



ȘCOALA DOCTORALĂ

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Hemoragia subarahnoidiană netraumatică – complicații, factori de prognostic și perspective terapeutice.

Doctorand **Cristian Kakucs**

Conducător de doctorat: **Prof. Dr. Ioan Ștefan Florian**

Cluj-Napoca 2017

CUPRINS

INTRODUCERE	1
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	
1. Hemoragia subarahnoidiană netraumatică	5
1.1. Etiologia și incidența hemoragiei subarahnoidiene netraumatice	5
1.2. Factori de risc	6
1.2.1. Factori de risc nemodificabili	6
1.2.2. Factori de risc modificabili	6
1.3. Diagnosticul clinic al hemoragiei subarahnoidiene netraumatice	7
1.4. Diagnosticul imagistic al hemoragiei subarahnoidiene netraumatice	8
2. Complicațiile hemoragiei subarahnoidiene netraumatice	11
2.1. Complicații specifice	11
2.1.1. Vasospasmul cerebral	11
2.1.2. Resângerarea	12
2.1.3. Hidrocefalia acută	12
2.1.4. Crizele de comițialitate	13
2.2. Complicații sistemice	13
2.2.1. Tulburările hidro-electrolitice	13
2.2.2. Anemia	14
2.2.3. Complicații cardiovasculare	14
2.2.4. Hiperglicemia	15
3. Factori de prognostic în HSA netraumatică	17
3.1. Factori demografici	17
3.1.1. Vârsta	17
3.1.2. Rasa	17
3.2. Factori clinici	18
3.2.1. Scala Hunt and Hess	18
3.2.2. Scala WFNS	19
3.3. Factori neuroimagistici	19
3.3.1. Scala Fisher	19
3.3.2. Vasospasmul imagistic	20
4. Tratamentul hemoragiei subarahnoidiene netraumatice	23
4.1. Principii generale	23
4.2. Managementul tensiunii arteriale	24
4.3. Tratamentul complicațiilor	24
4.3.1. Vasospasmul cerebral	24
4.3.2. Resângerarea	26
4.3.3. Hidrocefalia acută	26
4.3.4. Crizele de comițialitate	26
4.3.5. Tulburările hidro-electrolitice	27
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	
1. Ipoteza de lucru/obiective	31
2. Metodologie generală	33

3. Studiul 1 - Complicațiile hemoragiei subarahnoidiene netraumatice la pacienții studiați	35
3.1. Introducere	35
3.2. Ipoteza de lucru/obiective	35
3.3. Pacienți și metodă	35
3.4. Rezultate	36
3.5. Discuții	56
3.6. Concluzii	57
4. Studiul 2 – Prognosticul pacienților din lotul studiat	59
4.1. Introducere	59
4.2. Ipoteza de lucru/obiective	59
4.3. Pacienți și metodă	59
4.4. Rezultate	61
4.5. Discuții	81
4.6. Concluzii	82
5. Studiul 3 - Utilitatea drotaverinei în prevenția și tratamentul vasospasmului cerebral	83
5.1. Introducere	83
5.2. Ipoteza de lucru/obiective	83
5.3. Material și metodă	84
5.4. Rezultate	89
5.5. Discuții	91
5.6. Concluzii	92
6. Studiul 4 - Importanța utilizării a videoangiografiei intraoperatorii în aneurismele cerebrale	93
6.1. Introducere	93
6.2. Ipoteza de lucru/obiective	94
6.3. Material și metodă	94
6.4. Rezultate	95
6.5. Discuții	99
6.6. Concluzii	101
7. Concluzii generale	103
8. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	105
REFERINȚE	107

Cuvinte cheie: complicațiile hemoragiei subarahnoidiene netraumatice, vasospasmul cerebral, , angio computer tomografie, scala Fisher, scala Hunt & Hess, scala WFNS, , fluoresceina sodică, drotaverina

INTRODUCERE

Hemoragia subarahnoidiană netraumatică de etiologie anevrismală reprezintă o problemă importantă în ceea ce privește tratamentul și prognosticul pacienților cu o astfel de patologie.

Cei mai importanți factori de risc incriminați în apariția HSA netraumatice și în influențarea prognosticului sunt: vârsta, starea neurologică la internare, hipertensiunea arterială, fumatul, consumul de alcool, ateroscleroza și medicația anticoncepțională.

Diagnosticul imagistic al HSA netraumatice de etiologie anevrismală este relativ facil fiind necesară o examinare computer tomografică cerebrală și bineînțeles o examinare angiografică cerebrală pentru a se putea observa dilatația anevrismală.

Tratamentul HSA netraumatică de etiologie anevrismală este unul foarte complex deoarece, acest tratament vizează atât cura anevrismului (chirurgicală sau prin embolizare) cât și tratamentul hemoragiei subarahnoidiene și mai ales a complicațiilor ce pot apare secundar acesteia.

Scopul prezentei lucrări este evaluarea complicațiilor apărute în urma hemoragiei subarahnoidiene netraumatice de etiologie anevrismală și stabilirea unor factori prognostici în funcție de aceste complicații, respectiv conduita terapeutică în această patologie și tratamentul optim pentru prevenirea și tratarea complicațiilor secundare HSA.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Studiul 1. Complicațiile hemoragiei subarahnoidiene netraumatice la pacienții studiați

Ipoteza de lucru. Prezentul studiu încearcă să stabilească tipul complicațiilor apărute secundar HSA anevrismale și numărul de pacienți care au prezentat diferite complicații neurologice sau sistemice.

Pacienți și metodă. Această lucrare reprezintă un studiu prospectiv efectuat în Clinica de Neurochirurgie Cluj-Napoca în perioada octombrie 2013 – ianuarie 2016. În acest studiu au fost înrolați 100 de pacienți cu HSA netraumatică de etiologie anevrismală. La acești pacienți s-a urmărit frecvența complicațiilor și corelația dintre numărul acestora și statusul neurologic la internare și aspectul imagistic.

Rezultate. În perioada octombrie 2013 – ianuarie 2016 au fost operați 100 de pacienți cu 122 de anevrisme cerebrale, fiecare pacient prezentând la internare hemoragie subarahnoidiană netraumatică. S-au testat mai multe variabile care pot influența apariția complicațiilor, cele mai semnificative s-au dovedit a fi:

- asocierea între Scala Hunt & Hess și complicațiile apărute secundar HSA si s-a obținut $p < 0.001$ (testul Fisher exact),
- asocierea între Scala Fisher si Complicații și s-a obținut $p < 0.001$ (testul Chi pătrat),

- asocierea între vasospasmul imagistic și hemoragia intraventriculară și s-a obținut un $p < 0.001$ (testul Chi pătrat).

Complicațiile imagistice, apărute secundar HSA preoperator și postoperator, urmărite au fost: ischemia, hidrocefalia și hemoragia postoperatorie. Din totalul pacienților luați în studiu 31 au prezentat ischemie, 11 hidrocefalie și 4 hemoragie postoperatorie.

Concluzii. În studiul nostru 34 de pacienți din 100 au prezentat complicații. Complicațiile au fost de ordin neurologic, dar și sistemic. În prezent cea mai de temut complicație este vasospasmul cerebral. În studiul nostru 49 de pacienți au prezentat vasospasm imagistic și 20 dintre aceștia au dezvoltat deficit motor.

Studiul 2. Prognosticul pacienților din lotul studiat

Ipoteza de lucru. Prezentul studiu prezintă o evaluare a datelor privind prognosticul la pacienții cu HSA netraumatică de etiologie anevrismală în funcție de statusul neurologic la internare, examinările paraclinice și studiile angio-CT.

Pacienți și Metodă. Pentru acest studiu prospectiv au fost luați în studiu 100 de pacienți internați și operați în Clinica de Neurochirurgie Cluj-Napoca în perioada octombrie 2013-ianuarie 2016. Pentru cei 100 de pacienți s-a analizat statistic prognosticul în funcție de statusul neurologic la internare, valorile anumitor constante biologice, aspectul imagistic al HSA și de complicațiile apărute perioperator. Pentru a aprecia statusul clinic al pacientului la externare au fost utilizate două scale: Scala Karnofsky și GOS (Glasgow outcome scale).

Rezultate. Pacienții cu vârstă mai mică de 40 de ani au avut cel mai bun KPS și GOS, mai ales față de cei care aveau peste 60 de ani. Media GOS la pacienții cu vârstă mai mică de 40 de ani a fost de 4,2, iar pacienții cu vârstă mai mare de 60 de ani au avut media GOS de 2,94. De asemenea cei cu vârstă mai mare de 60 de ani au avut mortalitate mai crescută față de cei cu vârstă mai mică de 40 de ani. În grupul pacienților cu H&H de 1 și 2 nu s-au înregistrat cazuri de deces, în timp ce la pacienții cu H&H 5 au fost înregistrate 8 cazuri de deces din 12 pacienți. Media KPS la pacienții cu H&H 1 a fost de 88,18, iar pacienții cu H&H 5 au avut media KPS de 15,83. Pacienții cu Fisher 2 au avut o medie a GOS de 4,46 și a KPS de 86,67, în timp ce pacienții cu Fisher 4 au avut media GOS de 2,58 și a KPS de 42.

Concluzii. Studiul nostru demonstrează că vârsta reprezintă un factor de prognostic important în hemoragia subarahnoidiană netraumatică de etiologie anevrismală. Tulburările hidroelectrolitice influențează negativ prognosticul și statusul neurologic al pacienților.

Un alt element important în stabilirea prognosticului este reprezentat de cantitatea de hemoragie subarahnoidiană evidențiată pe CT cerebral.

Existența AVC hemoragic se asociază cu o evoluție nefavorabilă, iar rata de deces la acești pacienți a fost mai mare față de cei care nu au prezentat AVC hemoragic.

Studiul 3. Utilitatea drotaverinei în prevenția și tratamentul vasospasmului cerebral

Ipoteza de lucru. Studiul de față reprezintă o analiză complexă asupra administrării drotaverinei nu doar pentru tratamentul, dar și pentru prevenția vasospasmului în chirurgia anevrismală.

Material și Metodă. În vederea efectuării studiului au fost luați 20 de șoareci HsdOla:WI. Animalele au fost împărțite randomizat în două grupuri a câte zece indivizi per grup.

Grupul A : grupul cu drotaverină (n=10) – acest grup a fost folosit pentru a evalua eficacitatea drotaverinei în prevenția instalării vasospasmului experimental.

Grupul B: grupul de control (n=10) – în acest grup, drotaverina nu a fost utilizată după ce vasospasmul experimental a fost obținut. În loc de drotaverină, a fost aplicat ser fiziologic.

Șoarecii au fost urmăriți pentru încă șapte zile pentru a detecta potențiale complicații după vasospasmul arterial indus.

Rezultate. Valoarea medie a diametrului vascular înainte de irigare cu drotaverină a fost de 37.66 iar după administrarea drotaverinei valoarea medie a fost de 56.97. Analiza statistică relevă o diferență semnificativă între cele două valori medii ($p < 0.05$). Incidența vasospasmului a fost evaluată comparând mediile diametrelor măsurate înainte de plasarea clipului și după îndepărtarea acestuia.

Analiza diametrului vaselor după irigare cu drotaverină și ser fiziologic comparativ cu valorile obținute după îndepărtarea clipului a arătat o diferență semnificativă pentru Grupul A. Nici o diferență semnificativă statistică nu a fost observată pentru grupul de control (Grupul B).

Concluzii. Drotaverina poate fi utilizată pentru tratamentul vasospasmului cerebral.

Acest studiu demonstrează de asemenea utilitatea aplicării locale de drotaverină după apariția vasospasmului, deoarece aceasta determină vasodilatație la nivelul vasului unde este aplicată.

Vasodilatația care apare secundar irigării cu drotaverină este benefică deoarece aceasta îmbunătățește perfuzia locală, astfel prevenind apariția ischemiei.

Studiul 4. Importanța utilizării a videoangiografiei intraoperatorii în aneurismele cerebrale

Ipoteza de lucru. În acest studiu pilot au fost luați 10 pacienți care au fost internați și operați, pentru aneurisme cerebrale rupte, în Clinica de Neurochirurgie Cluj-Napoca. În timpul intervenției chirurgicale, după cliparea aneurismului cerebral, s-a practicat videoangiografia cu fluoresceină sodică injectată intravenos. Din experiența noastră, după injectarea intravenoasă cu fluoresceină sodică, durează câteva minute până să se obțină imagini clare cu vasele care se impregnează cu substanța de contrast.

Material și Metodă. În acest studiu pilot au fost incluși 10 pacienți. Toți pacienții au fost tratați chirurgical practicându-se cliparea aneurismelor, prin tehnici de microchirurgie, cu clipuri tip Yasargil®. După cliparea sacului aneurismal s-a practicat injectarea intravenoasă a fluoresceinei sodice. Pentru observarea fluoresceinei sodice de la nivelul arterelor cerebrale a fost folosit microscopul OPMI Pentero 900 cu filtru special – YELLOW 560.

Rezultate. Durata maximă de fluorescență a vaselor a fost de aproximativ 3 minute. Nu s-au înregistrat complicații datorită injectării fluoresceinei sodice. Au fost obținute imagini de calitate foarte bună a vaselor din regiunea de interes cu ajutorul fluoresceinei sodice. În studiul nostru o pacientă a decedat, dar statusul neurologic la internare a fost precar, având un GCS de 7 puncte datorită unei HSA severe. Ceilalți 9 pacienți din studiu nu au prezentat la externare deficite neurologice, recuperarea acestora fiind foarte bună. Toate examinările angio-CT efectuate postoperator nu au evidențiat resturi aneurismale sau ocluzii incomplete.

Concluzii. Angiografia intraoperatorie cu fluoresceină sodică reprezintă un instrument util care poate demonstra calitatea clipării anevrismale și a fluxului cerebral în arterele de interes. Această metodă are riscuri minime și ar putea fi implementată ca metodă de rutină în chirurgia vasculară.

Marele avantaj al videoangiografiei cu fluoresceină este acela că poate fi efectuată fără a întrerupe actul chirurgical.

CONCLUZII GENERALE

Complicațiile secundare HSA netraumatice de etiologie anevrismală rămân în continuare dificil de prevenit și de tratat. Cea mai redutabilă complicație este reprezentată de vasospasmul cerebral.

Cei mai importanți factori de prognostic sunt reprezentați de vârsta pacientului, statusul neurologic la internare și cantitatea HSA pe examinarea computer tomografică.

Drotaverina, prin mecanismul vasodilatator, este un real adjuvant în prevenirea și tratamentul vasospasmului cerebral.

Angiografia intraoperatorie cu fluoresceină sodică reprezintă o metodă eficientă și cu puține riscuri care poate oferi o mulțime de informații utile, în timp real, dintre care amintim: evidențierea fluxului cerebral în arterele de interes, evidențierea clipării corecte a coletului anevrismal și observarea permeabilității vaselor cerebrale distal de dilatația anevrismală.

ORIGINALITATEA ȘI CONTRIBUȚIILE INOVATIVE ALE TEZEI

Teza actuală reprezintă o cercetare unică în țara noastră care abordează o patologie de interes mondial. Cu toate îmbunătățirile aduse de diverse tipuri de tratamente, HSA anevrismală reprezintă în continuare o patologie dificil de tratat și manageriat, iar în anumite cazuri prognosticul este rezervat.

În lucrarea de față au fost evaluate și înregistrate complicațiile neurologice și sistemice apărute secundar HSA anevrismale într-un studiu prospectiv pe 100 de pacienți și au fost determinați și analizați cei mai importanți factori de prognostic. În al treilea studiu a fost evaluată eficacitatea drotaverinei, în vasospasmul experimental, pe modele animale, iar rezultatele pozitive obținute fac ca utilizarea drotaverinei intraoperatorii prin tamponament și irigare să se poată face uzual la toate cazurile de anevrisme cerebrale rupte operate. În cel de-al patrulea studiu s-a demonstrat utilitatea videoangiografiei cu fluoresceină sodică în patologia anevrismală în ceea ce privește evidențierea apariției vasospasmului cerebral și mai ales evidențierea permeabilității vaselor cerebrale distal de clipul anevrismal.



PhD SCHOOL

SUMMARY OF THE PhD THESIS

Non - traumatic subarachnoid hemorrhage - complications, prognosis factors and therapeutic prospects

PhD student: **Cristian Kakucs**

PhD Scientific Coordinator: **Prof. Dr. Ioan Ștefan Florian**

Cluj-Napoca 2017

CONTENTS

INTRODUCTION	1
CURRENT STATE OF KNOWLEDGE	
1. Non - traumatic subarachnoid hemorrhage	5
1.1. The etiology and incidence of non-traumatic subarachnoid hemorrhage	5
1.2. Risk factors	6
1.2.1. Unchangeable risk factors	6
1.2.2. Changeable risk factors	6
1.3. Non-traumatic subarachnoid hemorrhage clinical diagnosis	7
1.4. Non-traumatic subarachnoid hemorrhage imaging diagnosis	8
2. Complications of the non - traumatic subarachnoid hemorrhage	11
2.1. Specific complications	11
2.1.1. Cerebral vasospasm	11
2.1.2. Rebleeding	12
2.1.3. Acute hydrocephalus	12
2.1.4. Seizures	13
2.2. Systemic complications	13
2.2.1. Hydro-electrolyte disorders	13
2.2.2. Anemia	14
2.2.3. Cardiovascular complications	14
2.2.4. Hiperglicemia	15
3. Prognostic factors in SAH non-traumatic	17
3.1. Demographic factors	17
3.1.1. Age	17
3.1.2. Race	17
3.2. Clinical factors	18
3.2.1. Hunt and Hess scale	18
3.2.2. WFNS scale	19
3.3. Neuroimaging factors	19
3.3.1. Fisher scale	19
3.3.2. Imagistic vasospasm	20
4. The treatment of the non - traumatic subarachnoid hemorrhage	23
4.1. General principles	23
4.2. Blood pressure management	24
4.3. Treatment of complications	24
4.3.1. Cerebral vasospasm	24
4.3.2. Rebleeding	26
4.3.3. Acute hydrocephalus	26
4.3.4. Seizures	26
4.3.5. Hydro-electrolyte disorders	27
Personal contribution	

1. Working hypothesis /objectives	31
2. General methodology	33
3. Study 1 - Complications of non-traumatic subarhenoid hemorrhage in studied patients	35
3.1. Introduction	35
3.2. Working hypothesis/objectives	35
3.3. Patients and method	35
3.4. Results	36
3.5. Discutions	56
3.6. Conclusions	57
4. Study 2 - The prognosis of patients in the study group	59
4.1. Introduction	59
4.2. Working hypothesis/objectives	59
4.3. Patients and method	59
4.4. Results	61
4.5. Discutions	81
4.6. Conclusions	82
5. Study 3 - Use of drotaverine in the prevention and treatment of cerebral vasospasm	83
5.1. Introduction	83
5.2. Working hypothesis/objectives	83
5.3. Material and method	84
5.4. Results	89
5.5. Discutions	91
5.6. Conclusions	92
6. Study 4 - The importance of using intraoperative videoangiography in brain aneurysms	93
6.1. Introduction	93
6.2. Working hypothesis/objectives	94
6.3. Material and method	94
6.4. Results	95
6.5. Discutions	99
6.6. Conclusions	101
7. General conclusions	103
8. Originality and innovative contributions of the thesis	105
REFERENCES	107

Key words: complications of non-traumatic subarachnoid hemorrhage, cerebral vasospasm, angio computer tomography, Fisher scale, Hunt & Hess scale, WFNS scale, sodium fluorescein, drotaverine

INTRODUCTION

Non-traumatic subarachnoid hemorrhage of aneurysm etiology is an important problem in the treatment and prognosis of patients with such a pathology.

The most important risk factors involved in the occurrence of non-rheumatic SAH and capable of influencing the prognosis are: age, neurological condition at admission, hypertension, smoking, alcohol consumption, atherosclerosis and contraceptive medication.

The imaging diagnosis of non-traumatic SAH of aneurysm etiology is relatively simple, requiring a cerebral tomography computer examination and, of course, a cerebral angiographic examination in order to observe aneurysmal dilatation.

The treatment of non-traumatic SAH of aneurysm etiology is a very complex one because this treatment targets both the cure of aneurysm (surgical or through embolization) as well as the treatment of subarachnoid hemorrhage and especially complications that may appear secondary to it.

The purpose of this thesis is to evaluate the complications arising from non-traumatic subarachnoid hemorrhage of aneurysm etiology and to establish prognostic factors depending on these complications, respectively the therapeutic behavior in this pathology and the optimal treatment for the prevention and cure of secondary complications of SAH.

PERSONAL CONTRIBUTION

Study 1 - Complications of non-traumatic subarhenoid hemorrhage in studied patients

Working hypothesis. The present study attempts to determine the type of complications that occurred secondary to SAH aneurysms and the number of patients who experienced various neurological or systemic complications.

Patients and method. This thesis is a prospective study performed at the Neurosurgery Clinic of Cluj-Napoca between October 2013 and January 2016. In this study were enrolled 100 patients with non-traumatic SAH of aneurysm etiology. For all these patients have been studied the frequency of complications and the correlation between the number of their occurrences and the neurological status at admission and the imaging aspect.

Results. From October 2013 to January 2016, 100 patients with 122 cerebral aneurysms were operated, each patient presenting non-traumatic subarachnoid hemorrhage at his or her admission. Several variables that may influence the onset of the complications have been tested, the most significant being found to be:

- the association between Hunt & Hess Scale and SAH secondary complications and it was obtained $p = <0.001$ (the exact Fisher test)
- the association between the Fisher Scale and the Complications and it was obtained $p = <0.001$ (Chi square test)

- the association between the imagistic vasospasm and the intraventricular hemorrhage and a $p = <0.001$ (Chi square test) was obtained.

The imaging complications, secondary to preoperative and postoperative SAH, were: ischemia, hydrocephalus and postoperative hemorrhage. Of the total patients under study, 31 presented ischemia, 11 hydrocephalus and 4 postoperative hemorrhages.

Conclusions. In our study, 34 patients out of 100 experienced complications. The complications were both neurological and systemic. At present, the most feared complication is the cerebral vasospasm. In our study, 49 patients had imagistic vasospasm and 20 of them developed motor deficiency.

Study 2 – The prognosis of patients in the study group

Working hypothesis. This study presents an evaluation of prognostic data in patients with non-traumatic SAH of aneurysm etiology based on their neurological status at admission, their paraclinical examinations and angio-CT studies respectively.

Patients and Method. For this prospective study, were studied 100 patients admitted and operated at the Neurosurgery Clinic in Cluj-Napoca between October 2013 and January 2016. For the 100 patients, the prognosis was analyzed from a statistic point of view, taking into account the neurological status at admission, the values of certain biological constants, the imaging aspect of SAH and the perioperative complications. In order to assess the clinical status of the patient at discharge, two scales were used: the Karnofsky Scale and the GOS (Glasgow outcome scale).

Results. The patients less than 40 years of age had the best KPS and GOS, especially as against those over 60 years of age. The average GOS in patients less than 40 years of age was 4.2 while patients older than 60 years had an average GOS of 2.94. As well, those over 60 years of age presented a higher mortality rate than those less than 40 years of age. There were no cases of death in the H & H 1 and 2 patients groups, whereas 8 cases of death from 12 patients were recorded in H & H 5 patients group. The KPS average in patients with H & H 1 was 88.18, while H & H 5 patients had a KPS of 15.83. The Fisher 2 patients had an average GOS of 4.46 and KPS of 86.67, while the Fisher 4 patients had a GOS of 2.58 and a KPS of 42.

Conclusions. Our study demonstrates that age is an important prognostic factor in non-traumatic subarachnoid hemorrhage of aneurysm etiology.

Hydroelectrolytic disorders have a negative influence on the prognosis and the neurological status of the patients.

Another important element in determining the prognosis is the amount of subarachnoid hemorrhage highlighted on cerebral CT.

The occurrence of hemorrhagic stroke is associated with an unfavorable progression, and the death rate in these patients was higher than in case of those who did not have had a hemorrhagic stroke.

Study 3 - Use of drotaverine in the prevention and treatment of cerebral vasospasm

Working hypothesis. This study represents a complex analysis of the administration of drotaverine not only for the treatment but also for the prevention of vasospasm in aneurysmal surgery.

Material and Method. In order to perform the study, 20 HsdOla: WI mice were used. The animals were randomly divided into two groups of ten individuals per group.

Group A: drotaverine group (n = 10) - this group was used to evaluate the efficacy of drotaverine in preventing the experimental vasospasm.

Group B: control group (n = 10) - in this group, drotaverine was not used after the experimental vasospasm was obtained. Instead of drotaverine, physiological saline was applied.

The mice were under study for another seven days to detect potential complications following the induced arterial vasospasm.

Results. The average value of the vascular diameter before drotaverine irrigation was 37.66 and, after the drug administration, the average value became 56.97. Statistical analysis revealed a significant difference between the two average values ($p < 0.05$). The incidence of the vasospasm was evaluated by comparing the average diameters measured before and after the clip removal.

The analysis of vessel diameter after drotaverine and physiological saline irrigation compared to post clip removal values showed a significant difference for Group A. No statistically significant difference was observed for the control group (Group B).

Conclusions. Drotaverine can be used for the treatment of the cerebral vasospasm. This study also demonstrates the utility of local drotaverine administration after the occurrence of the vasospasm as it causes vasodilatation in the vessel where it is applied.

Vasodilation secondary to drotaverine irrigation is beneficial as it improves local perfusion, and thus prevents ischemia.

Study 4 – The importance of using intraoperative videoangiography in brain aneurysms

Working hypothesis. During this pilot study, 10 patients who were hospitalized and operated for broken brain aneurysms at the Neurosurgery Clinic Cluj-Napoca were studied. During surgery, after clipping the cerebral aneurysm, a fluorescein sodium intravenously injected video angiography was performed. From our experience, after the sodium fluorescein intravenous is injected, it takes a few minutes until clear images of the vessels impregnated with the contrast substance are obtained.

Material and Method. Ten patients were included in this pilot study. All of them were treated surgically by clipping their aneurysms with Yasargil® clips using microsurgery techniques. After the aneurysmal sac was clipped, an intravenous injection with fluorescein sodium was performed. In order to observe the fluorescein sodium from the cerebral arteries, was used the OPMI Pentero 900 microscope with a special filter - YELLOW 560.

Results. The maximum fluorescence time of the vessels was approximately 3 minutes. There have been no complications due to injection of fluorescein sodium. Very good quality images of the vessels from the region of interest were obtained by using fluorescein sodium. In our study one female patient died, but the neurological status at admission was precarious, with a GCS of 7 points due to a severe SAH. The other 9 patients from the study did not show neurological deficits at discharge, and their recovery was very good. All post-operative angio-CT examinations did not reveal aneurysmal remnants or incomplete occlusions.

Conclusions. Intraoperative angiography with sodium fluorescein is a useful tool that can demonstrate the quality of aneurysmal clipping and of the cerebral flow in the arteries of interest. This method presents minimal risks and could be implemented as a routine method in vascular surgery.

The big advantage of fluorescein videoangiography is that it can be performed without interrupting the surgical procedure.

GENERAL CONCLUSIONS

Secondary complications of non-traumatic SAH of aneurysm etiology remain difficult to prevent and treat. The most severe complication is the cerebral vasospasm.

The most important prognostic factors are the age of the patient, his or hers neurologic status at admission, and the amount of SAH on the CT scan.

The drotaverine, through its vasodilator mechanism, is a real adjunct in the prevention and the treatment of the cerebral vasospasm.

The fluorescein sodium intraoperative angiography is an effective and low-risk method that can provide numerous useful, real-time information, including: highlighting the cerebral flow in the arteries of interest, highlighting the correct clipping of the neck aneurysm and observing the permeability of the distal cerebral vessels from the aneurysmal dilatation.

ORIGINALITY AND INNOVATIVE CONTRIBUTIONS OF THE THESIS

The present thesis is a unique research in our country that addresses a pathology of global interest. With all the improvements brought about by various types of treatments, aneurysmal SAH is still a pathology which is difficult to treat and to manage, and in some cases the prognosis is reserved.

In the present study, the neurological and systemic complications that appeared secondary to aneurysmal SAHs were evaluated and recorded in a prospective study of 100 patients and the most important prognostic factors were determined and analyzed. In the third study, the efficacy of drotaverine in experimental vasospasm was evaluated using animal models, and the positive results obtained make possible the intraoperatively use of drotaverine through buffering and irrigation in all cases of broken cerebral aneurysm that are operated on. In the fourth study, the utility of fluorescein sodium videoangiography in aneurysm pathology was demonstrated in highlighting the occurrence of cerebral vasospasm and especially in what the permeability of the brain vessels distal to the aneurysmal clip are concerned.