)(110).

Nasuprot ARUBA studiji, naši rezultati, I rezultati velikih savremenih hirurških serija pokazuju da je mikrohirurška resekcija nerupturiranih AVM mozga povezana sa visokim stepenom bezbednosti i efikasnosti, posebno kod lezija nižeg gradusa. Takođe, pokazuju značajno manje stope smrtnosti I hemoragijskog moždanog udara nego u intervencijskoj grupi ARUBA studije a čak su superiorniji u odnosu na rezultate u konzervativno lečenoj grupi.

Pored smrtnosti I hemoragijskog moždanog udara, analizirali smo I funkcionalni ishod hirurški lečenih pacijenata.

U našoj seriji, ukupna stopa lošeg ishoda iznosila je 15,3% u trenutku otpusta, dok je nakon devet meseci praćenja zabeležen pad na 5,9%, što znači da je nakon 9 meseci praćenja, dobar funkcionalni ishod postiglo 94.1% procenat pacijenata.

Link i saradnici su prijavili rane manje i veće postoperativne neurološke deficite kod 12,8% odnosno 5,8% pacijenata, dok je trajno neurološko oštećenje nakon šest meseci registrovano kod svega 4,5% bolesnika(111).

Slično tome, Javadpour i saradnici su uočili nove neurološke deficite kod 17,6% pacijenata, pri čemu je većina bila prolaznog karaktera, dok je 94% bolesnika postiglo odličan funkcionalni ishod (mRS 0–1) nakon šest meseci praćenja(108).

U studiji Schramm i saradnika, rani neurološki deficit registrovan je kod 16,7% pacijenata, dok su značajni trajni neurološki deficiti zabeleženi kod 7,6% slučajeva(109).

Tong i saradnici su prijavili loš ishod pri poslednjem praćenju kod 3,5% pacijenata, dok su Wong i saradnici zabeležili rane onesposobljavajuće i trajne onesposobljavajuće deficite kod 12,3% odnosno 4,5% pacijenata (110,178).

Analiza funkcionalnih ishoda pokazala je jasnu i statistički značajnu razliku između grupa niskog i visokog hirurškog rizika. Kod pacijenata sa AVM niskog gradusa (Supp. SM \leq 6), loši ishodi definisani mRS skorom \geq 3 bili su retki, kako pri otpustu (6,8%), tako i nakon devet meseci praćenja (2,3%). Suprotno tome, AVM visokog gradusa (Supp. SM $>$ 6) bile su povezane sa znatno nepovoljnijim ishodima, pri čemu je 62,5% pacijenata imalo loš ishod pri otpustu, a 28,6% nakon devet meseci, što potvrđuje snažnu povezanost između kompleksnosti lezije i operativnog rizika ($p = 0,001$). Nešto veća učestalost loših ishoda u podgrupi visokog rizika u našoj studiji može se delimično objasniti strukturom ove kohorte, s obzirom na to da su tri od osam pacijenata (37,5%) imali lezije sa Supp. SM skorom 8, koje predstavljaju krajnji spektar visokorizičnih AVM i poznate su po značajno povećanom operativnom riziku. Ovi nalazi dodatno potvrđuju validnost i kliničku primenljivost dopunjene Spetzler–Martin skale, u skladu sa ranijim studijama eksterne validacije(99,179).

Analizirana je I klinička slika pacijenata sa nekrvarećom AVM .

U našoj kohorti, epileptički napadi su predstavljali najčešći inicijalni klinički simptom, dok su glavobolje i fokalni neurološki deficiti bili znatno ređe zastupljeni.

Ovi nalazi su u skladu sa rezultatima Zhao i saradnika, koji su epileptičke napade naveli kao inicijalnu prezentaciju kod 56,8% pacijenata sa nerupturiranim AVM(180).

Slično tome, Garcin i saradnici su identifikovali epilepsiju kao dominantan simptom kod značajnog broja pacijenata sa AVM, uz zaključak da su epileptički napadi češći kod lezija sa površinskom venskom drenažom(181).

Izuzetno visok procenat pacijenata sa epileptičkim napadima u našoj seriji (80,4%) može se objasniti kombinacijom više faktora, uključujući visok udeo AVM sa površinskom venskom drenažom (71,2%), mlađu starosnu strukturu pacijenata (prosečna starost 38,8 godina), selekciona pristrasnost uslovljena češćim upućivanjem pacijenata sa epilepsijom na neurohiruršku evaluaciju, kao i ograničenja zbog retrospektivnog dizajna studije, koja mogu dovesti do potcenjivanja i neprepoznavanja manje specifičnih simptoma poput glavobolje ili kognitivnih smetnji.

Iako razlika u tipu epileptičkih napada između grupa visokog i niskog rizika nije dostigla statističku značajnost, uočena je tendencija ka većoj učestalosti parcijalnih napada u grupi visokog rizika. Postojeće studije o epilepsiji kod cerebralnih AVM uglavnom potvrđuju da je epileptička prezentacija pretežno fokalna, ali retko analiziraju podtipove napada u odnosu na morfološke ili hemodinamske graduse lezije, što otežava direktno poređenje sa našim nalazima(180,181).

Zanimljivo je da su pojedine istorijske analize iznele hipotezu da je Julije Cezar mogao bolovati od epilepsije sekundarne moždanoj arteriovenskoj malformaciji, zasnovano na opisima njegovih epizodnih simptoma u kasnijem životnom dobu(182).

Analiza obrazaca venske drenaže potvrdila je njihov značaj kao ključnog prognostičkog faktora.

U našoj studiji, odsustvo površinske venske drenaže bilo je dominantno obeležje u grupi visokog rizika (87,5%), dok je u grupi niskog rizika zabeleženo znatno ređe (18,2%). Istovremeno, kombinovana venska drenaža bila je značajno češća u grupi visokog rizika (75,0%) u poređenju sa grupom niskog rizika (9,1%). Ovi rezultati su u saglasnosti sa prethodnim multivarijantnim analizama koje identifikuju duboku vensku drenažu kao jedan od najznačajnijih prediktora nepovoljnog ishoda(167,180). Tip venske drenaže je, takođe, prepoznat kao ključni element u postojećim prognostičkim sistemima, uključujući originalnu Spetzler–Martin klasifikaciju i njenu dopunjenu verziju.

Demografske karakteristike pacijenata u našoj studiji, uključujući prosečnu starost od 38,8 godina i ujednačenu polnu distribuciju, u skladu su sa savremenim serijama iz literature, koje ukazuju da se AVM najčešće dijagnostikuju u mlađoj odrasloj populaciji.

Dominantna supratentorijalna lokalizacija lezija, kao i retka zastupljenost vertebrobazilarnih AVM u našoj kohorti, takođe odgovaraju podacima iz većih publikovanih serija(6,22).

Ova studija ima nekoliko značajnih ograničenja koja je neophodno uzeti u obzir prilikom interpretacije dobijenih rezultata.

Kao retrospektivna analiza, podložna je selekcionoj i informacionoj pristrasnosti. Dodatno, studija je sprovedena u jednom tercijarnom neurohirurškom centru, što može ograničiti spoljašnju validnost i opštu primenljivost nalaza na širu populaciju pacijenata sa arteriovenskim malformacijama mozga.

Iako je broj pacijenata sa hemoragijskom prezentacijom bio zadovoljavajući (59 slučajeva; 53,2%), učešće visokogradusnih AVM u ukupnoj kohorti bilo je relativno malo (n = 18; 16,2%). Ovakva distribucija smanjila je statističku snagu i preciznost procena u ovoj podgrupi, naročito u analizama koje se odnose na funkcionalni oporavak i mortalitet.

Dodatno ograničenje predstavlja relativno kratak period praćenja od devet meseci, koji može dovesti do potcenjivanja dugoročnog funkcionalnog oporavka, posebno kod pacijenata sa teškim inicijalnim neurološkim deficitima ili složenim postoperativnim tokom. Produženo praćenje moglo bi pružiti potpuniji uvid u dinamiku oporavka i kasne ishode lečenja.

Procena ishoda u ovoj studiji zasnivala se isključivo na modifikovanoj Rankinovoj skali (mRS). Iako je mRS validirana i široko prihvaćena kao standardni alat za procenu funkcionalnog statusa, ona ne obuhvata kognitivne funkcije niti kvalitet života, koji su posebno značajni aspekti ishoda kod mlađih pacijenata sa AVM.

Radi boljeg razumevanja faktora rizika i ishoda lečenja pacijenata sa arteriovenskim malformacijama mozga, u budućnosti su potrebne prospektivne, multicentrične studije, sa dužim periodom praćenja.

6. ZAKLJUČCI

1. Rezultati naše uporedne analize anatomskih karakteristika, kliničke prezentacije i ishoda hirurškog lečenja arteriovenskih malformacija mozga omogućavaju nam da izvedemo sledeće zaključke:
2. U ispitivanoj kohorti pacijenata sa cerebralnim arteriovenskim malformacijama, hemoragijska prezentacija predstavljala je dominantan način inicijalne kliničke manifestacije i bila je značajno povezana sa težim inicijalnim neurološkim statusom i nepovoljnijim ishodima.
3. Duboka lokalizacija arteriovenskih malformacija, prisustvo duboke venske drenaže i infratentorijalna lokalizacija pokazali su statistički značajnu povezanost sa hemoragijskom prezentacijom, dok broj i poreklo hranećih arterija, ukupan broj drenažnih vena, kao i prisustvo venske ektazije nisu pokazali statističku značajnost.
4. Funkcionalni ishod, meren modifikovanom Rankinovom skalom, pokazao je jasno poboljšanje tokom praćenja od 9 meseci, naročito kod pacijenata sa nižim gradusima i povoljnijim inicijalnim kliničkim statusom, dok su nepovoljni ishodi bili koncentrisani u grupi pacijenata sa višim gradusima i težom početnom prezentacijom.
5. Dopunjena Spetzler–Martin klasifikacija pokazala se kao pouzdan prognostički alat za procenu funkcionalnog ishoda i selekciju pacijenata za hirurško lečenje pri čemu su viši gradusi dosledno povezani sa nepovoljnijim ishodima kako pri otpustu, tako i tokom kasnijeg praćenja.
6. Postoperativne komplikacije, posebno postoperativni hematomi i meningitis, bile su značajno zastupljene kod pacijenata sa nepovoljnim ishodom i smrtnim ishodom, ukazujući na njihov važan uticaj na krajnji klinički ishod.
7. Analiza pacijenata sa smrtnim ishodom pokazala je da se mortalitet u našoj studiji pretežno odnosi na bolesnike sa kombinacijom hemoragijske prezentacije, veoma lošeg inicijalnog neurološkog statusa ($GCS \leq 8$), visokog gradusa po dopunjenoj Spetzler–Martin klasifikaciji i komplikovanog postoperativnog toka, što sugeriše kumulativni efekat više nepovoljnih faktora.
8. U podgrupi pacijenata sa nerupturiranim arteriovenskim malformacijama, hirurško lečenje je bilo praćeno povoljnim funkcionalnim ishodom za većinu pacijenata, perioperativni tok kod većine pacijenata bio je manje opterećen teškim komplikacijama, a smrtnost u ovoj podgrupi bila je minimalna ili odsutna, u skladu sa strukturom kliničkih i anatomskih karakteristika.
9. Dobijeni rezultati ukazuju da je hirurško lečenje pažljivo selektovanih pacijenata sa nerupturiranim AVM zlatni standard i da je praćeno povoljnim funkcionalnim ishodom, uz prihvatljiv perioperativni rizik.
10. Naši nalazi su u saglasnosti sa velikim hirurškim serijama iz literature i potvrđuju da se optimalni ishodi postižu kod pacijenata sa nižim gradusima, povoljnim inicijalnim neurološkim statusom i odsustvom značajnih postoperativnih komplikacija.

7. LITERATURA

1. Cushing H, Bailey P. Tumors Arising from the Blood Vessels of the Brain. Springfield, IL: Thomas; 1928.
2. Olivecrona H, Riives J. Arteriovenous aneurysms of the brain. Their diagnosis and treatment. *Arch Neurol Psychiatry*. 1948;59:567–602.
3. Derdeyn CP, Zipfel GJ, Albuquerque FC, Cooke DL, Feldmann E, Sheehan JP, et al. Management of Brain Arteriovenous Malformations: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017 Aug;48(8):e200–24.
4. Morris Z, Whiteley WN, Longstreth WT, Weber F, Lee YC, Tsushima Y, et al. Incidental findings on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2009 Aug 17;339:b3016.
5. Lawton MT, Rutledge WC, Kim H, Stapf C, Whitehead KJ, Li DY, et al. Brain arteriovenous malformations. *Nat Rev Dis Primer*. 2015 May 28;1:15008.
6. Hernesniemi JA, Dashti R, Juvela S, Väärt K, Niemelä M, Laakso A. Natural history of brain arteriovenous malformations: a long-term follow-up study of risk of hemorrhage in 238 patients. *Neurosurgery*. 2008 Nov;63(5):823–9; discussion 829-831.
7. Tasić GM, Kostić A, Đurović BM, Jovanović VT, Nikolić IM, Erić AM, et al. Prirodni tok arteriovenskih malformacija mozga. *Acta Chir Jugosl*. 2008;55:107–18.
8. Tasic G. Prirodni tok i faktori prognoze nelečenih arteriovenskih malformacija mozga. Magistarska teza; 1998.
9. Brown RD, Wiebers DO, Forbes G, O'Fallon WM, Piepgras DG, Marsh WR, et al. The natural history of unruptured intracranial arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 1988 Mar;68(3):352–7.
10. Stapf C, Mohr J, Pile-Spellman J, et al. Epidemiology and natural history of arteriovenous malformations. *Neurosurg Focus*. 11:1-.
11. da Costa L, Wallace MC, Ter Brugge KG, O'Kelly C, Willinsky RA, Tymianski M. The natural history and predictive features of hemorrhage from brain arteriovenous malformations. *Stroke*. 2009 Jan;40(1):100–5.
12. Ondra SL, Troupp H, George ED. The natural history of symptomatic arteriovenous malformations of the brain: A 24-year follow-up assessment. *J Neurosurg*. 1990;73:387.
13. Stapf C, Mast H, Sciacca RR, Choi JH, Khaw AV, Connolly ES, et al. Predictors of hemorrhage in patients with untreated brain arteriovenous malformation. *Neurology*. 2006 May 9;66(9):1350–5.
14. Graf CJ, Perret GE, Torner JC. Bleeding from cerebral arteriovenous malformations as part of their natural history. *J Neurosurg*. 1983 Mar;58(3):331–7.

15. Crawford PM, West CR, Chadwick DW, Shaw MD. Arteriovenous malformations of the brain: natural history in unoperated patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1986 Jan;49(1):1–10.
16. Fults D, Kelly DL. Natural history of arteriovenous malformations of the brain: a clinical study. *Neurosurgery*. 1984 Nov;15(5):658–62.
17. Radosavljević M, Repac NR, Nikolić IM, Đorić IB, Janićijević AM, Matić SP, et al. Epilepsy as an initial factor of the clinical presentation of arteriovenous malformations of the brain - natural history and risk factors. *Acta Chir Jugosl*. 2014;61(4):27–31.
18. Matić SP, Repac NR, Nikolić IM, Đorić IB, Janićijević AM, Šćepanović VD, et al. Predictive morphological factors of rupture of arteriovenous malformations of the brain. *Acta Chir Jugosl*. 2013;60(4):77–81.
19. Tasic G, Jovanovic V, Djurovic B, Nikolic I, Janicijevic M, Samardzic M, et al. Natural course of the arteriovenous malformations of the brain initially presented by hemorrhage: analysis of a clinical series of 39 patients. *Turk Neurosurg*. 2011;21(3):280–9.
20. Milatović B, Tasić G, Nikolić I, Đorić I, Repac N, Šćepanović V, et al. Determination of predictive anatomic parameters for bleeding of brain arteriovenous malformations by multidetector CT angiography. *Acta Clin Croat*. 2017;56(4):732–732.
21. Spetzler RF, Hargraves RW, McCormick PW, Zabramski JM, Flom RA, Zimmerman RS. Relationship of perfusion pressure and size to risk of hemorrhage from arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 1992 Jun;76(6):918–23.
22. Gross BA, Du R. Natural history of cerebral arteriovenous malformations: a meta-analysis. *J Neurosurg*. 2013 Feb;118(2):437–43.
23. Feghali J, Yang W, Xu R, Liew J, McDougall CG, Caplan JM, et al. R2eD AVM Score. *Stroke*. 2019 Jul;50(7):1703–10.
24. Chen Y, Han H, Meng X, Jin H, Gao D, Ma L, et al. Development and Validation of a Scoring System for Hemorrhage Risk in Brain Arteriovenous Malformations. *JAMA Netw Open*. 2023 Mar 1;6(3):e231070.
25. Lin TM, Yang HC, Lee CC, Wu HM, Hu YS, Luo CB, et al. Stasis index from hemodynamic analysis using quantitative DSA correlates with hemorrhage of supratentorial arteriovenous malformation: a cross-sectional study. *J Neurosurg*. 2020 May 1;132(5):1574–82.
26. Li R, Chen Y, Chen P, Ma L, Han H, Li Z, et al. Lesion-Filling Index from Quantitative DSA Correlates with Hemorrhage of Cerebral AVM. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2024 Jun 7;45(6):712–20.
27. Zhang Y, Zhu H, Cao T, Zhang L, Chang Y, Liang S, et al. Rupture-Related Features of Cerebral Arteriovenous Malformations and Their Utility in Predicting Hemorrhage. *Stroke*. 2024 May;55(5):1339–48.
28. Dandy WE. Arteriovenous aneurysm of the brain. *Arch Surg*. 1928 Aug 1;17(2):190.

29. McCormick W. The pathology of vascular (“arteriovenous”) malformations. *J Neurosurg.* 1966;24:807–16.
30. Mingrino S. Supratentorial Arteriovenous Malformations of the Brain. In: Krayenbühl H, Brihaye J, Loew F, Logue V, Mingrino S, Pertuiset B, et al., editors. *Advances and Technical Standards in Neurosurgery.* Vienna: Springer; 1978. p. 93–123.
31. Yasargil M. *Microneurosurgery: AVM of the brain - history, embryology, pathological considerations, hemodynamics, diagnostic studies, microsurgical anatomy.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1987.
32. Mullan S, Mojtahedi S, Johnson DL, Macdonald RL. Embryological basis of some aspects of cerebral vascular fistulas and malformations. *J Neurosurg.* 1996 Jul;85(1):1–8.
33. Nussbaum ES, Heros RC, Madison MT, Awasthi D, Truwit CL. The pathogenesis of arteriovenous malformations: insights provided by a case of multiple arteriovenous malformations developing in relation to a developmental venous anomaly. *Neurosurgery.* 1998 Aug;43(2):347–51; discussion 351-352.
34. Meng JS, Okeda R. Histopathological structure of the pial arteriovenous malformation in adults: observation by reconstruction of serial sections of four surgical specimens. *Acta Neuropathol (Berl).* 2001 Jul;102(1):63–8.
35. Koizumi T, Shiraishi T, Hagihara N, Tabuchi K, Hayashi T, Kawano T. Expression of vascular endothelial growth factors and their receptors in and around intracranial arteriovenous malformations. *Neurosurgery.* 2002 Jan;50(1):117–24; discussion 124-126.
36. Hashimoto T, Wen G, Lawton MT, Boudreau NJ, Bollen AW, Yang GY, et al. Abnormal expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in brain arteriovenous malformations. *Stroke.* 2003 Apr;34(4):925–31.
37. Anbarasen L, Lim J, Rajandram R, Mun KS, Sia SF. Expression of osteopontin, matrix metalloproteinase-2 and -9 proteins in vascular instability in brain arteriovenous malformation. *PeerJ.* 2019;7:e7058.
38. Nikolaev SI, Vetiska S, Bonilla X, Boudreau E, Jauhainen S, Rezai Jahromi B, et al. Somatic Activating KRAS Mutations in Arteriovenous Malformations of the Brain. *N Engl J Med.* 2018 Jan 18;378(3):250–61.
39. Saito S, Nakamura Y, Miyashita S, Sato T, Hoshina K, Okada M, et al. CRISPR/CasRx suppresses KRAS-induced brain arteriovenous malformation developed in postnatal brain endothelial cells in mice. *JCI Insight.* 2024 Nov 22;9(22):e179729.
40. Youmans and Winn *Neurological Surgery.* 2022.
41. Cunha SI, Magnusson PU, Dejana E, Lampugnani MG. Deregulated TGF- β /BMP Signaling in Vascular Malformations. *Circ Res.* 2017 Sep 29;121(8):981–99.
42. Maddy K, Chalamgari A, Ariwodo O, Nisseau-Bey Z, Maldonado J, Lucke-Wold B. An updated review on the genetics of arteriovenous malformations. *Gene Protein Dis.* 2023 Jun 26;2(2):0312.

43. Ota T. An Updated Review on the Pathogenesis of Brain Arteriovenous Malformations and Its Therapeutic Targets. *JNET J Neuroendovascular Ther.* 2025;19(1):2024–0008.
44. Kritharis A, Al-Samkari H, Kuter DJ. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: diagnosis and management from the hematologist’s perspective. *Haematologica.* 2018 Sep 1;103(9):1433–43.
45. Drapé E, Anquetil T, Larrivée B, Dubrac A. Brain arteriovenous malformation in hereditary hemorrhagic telangiectasia: Recent advances in cellular and molecular mechanisms. *Front Hum Neurosci.* 2022 Nov 24;16.
46. Hashimoto T, Lawton MT, Wen G, Yang GY, Chaly T, McCulloch CE. Gene expression in brain arteriovenous malformations. *Neurosurg Focus.* 2001;11(5):e10.
47. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev.* 2004;25(4):581–611.
48. Kier E. Development of cerebral vessels. In: Newton T, Potts D, editors. *Radiology of the skull and brain.* St Louis: The C.V. Mosby Company; 1974. p. 1108–11.
49. Uranishi R, Baev I, Puay-Yong N, et al. Expression of endothelial cell angiogenesis receptors in human cerebrovascular malformations. *Neurosurgery.* 2001;48:359–68.
50. Doppman JL. The nidus concept of spinal cord arteriovenous malformations. A surgical recommendation based upon angiographic observations. *Br J Radiol.* 1971 Oct;44(526):758–63.
51. Yasargil MG. *Microneurosurgery IIIB.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1988.
52. Yaşargil MG. *Microneurosurgery: in 4 volumes.* New York: Thieme Stratton; 1984.
53. Kim EJ, Halim AX, Dowd CF, Lawton MT, Singh V, Bennett J, et al. The relationship of coexisting extracranial aneurysms to intracranial hemorrhage in patients harboring brain arteriovenous malformations. *Neurosurgery.* 2004 Jun;54(6):1349–57; discussion 1357–1358.
54. D’Aliberti G, Talamonti G, Cenzato M, La Camera A, Debernardi A, Valvassori L, et al. Arterial and Venous Aneurysms Associated with Arteriovenous Malformations. *World Neurosurg.* 2015 Feb 1;83(2):188–96.
55. Ingvar DH, Haggendal E, Nilsson NJ, Sourander P, Wickbom I, Lassen NA. Cerebral Circulation And Metabolism in a Comatose Patient: Studied With a New Method. *Arch Neurol.* 1964 Jul 1;11(1):13–21.
56. Greitz T. A radiologic study of the brain circulation by rapid serial angiography of the carotid artery. *Acta Radiol Suppl.* 1956;(140):1–123.
57. Pertuiset B, Ancrì D, Sichez JP, Chauvin M, Guilly E, Metzger J, et al. Radical Surgery in Cerebral AVM—Tactical Procedures Based upon Hemodynamic Factors. In: Krayenbühl H, Brihaye J, Loew F, Mingrino S, Pertuiset B, Symon L, et al., editors. *Advances and Technical Standards in Neurosurgery.* Vienna: Springer; 1983. p. 81–143.

58. Hademenos G, Massoud T, Vinuela F. A biomathematical model of intracranial arteriovenous malformations based on electrical network analysis: theory and hemodynamics. *Neurosurgery*. 1996;38:1005–15.
59. Nornes H, Grip A. Hemodynamic aspects of cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 1980 Oct;53(4):456–64.
60. Steiger HJ. Recent progress understanding pathophysiology and genesis of brain AVM—a narrative review. *Neurosurg Rev*. 2021 Dec 1;44(6):3165–75.
61. Ansari SA, Schnell S, Carroll T, Vakil P, Hurley MC, Wu C, et al. Intracranial 4D flow MRI: toward individualized assessment of arteriovenous malformation hemodynamics and treatment-induced changes. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013 Oct;34(10):1922–8.
62. Takeda Y, Kin T, Sekine T, Hasegawa H, Suzuki Y, Uchikawa H, et al. Hemodynamic Analysis of Cerebral AVMs with 3D Phase-Contrast MR Imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2021 Dec;42(12):2138–45.
63. Alaraj A, Shakur SF, Amin-Hanjani S, Mostafa H, Khan S, Aletich VA, et al. Changes in wall shear stress of cerebral arteriovenous malformation feeder arteries after embolization and surgery. *Stroke*. 2015 May;46(5):1216–20.
64. Hounsfield GN. Computerized transverse axial scanning (tomography): Part 1. Description of system. *Br J Radiol*. 1973 Dec 1;46(552):1016–22.
65. Vlaikidis ND, Kazis A. CT in the diagnosis of cerebral vascular malformations. *J Neurol*. 1984;231(4):188–93.
66. Dillon EH, van Leeuwen MS, Fernandez MA, Mali WP. Spiral CT angiography. *Am J Roentgenol*. 1993 Jun;160(6):1273–8.
67. Kortman HGJ, Smit EJ, Oei MTH, Manniesing R, Prokop M, Meijer FJA. 4D-CTA in neurovascular disease: a review. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015 Jun;36(6):1026–33.
68. Alnemari A, Mansour TR, Bazerbashi M, Buehler M, Schroeder J, Gaudin D. Dynamic Four-Dimensional Computed Tomography Angiography for Neurovascular Pathologies. *World Neurosurg*. 2017 Sep;105:1034.e11-1034.e18.
69. Wintermark M, Flanders AE, Velthuis B, Meuli R, Van Leeuwen M, Goldsher D, et al. Perfusion-CT assessment of infarct core and penumbra: Receiver operating characteristic curve analysis in 130 patients suspected of acute hemispheric stroke. *Stroke*. 2006 Apr;37(4):979–85.
70. Kim DJ, Krings T. Whole-brain perfusion CT patterns of brain arteriovenous malformations: a pilot study in 18 patients. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011 Dec;32(11):2061–6.
71. Guo Y, Zhang S, Sun S, Zhang Q, Zhai Y, Wang X, et al. Analysis of the role of perfusion parameters in predicting rupture of brain arteriovenous malformations: a multi-center study. *Sci Rep*. 2024 Oct 26;14(1):25566.

72. Geibprasert S, Pongpech S, Jiarakongmun P, Shroff MM, Armstrong DC, Krings T. Radiologic Assessment of Brain Arteriovenous Malformations: What Clinicians Need to Know. *RadioGraphics*. 2010 Mar;30(2):483–501.
73. Vella M, Alexander MD, Mabray MC, Cooke DL, Amans MR, Glastonbury CM, et al. Comparison of MRI, MRA, and DSA for Detection of Cerebral Arteriovenous Malformations in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Am J Neuroradiol*. 2020 May
74. Simone MD, Fontanella MM, Choucha A, Schaller K, Machi P, Lanzino G, et al. Current and Future Applications of Arterial Spin Labeling MRI in Cerebral Arteriovenous Malformations. *Biomedicines*. 2024 Mar;12(4).
75. Bunevicius A, Joyner DA, Muttikkal TE, Ahn J, Sheehan J. Magnetic Resonance Perfusion Changes of Arteriovenous Malformations Treated with Stereotactic Radiosurgery. *World Neurosurg*. 2021 Feb 1;146:e1003–11.
76. Soldozy S, Akyeampong DK, Barquin DL, Norat P, Yağmurlu K, Sokolowski JD, et al. Systematic Review of Functional Mapping and Cortical Reorganization in the Setting of Arteriovenous Malformations, Redefining Anatomical Eloquence. *Front Surg*. 2020;7:514247.
77. Schlosser MJ, McCarthy G, Fulbright RK, Gore JC, Awad IA. Cerebral Vascular Malformations Adjacent to Sensorimotor and Visual Cortex. *Stroke*. 1997 Jun;28(6):1130–7.
78. Lehéricy S, Biondi A, Sourour N, Vlaicu M, du Montcel ST, Cohen L, et al. Arteriovenous brain malformations: is functional MR imaging reliable for studying language reorganization in patients? Initial observations. *Radiology*. 2002 Jun;223(3):672–82.
79. Deng X, Zhang Y, Xu L, Wang B, Wang S, Wu J, et al. Comparison of language cortex reorganization patterns between cerebral arteriovenous malformations and gliomas: a functional MRI study. *J Neurosurg*. 2015 May;122(5):996–1003.
80. Okada T, Miki Y, Kikuta K, Mikuni N, Urayama S, Fushimi Y, et al. Diffusion tensor fiber tractography for arteriovenous malformations: quantitative analyses to evaluate the corticospinal tract and optic radiation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007;28(6):1107–13.
81. Yamada K, Kizu O, Ito H, Kubota T, Akada W, Goto M, et al. Tractography for arteriovenous malformations near the sensorimotor cortices. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005 Mar;26(3):598–602.
82. Kikuta K, Takagi Y, Nozaki K, Hashimoto N. Introduction to tractography-guided navigation: using 3-tesla magnetic resonance tractography in surgery for cerebral arteriovenous malformations. *Acta Neurochir Suppl*. 2008;103:11–4.
83. Li M, Jiang P, Guo R, Liu Q, Yang S, Wu J, et al. A Tractography-Based Grading Scale of Brain Arteriovenous Malformations Close to the Corticospinal Tract to Predict Motor Outcome After Surgery. *Front Neurol*. 2019 Jul;10.
84. Dong M, Xiang S, Hong T, Wu C, Yu J, Yang K, et al. Artificial intelligence-based automatic nidus segmentation of cerebral arteriovenous malformation on time-of-flight magnetic resonance angiography. *Eur J Radiol*. 2024 Sep;178:111572.

85. Naranbhai N, Pérez R. Management of Brain Arteriovenous Malformations: A Review. *Cureus*. 15(1):e34053.
86. Newton TH, Cronquist S. Involvement of dural arteries in intracranial arteriovenous malformations. *Radiology*. 1969 Nov;93(5):1071–8.
87. Blanc R, Seiler A, Robert T, Baharvahdat H, Lafarge M, Savatovsky J, et al. Multimodal angiographic assessment of cerebral arteriovenous malformations: a pilot study. *J Neurointerventional Surg*. 2015 Nov;7(11):841–7.
88. Munshi I, Macdonald RL, Weir BK. Intraoperative angiography of brain arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 1999 Sep;45(3):491–7; discussion 497-499.
89. Combaz X, Levrier O, Moritz J, Mancini J, Regis JM, Bartoli JM, et al. Three-dimensional rotational angiography in the assessment of the angioarchitecture of brain arteriovenous malformations. *J Neuroradiol J Neuroradiol*. 2011 Jul;38(3):167–74.
90. Munshi I, Macdonald RL, Weir BK. Intraoperative angiography of brain arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 1999 Sep;45(3):491–7; discussion 497-499.
91. Martin N, Kathleen T, Caron M. Transcranial Doppler – techniques, application, and instrumentation: instrumentation, technique, and technology. *Neurosurgery*. 1993;33:761–3.
92. Becker G, Perez J, Krone A, et al. Transcranial color-coded real-time sonography in the evaluation of intracranial neoplasms and arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 1992;31:420–8.
93. Sommer C, Müllges W, Ringelstein B. Noninvasive assessment of intracranial fistulas and other small arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 1992;30:522–8.
94. Bowden G, Niranjana A, Laing E, Pathak S, Flickinger J, Lunsford LD. Integration of Magnetoencephalography-Generated Functional Brain Maps into Dose Planning during Arteriovenous Malformation Radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2014 Mar 25;92(2):103–8.
95. Zimmermann M, Rössler K, Kaltenhäuser M, Grummich P, Brandner N, Buchfelder M, et al. Comparative fMRI and MEG localization of cortical sensorimotor function: Bimodal mapping supports motor area reorganization in glioma patients. *PLOS ONE*. 2019 Mar 7;14(3):e0213371.
96. Harvey SC. Tumors Arising From the Blood-Vessels of the Brain: Angiomatous Malformations and Hemangioblastomas. *Yale J Biol Med*. 1930 May;2(5):403–5.
97. Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 1986 Oct;65(4):476–83.
98. Lawton MT, Kim H, McCulloch CE, Mikhak B, Young WL. A supplementary grading scale for selecting patients with brain arteriovenous malformations for surgery. *Neurosurgery*. 2010 Apr;66(4):702–13; discussion 713.

99. Kim H, Abula AA, Nelson J, McCulloch CE, Bervini D, Morgan MK, et al. Validation of the supplemented Spetzler-Martin grading system for brain arteriovenous malformations in a multicenter cohort of 1009 surgical patients. *Neurosurgery*. 2015 Jan;76(1):25–31; discussion 31–32; quiz 32–3.
100. Spetzler RF, Ponce FA. A 3-tier classification of cerebral arteriovenous malformations. Clinical article. *J Neurosurg*. 2011 Mar;114(3):842–9.
101. Pollock B, Flickinger J. A proposed radiosurgery-based grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 2002;96:79–85.
102. Raffa SJ, Chi YY, Bova FJ, Friedman WA. Validation of the radiosurgery-based arteriovenous malformation score in a large linear accelerator radiosurgery experience. *J Neurosurg*. 2009 Oct;111(4):832–9.
103. Starke RM, Yen CP, Ding D, Sheehan JP. A practical grading scale for predicting outcome after radiosurgery for arteriovenous malformations: analysis of 1012 treated patients. *J Neurosurg*. 2013 Oct;119(4):981–7.
104. Feliciano CE, de León-Berra R, Hernández-Gaitán MS, Rodríguez-Mercado R. A proposal for a new arteriovenous malformation grading scale for neuroendovascular procedures and literature review. *P R Health Sci J*. 2010 Jun;29(2):117–20.
105. Dumont T, Kan P, Snyder K, Hopkins Ln, Siddiqui A, Levy E. A proposed grading system for endovascular treatment of cerebral arteriovenous malformations: Buffalo score. *Surg Neurol Int*. 2015;6(1):3.
106. Silva MA, Lai PMR, Du R, Aziz-Sultan MA, Patel NJ. The Ruptured Arteriovenous Malformation Grading Scale (RAGS): An Extension of the Hunt and Hess Scale to Predict Clinical Outcome for Patients With Ruptured Brain Arteriovenous Malformations. *Neurosurgery*. 2020 Aug 1;87(2):193–9.
107. Mohr JP, Parides MK, Stapf C, Moquete E, Moy CS, Overbey JR, et al. Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): a multicentre, non-blinded, randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 2014 Feb 15;383(9917):614–21.
108. Javadpour M, Al-Mahfoudh R, Mitchell P, Kirollos R. Outcome of microsurgical excision of unruptured brain arteriovenous malformations in ARUBA-eligible patients. *Br J Neurosurg*. 2016;30:619–22.
109. Schramm J, Schaller K, Esche J, Boström A. Microsurgery for cerebral arteriovenous malformations: subgroup outcomes in a consecutive series of 288 cases. *J Neurosurg*. 2017;126(4):1056–63.
110. Wong J, Slomovic A, Ibrahim G, Radovanovic I, Tymianski M. Microsurgery for ARUBA Trial (A Randomized Trial of Unruptured Brain Arteriovenous Malformation)-Eligible Unruptured Brain Arteriovenous Malformations. *Stroke*. 2017;48:136–44.
111. Link T, Winston G, Schwarz J, Lin N, Patsalides A, Gobin Y, et al. Treatment of unruptured brain arteriovenous malformations: a single-center experience of 86 patients and a critique of the ARUBA trial. *World Neurosurg*. 2018;113:e529–40.

112. van Beijnum J, Lovelock CE, Cordonnier C, Rothwell PM, Klijn CJ, Salman RA. Outcome after spontaneous and arteriovenous malformation-related intracerebral haemorrhage: population-based studies. *Brain*. 2009;132(2):537–43.
113. Raabe A, Beck J, Gerlach R, Zimmermann M, Seifert V. Near-infrared indocyanine green video angiography: a new method for intraoperative assessment of vascular flow. *Neurosurgery*. 2003 Jan;52(1):132–9; discussion 139.
114. Kato Y, Oda J, Kumar A, Watabe T, Imizu S, Chen S, et al. The application of intraoperative near-infrared indocyanine green videoangiography and analysis of fluorescence intensity in cerebrovascular surgery. *Surg Neurol Int*. 2011;2(1):42.
115. Washington CW, Zipfel GJ, Chicoine MR, Derdeyn CP, Rich KM, Moran CJ, et al. Comparing indocyanine green videoangiography to the gold standard of intraoperative digital subtraction angiography used in aneurysm surgery: Clinical article. *J Neurosurg*. 2013 Feb 1;118(2):420–7.
116. Lawton MT, editor. *Seven AVMs: Tenets and Techniques for Resection*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2014
117. Kato Y, Dong VH, Chaddad F, Takizawa K, Izumo T, Fukuda H, et al. Expert Consensus on the Management of Brain Arteriovenous Malformations. *Asian J Neurosurg*. 2019 Nov 25;14(4):1074–81.
118. Greenberg M. *Handbook of Neurosurgery*. New York: Thieme; 2001. 509–514 p.
119. von der Brélie C, Simon M, Esche J, Schramm J, Boström A. Seizure Outcomes in Patients With Surgically Treated Cerebral Arteriovenous Malformations. *Neurosurgery*. 2015 Nov;77(5):762–8.
120. Moniz E. Les injections carotidiennes et les substances opaques. *Presse Médicale*. 1927;63:969–71.
121. Moniz E. *Diagnostic des Tumeurs Cérébrales et épreuve de L'encephalographie Artérielle*. Paris: Masson et Cie Éditeurs; 1931.
122. Moniz E. *L'angiographie Cérébrale, ses Applications et Résultats en Anatomie, Physiologie et Clinique*. Paris: Masson et Cie Éditeurs; 1934.
123. Themes UFO. *Historical Perspective of Treatments of Cranial Arteriovenous Malformations and Dural Arteriovenous Fistulas*. Neupsy Key. 2017.
124. Valavanis A, Pangalu A, Tanaka M. Endovascular treatment of cerebral arteriovenous malformations with emphasis on the curative role of embolisation. *Interv Neuroradiol J Peritherapeutic Neuroradiol Surg Proced Relat Neurosci*. 2005 Oct 5;11(Suppl 1):37–43.
125. Sattari SA, Shahbandi A, Yang W, Feghali J, Xu R, Huang J. In Reply: Microsurgery Versus Microsurgery With Preoperative Embolization for Brain Arteriovenous Malformation Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurosurgery*. 2023 Oct 1;93(4):e96–7.

126. Spetzler RF, Martin NA, Carter LP, Flom RA, Raudzens PA, Wilkinson E. Surgical management of large AVM's by staged embolization and operative excision. *J Neurosurg.* 1987 Jul;67(1):17–28.
127. Jafar JJ, Davis AJ, Berenstein A, Choi IS, Kupersmith MJ. The effect of embolization with N-butyl cyanoacrylate prior to surgical resection of cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 1993 Jan;78(1):60–9.
128. Sahlein DH, Mora P, Becske T, et al. Nidal embolization of brain arteriovenous malformations: rates of cure, partial embolization, and clinical outcome. *J Neurosurg.* 2012;117:65–77.
129. Crowley RW, Ducruet AF, McDougall CG, et al. Endovascular advances for brain arteriovenous malformations. *Neurosurgery.* 2014;74(suppl 1):S74–82.
130. Heros RC. Embolization of arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 2004;100:807–9.
131. Siddiqui AH, Chen PR, Rosenwasser RH. Endovascular therapy: indications, complications, and outcome. In: Stieg PE, Batjer HH, Samson D, editors. *Intracranial Arteriovenous Malformations.* New York: Informa Healthcare; 2007. p. 407–27.
132. Sheehan J, Yen CP. Radiosurgery after embolization. *J Neurosurg.* 2012 Aug;117(2):262–263; discussion 263–264.
133. Lee CC, Chen CJ, Ball B, Schlesinger D, Xu Z, Yen CP, et al. Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations after Onyx embolization: a case-control study. *J Neurosurg.* 2015 Jul;123(1):126–35.
134. Basilio-Flores JE, Aguilar-Melgar JA, Pacheco-Fernandez Baca H. The role of procedural factors on the outcomes of embolization followed by radiosurgery for the treatment of brain arteriovenous malformations: systematic review and proportional meta-analyses. *Acta Neurochir (Wien).* 2024 Sep 13;166(1):367.
135. Yu SCH, Chan MSY, Lam JMK, Tam PHT, Poon WS. Complete Obliteration of Intracranial Arteriovenous Malformation with Endovascular Cyanoacrylate Embolization: Initial Success and Rate of Permanent Cure. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2004 Aug;25(7):1139–43.
136. Pierot L, Cognard C, Herbreteau D, Franssen H, van Rooij WJ, Boccardi E, et al. Endovascular treatment of brain arteriovenous malformations using a liquid embolic agent: results of a prospective, multicentre study (BRAVO). *Eur Radiol.* 2013 Oct;23(10):2838–45.
137. Saatci I, Geyik S, Yavuz K, Cekirge HS. Endovascular treatment of brain arteriovenous malformations with prolonged intranidal Onyx injection technique: long-term results in 350 consecutive patients with completed endovascular treatment course. *J Neurosurg.* 2011 Jul;115(1):78–88.
138. van Rooij WJ, Jacobs S, Sluzewski M, van der Pol B, Beute GN, Sprengers ME. Curative embolization of brain arteriovenous malformations with onyx: patient selection, embolization technique, and results. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012 Aug;33(7):1299–304.

139. Moon K, Levitt MR, Almefty RO, Nakaji P, Albuquerque FC, Zabramski JM, et al. Safety and Efficacy of Surgical Resection of Unruptured Low-grade Arteriovenous Malformations From the Modern Decade. *Neurosurgery*. 2015 Dec;77(6):948–52; discussion 952-953.
140. Bauer AM, Bain MD, Rasmussen PA. Onyx resorbition with AVM recanalization after complete AVM obliteration. *Interv Neuroradiol J Peritherapeutic Neuroradiol Surg Proced Relat Neurosci*. 2015 Jun;21(3):351–6.
141. Asadi H, Kok HK, Looby S, Brennan P, O'Hare A, Thornton J. Outcomes and Complications After Endovascular Treatment of Brain Arteriovenous Malformations: A Prognostication Attempt Using Artificial Intelligence. *World Neurosurg*. 2016 Dec;96:562-569.e1.
142. Baharvahdat H, Blanc R, Termechi R, Pistocchi S, Bartolini B, Redjem H, et al. Hemorrhagic complications after endovascular treatment of cerebral arteriovenous malformations. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014 May;35(5):978–83.
143. Jordan JA, Llibre JC, Vázquez F, Rodríguez R, Prince JA, Ugarte JC. Predictors of hemorrhagic complications from endovascular treatment of cerebral arteriovenous malformations. *Interv Neuroradiol J Peritherapeutic Neuroradiol Surg Proced Relat Neurosci*. 2014;20(1):74–82.
144. Senturk C. Endovascular Treatment of Cerebral Arteriovenous Malformations. In: Güner B, Kuru Bektaşoğlu P, editors. *Vascular Malformations of the Central Nervous System*. IntechOpen; 2020
145. Vollherbst DF, Sommer CM, Ulfert C, Pfaff J, Bendszus M, Möhlenbruch MA. Liquid Embolic Agents for Endovascular Embolization: Evaluation of an Established (Onyx) and a Novel (PHIL) Embolic Agent in an In Vitro AVM Model. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017 Jul;38(7):1377–82.
146. Viana DC, de Castro-Afonso LH, Nakiri GS, Monsignore LM, Trivelato FP, Colli BO, et al. Extending the indications for transvenous approach embolization for superficial brain arteriovenous malformations. *J Neurointerventional Surg*. 2017 Nov;9(11):1053–9.
147. Leksell L. The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand*. 1951 Dec 13;102(4):316–9.
148. Kjellberg R, Hanamura T, Davis K, et al. Bragg-peak proton-beam therapy for arteriovenous malformations of the brain. *N Engl J Med*. 1983;309:269–74.
149. Steinberg G, Fabrikant J, Marks M, et al. Stereotactic heavy-charged-particle Bragg-peak radiation for intracranial arteriovenous malformations. *N Engl J Med*. 1990;323:96–101.
150. Kano H, Lunsford LD, Flickinger JC, Yang H che, Flannery TJ, Awan NR, et al. Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations, Part 1: management of Spetzler-Martin Grade I and II arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 2012 Jan;116(1):11–20.
151. Patibandla MR, Ding D, Kano H, Starke RM, Lee JYK, Mathieu D, et al. Effect of treatment period on outcomes after stereotactic radiosurgery for brain arteriovenous malformations: an international multicenter study. *J Neurosurg*. 2018 Feb 2;130(2):579–88.

152. Starke RM, Kano H, Ding D, Lee JYK, Mathieu D, Whitesell J, et al. Stereotactic radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations: evaluation of long-term outcomes in a multicenter cohort. *J Neurosurg.* 2017 Jan;126(1):36–44.
153. Branko P, Cervo A, Macera A, Pero G, Valente G, Scheichel F, et al. Complications after Gamma Knife Radiosurgery for Brain AVMs: Predictive factors for symptomatic radionecrosis. *Acta Neurochir (Wien).* 2025;167(1):118.
154. Hasegawa T, Kato T, Naito T, Tanei T, Okada K, Ito R, et al. Long-Term Risks of Hemorrhage and Adverse Radiation Effects of Stereotactic Radiosurgery for Brain Arteriovenous Malformations. *Neurosurgery.* 2022 Jun 1;90(6):784–92.
155. Pollock BE, Flickinger JC, Lunsford LD, Bissonette DJ, Kondziolka D. Hemorrhage risk after stereotactic radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery.* 1996 Apr;38(4):652–9; discussion 659-661.
156. Finitzis S, Bernier V, Buccheit I, Klein O, Bracard S, Zhu F, et al. Late complications of radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations: report of 5 cases of chronic encapsulated intracerebral hematomas and review of the literature. *Radiat Oncol.* 2020 Jul 22;15(1):177.
157. Hirata T, Umekawa M, Shinya Y, Hasegawa H, Katano A, Shinozaki-Ushiku A, et al. Radiation-induced malignancies after stereotactic radiosurgery for brain arteriovenous malformations: a large single-center retrospective study and systematic review. *Neurosurg Rev.* 2024 Nov 26;47(1):870.
158. Janidijević M, Joksimović M, Ivanović S, et al. Hirurgija arteriovenskih malformacija mozga - retrospektivna analiza 147 slučajeva. In Beograd; 1992.
159. Micovic M. Intrakranijalne spontane hemoragije uzrokovane arteriovenskim malformacijama - kliničke karakteristike, dijagnostika, terapija i indikacije za operativno lečenje. *Magistarska teza;* 2007.
160. Yaşargil M, Duvernoy H. AVM of the brain, history, embryology, pathological considerations, hemodynamics, diagnostic studies, microsurgical anatomy]. 1987
161. Tong X, Wu J, Lin F, Cao Y, Zhao Y, Ning B, et al. The Effect of Age, Sex, and Lesion Location on Initial Presentation in Patients with Brain Arteriovenous Malformations. *World Neurosurg.* 2016 Mar 1;87:598–606.
162. Swatan JP, Islamiyah WR, Sani AF, Kurniawan D, Husain S. Initial clinical presentations and morphological characteristics of cerebral AVM in a tertiary health center – Does gender matter? *World Neurosurg X.* 2025 Jul 1;27:100475.
163. Benson JC, Chiu S, Flemming K, Nasr DM, Lanzino G, Brinjikji W. MR characteristics of unruptured intracranial arteriovenous malformations associated with seizure as initial clinical presentation. *J Neurointervent Surg.* 2020 Feb;12(2):186–91.
164. Hartmann A, Stapf C, Hofmeister C, et al. Determinants of neurological outcome after surgery for brain arteriovenous malformation. *Stroke.* 2000;31:2361–4.

165. Miron I, Pruna VM, Visarion DM, Petrescu GED, Gorgan RM. Surgical outcomes and risk factors for overall mortality in brain arteriovenous malformations patients: a retrospective analysis. *Front Neurol.* 2024 Aug ;15.
166. Ren Q, He M, Zeng Y, Liu Z, Liu H, Xu J. Microsurgery for intracranial arteriovenous malformation: Long-term outcomes in 445 patients. *PLoS One.* 2017;12(3):e0174325.
167. Maalim AA, Li CH, Almojuela A, Purzner J, Das S, Zadeh G. Microsurgical treatment of brain arteriovenous malformations: outcomes and predictors. *Brain Sci.* 2023;13(8):1183.
168. Potts MB, Lau D, Abla AA, Kim H, Young WL, Lawton MT. Safety and efficacy of surgical resection of unruptured low-grade arteriovenous malformations from the modern decade. *Neurosurgery.* 2015;76(5):584–93.
169. Garcia-Espinosa P, Botello-Hernández E, Torres-Hernández G, Guerrero-Cavazos C, Villareal-Garza E, Flores-Rodriguez A. Predictors of cerebral arteriovenous malformation mortality. *Int J Med Stud.* 2021;9(3):213–8.
170. Theofanis T, Chalouhi N, Dalyai R, Starke RM, Jabbour P, Rosenwasser RH. Microsurgery for cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurg Focus.* 2014;37(3):E10.
171. Li N, Yan D, Li Z, Chen Y, Ma L, Li R, et al. Long-term outcomes of Spetzler-Martin grade IV and V arteriovenous malformations: a single-center experience. *Neurosurg Focus.* 2022 Jul;53(1):E12.
172. Musmar B, Abdalrazeq H, Adeeb N, Roy JM, Aslan A, Tjoumakaris SI, et al. Outcomes of arteriovenous malformations with single versus multiple draining veins: A multicenter study. *J Neurol Sci.* 2025 Jun 15;473:123503.
173. Sweid A, Weinberg JH, Abbas R, El Naamani K, Tjoumakaris S, Wamsley C, et al. Predictors of ventriculostomy infection in a large single-center cohort. *J Neurosurg.* 2021 Mar 1;134(3):1218–25.
174. Bambakidis N, Sunshine J, Faulhaber P, et al. Functional evaluation of arteriovenous malformations. *Neurosurg Focus.* 2001;11:1–5.
175. Rutledge WC, Abla AA, Nelson J, Halbach VV, Kim H, Lawton MT. Treatment and outcomes of ARUBA-eligible patients with unruptured brain arteriovenous malformations at a single institution. *Neurosurg Focus.* 2014;37(3):E8.
176. Knopman J, Stieg PE. Management of unruptured brain arteriovenous malformations. *The Lancet.* 2014;383(9917):581–3.
177. Gross BA, Scott RM, Smith ER. Management of brain arteriovenous malformations. *The Lancet.* 2014;383(9929):1635.
178. Tong X, Wu J, Cao Y, Zhao Y, Wang S, Zhao J. Microsurgical outcome of unruptured brain arteriovenous malformations: a single-center experience. *J Neurosurg.* 2017 Apr;126(4):1056–63.

179. Hafez A, Dashti R, Albayrak BS, Niemelä M, Lehecka M, Kivisaari R, et al. The application of the novel grading scale (Lawton-Young grading system) to predict the outcome of brain arteriovenous malformation. *Neurosurgery*. 2019;84(2):397–403.
180. Zhao Y, Yu T, Yang X, Wu Z, Li Y, Cao Q, et al. Clinical characteristics and surgical outcomes of 445 patients with brain arteriovenous malformations: a single-center experience. *Neurosurg Rev*. 2017;40(3):497–505.
181. Garcin B, Houdart E, Porcher R, Manchon E, Saint-Maurice JP, Bresson D, et al. Epileptic seizures at initial presentation in patients with brain arteriovenous malformation. *Neurology*. 2012;78:626–31.
182. Montemurro N, Benet A, Lawton MT. Julius Caesar's Epilepsy: Was It Caused by a Brain Arteriovenous Malformation? *World Neurosurg*. 2015 Dec;84(6):1985–7.

Publikovani radovi iz teze

Janićijević A, Kostić J, Jovićeović N, Milosavljević A, Vidović D, Čančarević-Janićijević M, Repac N, Tasić G. Predictors of functional outcome after microsurgical resection of brain arteriovenous malformations: a retrospective single-center study. *J Clin Med*. 2025;14(24):8680.

doi:10.3390/jcm14248680. M22, ИФ 2.9

Janićijević A, Repac N, Mandić-Rajčević S, Kostić J, Jovićeović N, Milosavljević A, Čančarević-Janićijević M, Vidović D, Jovanović V, Tasić G. Microsurgical resection of unruptured brain arteriovenous malformations: a 12-year single-center experience. *Medicina (Kaunas)*. 2025 Nov 6;61(11):1993. doi:10.3390/medicina61111993. M22, ИФ 2.4

Janićijević A. Faktori rizika za rupturu arteriovenskih malformacija mozga. *Medicinski podmladak*. 2028;79(6). doi:10.5937/mp79-60859.

BIOGRAFIJA AUTORA

Dr Aleksandar (Miloš) Janićijević rođen je 24. marta 1982. godine u Beogradu.

Osnovne akademske studije medicine završio je na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu 2009. godine, sa prosečnom ocenom 9,09. Tokom studija pokazao je izraženo interesovanje za klinički i naučni rad, naročito u oblasti hirurških disciplina, što je u značajnoj meri opredelilo njegov dalji profesionalni razvoj i usmerenje ka neurohirurgiji.

Zaposlen je na Klinici za neurohirurgiju Kliničkog centra Srbije od 2010 godine, gde radi u zvanju specijaliste neurohirurgije. Njegovo profesionalno i naučno delovanje usmereno je ka oblasti neurohirurgije, sa posebnim interesovanjem za cerebrovaskularnu patologiju.

Specijalističke akademske studije završio je na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu u oktobru 2012. godine. Tema završnog rada bila je „Kavernomi moždanog stabla – kliničke karakteristike i hirurški pristupi“, a rad je izrađen pod mentorstvom Prof. dr Gorana Tasića.

Doktorske akademske studije upisao je 2015. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, u okviru naučne oblasti plastične i rekonstruktivne hirurgije. Odobrena tema doktorske disertacije nosi naziv „Uporedna analiza anatomskih karakteristika, kliničke prezentacije i ishoda hirurškog lečenja arteriovenskih malformacija mozga“. Istraživanje je koncipirano kao sveobuhvatna analiza arteriovenskih malformacija mozga, sa posebnim fokusom na njihove anatomske i hemodinamske osobine, kliničku simptomatologiju i kratkoročne i dugoročne ishode hirurškog lečenja, što predstavlja izuzetno kompleksnu i aktuelnu oblast savremene neurohirurgije.

Specijalizaciju iz neurohirurgije završio je 2018. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, sa položenim specijalističkim ispitom ocenjenim najvišom ocenom – odličan.

Dr Janićijević je autor i koautor velikog broja naučnih i stručnih radova objavljenih u domaćim i međunarodnim časopisima. Originalni radovi in extenso publikovani su u časopisima indeksiranim u JCR bazi, a obuhvataju teme iz oblasti hirurškog lečenja intrakranijalnih aneurizmi, arteriovenskih malformacija mozga, tumora mozga i moždanog stabla, kao i analizu patofizioloških mehanizama i faktora rizika za rupturu cerebrovaskularnih lezija.

ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора: Александар Јанићијевић
Број индекса : РХ 14/15

Изјављујем да је докторска дисертација под насловом:
„ Упоредна анализа анатомских карактеристика, клиничке презентације и исхода
хируршког лечења артериовенских малформација мозга“.

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

У Београду, 09.02.2026.

Потпис аутора

ИЗЈАВА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ ДОКТОРСКОГ РАДА

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора : Александар Јанићијевић

Број индекса: РХ 14/15

Студијски програм Реконструктивна хирургија

Наслов рада : „ Упоредна анализа анатомских карактеристика, клиничке презентације и исхода хируршког лечења артериовенских малформација мозга“.

Ментор: Проф. Др Горан Тасић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао ради похрањивања у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис аутора

У Београду, 09.02.2026.

ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом: „ Упоредна анализа анатомских карактеристика, клиничке презентације и исхода хируршког лечења артериовенских малформација мозга“, која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.

Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

Потпис аутора

У Београду, 09.02.2026.