



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA



Tesi di Dottorato di Ricerca

Corso di Dottorato di Ricerca : TECNOLOGIE
INNOVATIVE NELLE MALATTIE DELLO SCHELETRO,
DELLA CUTE E DEL DISTRETTO ORO-CRANIO-FACCIALE

Titolo della Tesi: Validazione esterna di una scala
di *grading* delle malformazioni artero-venose
rotte (RAGS) in una coorte multicentrica di
adulti

DIPARTIMENTO DI SCIENZE
ODONTOSTOMATOLOGICHE E MAXILLO-FACCIALE
Coordinatore: Diego RIBUFFO
Curriculum: NEUROSCIENZE E CHIRURGIA MAXILLO FACCIALE

Candidato:
Dott. Placido Bruzzaniti

Matricola 1680110

Relatore:
Chiar.mo Prof. Antonio Santoro

Anno accademico 2021/2022

INDICE

ABSTRACT.....	6
PAROLE CHIAVE: MALFORMAZIONI ARTERO-VENOSE CEREBRALI; MALFORMAZIONI VASCOLARI; MAV ROTTA; EMORRAGIA INTRACEREBRALE; PROGNOSI.....	7
CAPITOLO 1. BACKGROUND	8
1.1 EPIDEMIOLOGIA E PRESENTAZIONE CLINICA	10
1.2 PATOFISIOLOGIA.....	12
1.3 TRATTAMENTO	13
1.3.1 MICROCHIRURGIA.	13
1.3.2 ENDOVASCOLARE.	16
1.3.3 RADIOCHIRURGIA.	18
1.3.4 EVIDENZE DAGLI STUDI CLINICI.....	19
1.4 CLASSIFICAZIONE	21

CAPITOLO 2. VALIDAZIONE ESTERNA DI UNA SCALA DI	
<i>GRADING</i> DELLE MALFORMAZIONI ARTEROVENOSE ROTTE	
(RAGS) IN UNA COORTE MULTICENTRICA DI ADULTI.	24
2.1 INTRODUZIONE.....	24
2.2 MATERIALI E METODI.....	27
2.2.1 COORTE DI STUDIO.....	27
2.2.2 CRITERI DI INCLUSINE ED ESCLUSIONE	27
2.2.3 ESTRAZIONE DEI DATI	28
2.2.4 ANALISI STATISTICA	29
2.3 RISULTATI	30
2.3.1 STUDIO DI COORTE.....	30
2.3.2 VALUTAZIONE DI RAGS	34
2.4 DISCUSSIONE.....	37
2.5 LIMITI DELLO STUDIO.....	40
2.6 CONCLUSIONI	40
2.6 FONDI.....	41
2.7 CONFLITTO DI INTERESSI	41

2.8 APPROVAZIONE DEL COMITATO ETICO	41
AUTORI	42
RINGRAZIAMENTI.....	48

ABSTRACT

Introduzione.

La scala di valutazione del *gradind* delle MAV rotte (RAGS) è stata recentemente validata nella popolazione pediatrica. Il nostro studio è finalizzato a valutarne la sua efficacia in una coorte multicentrica di adulti comparandola con altre scale comunemente utilizzate.

Materiali e metodi.

Abbiamo effettuato un'analisi retrospettiva sui pazienti ricoverati per MAV rotte in 5 dipartimenti di neurochirurgia dal 2012 al 2019. Nei pazienti inclusi è stata effettuata un'analisi di regressione standard e dell'area sottesa alla curva AUROC delle seguenti scale: emorragia intracerebrale (ICH), ICH associata a MAV (AVICH), Spetzler-Martin (SM), SM Supplementare (Supp-SM), Hunt e Hess (HH), Glasgow Coma Scale (GCS), World Federation of Neurological Surgeons (WFNS) e RAGS al fine di valutare il valore predittivo nella variazioni cliniche stimate con la scala di Rankin modificata (mRS) categoriale e dicotomizzata in tre periodi di follow-up: entro i 6 mesi, da 6 mesi a 1 anno e oltre 1 anno.

Risultati.

Sono stati inclusi 61 pazienti con un'età media di 43,6 anni. Nella nostra analisi RAGS è risultata superiore alle altre scale prese in esame in tutti e tre i periodi follow-up. RAGS ha presentato un AUROC rispettivo nei tre periodi di follow-up di 0,78 (entro 6 mesi), 0,74 (tra 6 e 12 mesi) e 0,71(oltre 12 mesi) quando è stata applicata la mRS categoriale ed ha presentato un AUROC rispettivo di 0,79, 0,76 e 0,73 quando è stata applicata la mRS dicotomizzata.

Conclusioni.

RAGS costituisce una scala affidabile che predice i risultati clinici nelle MAV rotte negli adulti. Inoltre, RAGS ha dimostrato di mantenere il suo valore predittivo anche se applicata a dipartimenti di neurochirurgia con preferenze di trattamento diverse.

CONTEGGIO PAROLE: 7152

PAROLE CHIAVE: MALFORMAZIONI ARTERO-VENOSE CEREBRALI; MALFORMAZIONI VASCOLARI; MAV ROTTA; EMORRAGIA INTRACEREBRALE; PROGNOSI.

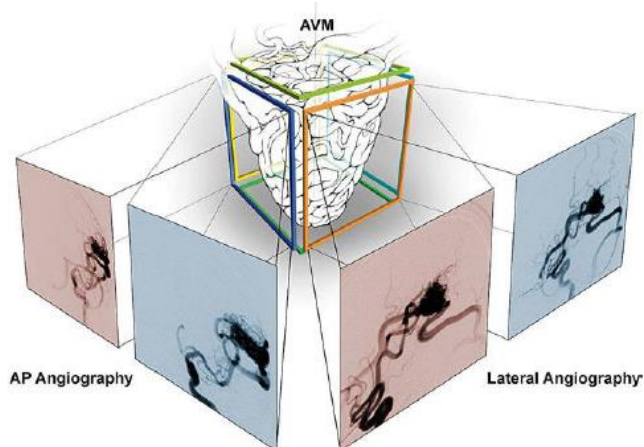
CAPITOLO 1. BACKGROUND

Le malformazioni arterovenose (MAV) si presentano in molte forme: sfere, ellissi, cilindri e, classicamente coni. Il cono ha la sua base sulla superficie corticale e si assottiglia fino a raggiungere la punta dell'ependima.

Sebbene le MAV non siano mai a forma di cubo, è utile pensarle come una scatola a sei lati: uno superiore (o lato superficiale), quattro lati e un lato inferiore (o profondo). Questa concettualizzazione ortogonale permette di assegnare alla MAV lati definibili che sono mediale e laterale, anteriore e posteriore, superiore e inferiore. Questi lati distinti possono quindi essere caratterizzati da relazioni con strutture durali, con i punti di riferimento corticali, con i feeders arteriosi, le vene di scarico, le scissure e l'anatomia cranica. Quando si prepara un intervento chirurgico, valutiamo sequenza per sequenza dell'Angio-TC, Angio-RM e dell'Angiografia per familiarizzare con la struttura della MAV e valutare i possibili approcci chirurgici. L'angiografia permette di valutare le relazioni tra la componente arteriosa e quella venosa ed evidenziare le biforcazioni o tortuosità che risultano nascoste in un solco o parzoni trombizzate che possono fungere da punti di repere durante l'intervento. L'angio-RM permette di individuare le aree eloquenti ed il coagulo dell'ematoma associato che può rappresentare la via di accesso preferenziale. La

visualizzazione della MAV come una scatola permette al neurochirurgo di organizzarne l'anatomia e i suoi rapporti anatomici con le strutture adiacenti. Un lato può essere "caldo" o "freddo" a seconda dei feeders arteriosi; un lato può essere eloquente o non eloquente a seconda della sua vicinanza a strutture neurologiche particolarmente importanti; una parte può essere piaiale, parenchimale o endimale, a seconda della sua profondità nel cervello; e un lato può essere rotto o non rotto a seconda della presenza o meno di un ematoma. Il concetto di scatola permette di fare il planning della dissezione microchirurgica. I lati caldi vengono approcciati precocemente per deafferentare la MAV mentre i lati eloquenti vengono approcciati tardivamente e solo quando il nidus è escluso. Anche i lati rotti vengono approcciati precocemente poiché l'evacuazione dell'ematoma permette di accedere al nidus e detendere il parenchima cerebrale. L'organizzazione a scatola permette di localizzare l'origine dei feeders arteriosi. Ad esempio, le MAV parietali paramediane ricevono nel lato anteriore *feeders* dall'arteria cerebrale anteriore (ACA), nel lato laterale dall'arteria cerebrale media (ACM), sul lato inferiore dall'arteria cerebrale posteriore (ACP). Allo stesso modo, il modello a scatola permette di localizzare le vene drenanti, i tratti profondi ed i ventricoli, e la dissezione anatomica progredisce dall'alto dei quattro lati della scatola verso il basso¹.

Figura 1¹. Dissezione subaracnoidea con i reperti angiografici riportati sui lati delle MAV schematizzata a forma di cubo.



1.1 EPIDEMIOLOGIA E PRESENTAZIONE CLINICA

I tassi di incidenza riportati in letteratura di nuova diagnosi delle MAV sono variabili in base alla popolazione di studio da 0,89 a 1,34 casi per 100.000 persone per anno². La prevalenza di MAV è stata raramente stimata; uno studio retrospettivo in Scozia ha riportato una prevalenza di 18 casi su 100.000 persone (cioè <0,02%)³. In uno studio Finlandese su 623 MAV di cui 155 non trattate, il tasso di mortalità annuale complessivo nel gruppo di pazienti non trattato è stato del 3,4% durante un periodo di follow-up mediano di 18,9 anni con 1,6 % di mortalità legata alla MAV. Il

tasso di sopravvivenza relativa (RSR) (vale a dire, la sopravvivenza dei pazienti con MAV confrontata con la sopravvivenza dell'intera popolazione della Finlandia, abbinati per età, sesso e storia era) nei pazienti con MAV non trattata a 30 anni dopo la diagnosi è di 0,49 (cioè 51% di mortalità in più rispetto al generale popolazione). Al contrario, nei pazienti con MAV completamente escluse RSR complessivo è ridotto a solo 0,87. I pazienti con MAV non trattati presentano una prognosi sfavorevole a lungo termine².

L'ictus emorragico rimane ancora la manifestazione più comune a cui segue la diagnosi di MAV dal 45 % al 72 % dei casi (mediana 52%)⁴⁻⁶. I tassi di mortalità riportati e rischio di disabilità permanente causata dall'emorragia varia ampiamente, ma di solito sono nell'intervallo di rispettivamente dal 5% al 25% e dal 10% al 40%^{7,8}. Fattori di rischio indipendenti per la presentazione emorragica secondo diverse analisi multivariate includono: piccole dimensioni^{9,10}, drenaggio venoso profondo¹¹, localizzazione profonda, localizzazione in zone di confine ed infatentoriale, associazione con aneurismi, ipertensione, piccolo numero di vene di drenaggio, ectasie venose e feeders arteriosi ad alta pressione. Il secondo sintomo di presentazione per frequenza è la crisi epilettica con frequenza tra il 18-35 %¹². Sintomi di presentazione meno comuni sono

mal di testa cronico (non correlato al sanguinamento) nel 6% al 14% dei pazienti e deficit neurologico focale (temporaneo, fisso o progressivo) per effetto massa o disturbi emodinamici nel 3% al 10% di pazienti. La percentuale di pazienti con incidentalmente ha rilevato una MAV sono aumentati da meno del 2% in primi studi al 10% nelle serie contemporanee.

1.2 PATOFISIOLOGIA

La patogenesi delle malformazioni artero-venose cerebrali rimane poco chiara. Sono stati a lungo considerate congenite, nonostante la mancanza di prove a sostegno. Le possibili cause potrebbero essere mutazioni genetiche o mutazioni durante l'embriogenesi nella fase in cui sono le arterie e le vene sono a diretto contatto prima della formazione dei capillari. Se questo fenomeno persiste dopo la nascita, invece di maturare una normale architettura vascolare, si formano malformazioni artero-venose. Potrebbero anche svilupparsi come risultato di anomalie genetiche che producono errori di trasduzione del segnale e difetti strutturali. Un'altra possibile causa è quella acquisita dopo un trauma, come accade nelle fistole artero-venose durali (FAVD)¹³.

1.3 TRATTAMENTO

I pazienti con malformazioni artero-venose cerebrali possono essere gestiti con un follow-up non interventistico (trattamento conservativo) o un trattamento invasivo. Attualmente, non sono disponibili farmaci per il trattamento delle malformazioni artero-venose o per prevenire l'emorragia, ma l'associazione con le crisi epilettiche possono essere gestite con farmaci anticonvulsivanti ed il mal di testa ricorrenti può essere trattato con terapia sintomatica.

1.3.1 MICROCHIRURGIA.

Dal punto di vista microchirurgico, la malformazione artero-venosa può essere completamente trattati metodicamente in otto fasi: esposizione, dissezione subaracnoidea, esposizione dello scarico venoso, esposizione dei *feeders* arteriosi, dissezione piaie, dissezione parenchimale, dissezione endimale o profonda e infine resezione. Le craniotomie per esporre le MAV devono essere ampie per esporre al meglio la vena di scarico ed i *feeders* arteriosi oltre al nidus e detendere il più possibile il parenchima circostante. Serve spazio per effettuare la dissezione degli spazi subaracnoidei (le trabecule delle comunicazioni delle cisterne aracnoidee) e la dissezione subaracnoidea permette di riportare l'architettura

angiografica nel campo operatorio repertando la vena di scarico e le arterie che alimentano la malformazione. La vena di drenaggio deve essere preservata fino alla fine dell'asportazione. Benchè convenga posizionare gli scarichi venosi al centro del campo operatorio, l'eventuale ostruzione al deflusso fa aumentare la pressione nella MAV portando a sanguinamenti. Non vi sono strategie predefinite per gestire l'emorragia intraoperatoria per la rottura della MAV come per l'aneurisma. Il tamponamento o il mantenimento della pressione sono inefficaci nella gestione del sanguinamento perché ci sono sanguinamenti in diverso siti, l'aspirazione potrebbe non liberare il campo e le arterie afferenti sono troppo numerosi per essere controllati rapidamente o completamente. La conservazione della vena efferente è, quindi, della massima importanza durante l'intervento chirurgico. Inoltre, le vene guidano la dissezione fino al nidus. Infatti, un terzo delle malformazioni sono al di sotto della superficie corticale e due terzi hanno un drenaggio venoso superficiale, il che significa che molti hanno solo una vena arterializzata in superficie. Le vene di scarico mostrano anche visivamente l'andamento della resezione poiché il loro colore cambia dal rosso al viola al blu come procede la dissezione. Un altro principio importante è che le arterie vengano chiuse il più vicino possibile al punto in cui entrano nella malformazione artero-venosa. Chiudere i *feeders* arteriosi più prossimalmente può sacrificare rami

normali e potrebbe portare a infarti nel tessuto cerebrale adiacente. Tuttavia, l'occlusione distale può provocare sanguinamento dal nidus o preservare i feeders arteriosi prossimali. Diversi tipi di arterie afferenti si possono trovare prossimalmente alle malformazioni artero-venose: arteria di alimentazione terminale o diretta; arteria di transito o indiretta; arteria perforante; arteria coroidale; e arteria passante che non rifornisce la malformazione artero-venosa. Ogni malformazione artero-venosa ha il suo insieme unico di *feeders* arteriosi che determinano la sua 'impronta digitale'; la chiusura completa di questi *feeders* arteriosi è fondamentale per il successo del trattamento. La dissezione della pia madre è diretta ad esporre i *feeders* arteriosi chiamati anche fronti arteriosi che entrano nel nidus. Durante questa fase dell'intervento chirurgico le aree eloquenti e la funzionalità del parenchima interessato deve essere conservata mantenendosi durante la dissezione a distanza ravvicinata dalla MAV. La dissezione parenchimale separa il cervello dalla MAV e comprende due terzi della circudissezione. Dopo l'esclusione di tutte le arterie afferenti si può procedere a chiudere lo scarico venoso. La maggior parte delle MAV sono compatte e risultano facilmente disseccabili dal parenchima circostante mentre in quelle diffuse il groviglio ha margini indistinti dal tessuto cerebrale e difficile da separare. In quest'ultimo caso sono difficili da disseccare e separare dal parenchima. Il neurochirurgo deve valutare la

distanza corretta della chiusura dei *feeders* in modo da bilanciare la conservazione dell'integrità del parenchima con l'esclusione della *feeders* ad una distanza adeguata da non far sanguinare il nidus. Infine, avviene la dissezione ependimale che è un termine confondente perché molte malformazioni artero-venosi non arrivano a un ventricolo, ma questo termine descrive la profonda dissezione che si effettua alla fine della chirurgia. Questa fase della dissezione è localizzata nel versante opposto al neurochirurgo ed è intrinsecamente difficile da visualizzare e da disseccare perché è fisicamente ostruito dalla malformazione nidus. Questo piano riceve afferenze da perforanti che possono essere difficili da coagulare. La malformazione artero-venosa può essere asportata quando tutti i lati della malformazione sono stati tutti circonferenzialmente deafferentati, non vi è più flusso arterioso e la vena di scarico diventa blu. L'*outcome* nei pazienti che vengono sottoposti a microchirurgia per resezione di una MAV con SM I-II è molto buono.

1.3.2 ENDOVASCOLARE.

È il trattamento di scelta e più efficace per i neonati e i bambini con fistole artero-venose con sintomi cardiaci maggiori o ischemia cerebrale progressiva, i quali richiedono un immediato intervento. Inoltre, è

altamente raccomandato il trattamento presso centri con esperienza specialistica attrezzati per gestire le complessità di cura. Nei bambini e nei giovani adulti, in genere viene eseguita la gestione endovascolare seguita dalla microchirurgia perché questi individui più frequentemente si presentano con un sanguinamento rispetto agli anziani e spesso richiedono la rimozione salvavita dell'ematoma. L'embolizzazione pre-operatoria mira ad escludere la fonte dell'emorragia, ad esempio un pseudoaneurisma, e/o ad eliminare arterie profonde che potrebbero non essere accessibili chirurgicamente fino alla fine della dissezione. Solo in un gruppo selezionato di adulti, l'embolizzazione può essere presa in considerazione come intervento curativo. Tuttavia, la cura delle malformazioni artero-venose cerebrali solo per via endovascolare è possibile in circa il 20% delle malformazioni, in particolare le MAV di piccole dimensioni, con un unico *feeders* arterioso e singolo scomparto. L'embolizzazione può avere finalità palliativa per eliminare le fistole più grandi in pazienti che si presentano con sintomi neurologici progressivi e crisi epilettiche e può comportare un miglioramento dei sintomi clinici e la stabilizzazione del paziente. Le tecniche e gli approcci utilizzati per l'embolizzazione le terapie sono molto variabili e comprendono diverse agenti e dispositivi, come il n-butilcianoacrilato (NBCA), agenti embolici liquidi (come Onyx, Covidien, USA) e *coils* e una varietà di approcci compresi transarteriosi, transvenosi o

combinazioni di esso. La via transarteriosa è la più frequente approccio usato e colla liquida è il classico embolico agente. Onyx è un nuovo agente liquido con proprietà molto particolari; ha tassi di cancellazione più elevati (40–80%) rispetto a alla colla tradizionale (20-40%). La percentuale di deficit neurologici definitivi e morte nei pazienti trattati con Onyx è del 8-15 % rispetto al 3-7% con colla. L'embolizzazione con entrambi i tipi di materiali embolici liquidi è sicuro nell'approccio arterioso diretto ad escludere i *feeders* arteriosi , purché la punta del catetere sia posizionata oltre l'arteria che rifornisce il tessuto cerebrale normale. Oltre a ciò bisogna evitare il potenziale reflusso di materiale embolico, che potrebbe ostruire tali arterie. Sono considerati pericolose le arterie di alimentazione indiretta o "di passaggio", perché il materiale embolico può migrare alle arterie distali che irrorano il parenchima sano.

1.3.3 RADIOCHIRURGIA.

La radiochirurgia stereotassica coinvolge l'erogazione precisa e guidata dall'immagine di una dose di radiazioni ad a obiettivo definito. L'obiettivo è coagulare il lume dei vasi coinvolti vaso e la malformazione artero-venosa. La radiochirurgia stereotassica è diventata sempre più un'opzione interessante per i pazienti con malformazioni artero-venose in quanto può produrre ottimi risultati con un rischio modesto. Vi sono due tipi di rischi

di questa procedura: il primo è che vi è un periodo di latenza tra il trattamento e l'embolizzazione dei vasi con rischio di emorragia anche a 4 anni; il secondo vi può essere un danno alle strutture nervose vicine. L'obliterazione completa varia dal 50 al 90 % a seconda del volume della MAV.

1.3.4 EVIDENZE DAGLI STUDI CLINICI.

Diversi studi hanno evidenziato che per le MAV di basso grado (Spetzler-Martin grado I e II) hanno un migliore *outcome* se trattate con microchirurgia rispetto al trattamento endovascolare e alla radiochirurgia¹⁴. In uno studio condotto per valutare l'esito del trattamento chirurgico presso l'Università della California, San Francisco, USA, sono stati selezionati 232 pazienti con un'età media di 38 anni, Grado Lawton-Young ≤III (69% dei pazienti) e pochi (<4%) malformazioni artero-venose in posizioni profonde.

L'embolizzazione è stata utilizzata come coadiuvante preoperatorio nel 43% dei pazienti e non ha provocato complicazioni. L'angiografia postoperatoria ha confermato che i pazienti selezionati hanno avuto un trattamento definitivo. 78% di tutti i pazienti e il 91% dei pazienti con malformazioni arterovenosi non rotte hanno avuto buoni risultati (mRS

punteggi 0–1). Questi risultati chirurgici sono coerenti con altri rapporti in letteratura. Ad esempio, in una revisione di 1.235 pazienti con malformazioni artero-venose di basso grado, i tassi chirurgici medi di morbilità e mortalità erano del 2,2% e dello 0,3%, rispettivamente, con un tasso di guarigione medio del 98,5% e a tasso di emorragia postoperatoria o ritardata dello 0,3%¹⁵. La gestione delle malformazioni artero-venose al di fuori degli Stati Uniti si discosta dall'approccio microchirurgico. In alcuni paesi europei, ad esempio, il trattamento microchirurgico è spesso limitato alla rottura delle malformazioni artero-venosa e con un atteggiamento di embolizzazione aggressiva, aggiungendo frequentemente la radiochirurgia quando quest'ultima è incompleto. Tuttavia, i tassi di guarigione con l'embolizzazione di Onyx sono ancora bassi e sono associati ad un aumento delle complicanze, come l'ischemia o infarti, in ben il 40% dei pazienti. In una revisione di 1.297 pazienti con malformazioni arterovenose per lo più di basso grado, la morbilità endovascolare media e i tassi di mortalità erano rispettivamente del 6,2% e dell'1,6% con un tasso di guarigione medio di solo il 29% e un postoperatorio o tasso di emorragia ritardata dell'8 %. Queste cifre mostrano che l'embolizzazione aggressiva è una procedura con più elevata rischi, tassi di guarigione più bassi e maggiori rischi di emorragia rispetto alla microchirurgia.

1.4 CLASSIFICAZIONE

I sistemi di classificazione sono un metodo importante per descrivere le malformazioni artero-venose. Nei loro sforzi per evitare complicanze chirurgiche e scarsi risultati neurologici con la resezione microchirurgica delle malformazioni artero-venose, i neurochirurghi hanno identificato fattori che determinano rischi del trattamento chirurgico e sviluppati criteri che da la possibilità di avere il supporto di algoritmi nel prendere complesse decisioni terapeutiche. Questi sistemi di classificazione sono diventati più che predittori di rischi chirurgici, sono brevi descrizioni della patologia stessa e parte della terminologia utilizzata nelle malformazioni artero-venose cerebrali. Uno dei sistemi di classificazione più utilizzato è quello di Spetzler-Martin perché è semplice, applicabile al letto del paziente e preciso (Tabella 1). Questo sistema usa la dimensione, l'eloquenza dell'area interessata (criticità funzionale del parenchima cerebrale circostante) e le caratteristiche del drenaggio venoso¹⁶.

Tabella 1¹⁶. Sistema di Grading delle MAV

Variables	Parameters	Points
<i>Spetzler–Martin grading (total score = 5)</i>		
Size	<3 cm	1
	3–6 cm	2
	>6 cm	3
Venous drainage	Superficial drainage in cortical veins and convexity sinuses	0
	Deep drainage in the vein of Galen	1
Eloquence	No	0
	Yes (located in sensorimotor cortex, language areas, visual cortex, hypothalamus, internal capsule, brain stem, cerebellar peduncle or deep cerebellar nuclei)	1
<i>Lawton–Young grading (total score = 5)</i>		
Age	<20 years	1
	20–40 years	2
	>40 years	3
Bleeding	Yes	0
	No	1
Compactness	Yes	0
	No	1

*Table reproduced from Kim, H. *et al.* Validation of the supplemented Spetzler–Martin grading system for brain arteriovenous malformations in a multicenter cohort of 1009 surgical patients. *Neurosurgery* **76**, 25–33 (2015), with permission from Wolters Kluwer Health.

Alcuni fattori importanti per l'indicazione neurochirurgica e il relativo *outcome* non sono inclusi nella classificazione di Spetzler-Martin come l'età, la presentazione emorragica e compattezza della malformazione.

Malformazioni artero-venose compatte hanno bordi distinti che si separano nettamente dal tessuto cerebrale adiacente, mentre le malformazioni diffuse sono mescolate con il parenchima cerebrale. La classificazione di Lawton-Young incorpora questi fattori. I punti in questa classificazione sono assegnati con i parametri ABC: età, sanguinamento e compattezza. Questa classificazione integra piuttosto che sostituire quella di Spetzler-Martin. La somma dello Spetzler-Martin e Lawton-Young o integrati Grado Spetzler-Martin, fornisce la massima accuratezza predittiva dando preziose informazioni per l'indicazione chirurgica.

Un'ulteriore classificazione è stata proposta individuando 7 tipi in base alla localizzazione della lesione (frontale, temporale, parieto-occipitale, ventricoli, nuclei della base, tronco encefalo e cervelletto).

CAPITOLO 2. VALIDAZIONE ESTERNA DI UNA SCALA DI GRADING DELLE MALFORMAZIONI ARTEROVENOSE ROTTE (RAGS) IN UNA COORTE MULTICENTRICA DI ADULTI.

2.1 INTRODUZIONE

La rottura di una MAV rappresenta il 2% delle cause di ictus emorragico ma fino al 50% dei pazienti con MAV si presentano con un'emorragia^{17,18}. In particolare nella popolazione giovane adulta la rottura di una MAV costituisce un'importante causa di ictus emorragico con significative ripercussioni sulla qualità di vita dei pazienti, con un 13% di mortalità ed un 40% di disabilità^{19,20}. Risulta sicuramente importante predire l'*outcome* dei pazienti all'inizio dell'ospedalizzazione. L'approccio terapeutico deve essere focalizzato sulla prevenzione del risanguinamento valutando il rischio legato alla procedura invasiva²¹. In tal senso una precisa valutazione della prognosi del paziente potrebbe aiutare nel processo decisionale per quanto riguarda la strategia di gestione ottimale. Di *routine*, l'esito del paziente è stato previsto utilizzando strumenti di valutazione dello stato clinico generale, inclusa la *Glasgow Coma Scale* (GCS)²², la scala di Hunt and Hess (HH)²³, la scala *World Federation of Neurological Surgeons* (WFNS)²⁴ o la scala di

Intracerebral hemorrhage (ICH)²⁵. Tuttavia, nessuna di queste scale è stata ideata per predire la prognosi nei pazienti con MAV cerebrali rotte. Nel 2016 Neidert et al. hanno proposto una scala per le MAV associate ad ICT (AVICH)²⁶. Sebbene gli autori abbiano realizzato un passo in avanti verso la stima della prognosi delle MAV rotte, la loro scala può essere applicata solo in caso di presenza di ICT (20% dei casi). Silva et al.²⁷ nel 2020 ha introdotto *Ruptured Arteriovenous Malformation Grading Scale* (RAGS), con lo scopo di predire la prognosi nelle MAV rotte (Tabella 2). Tale scala si è dimostrata accurata nella valutazione prognostica e di semplice applicazione e non dipende dal tipo di trattamento effettuato. Costituisce un'estensione della scala HH, con la valutazione aggiuntiva dell'età del paziente, la presenza di drenaggio venoso profondo e la localizzazione della MAV in area eloquente. Garcia et al.²⁸ ha recentemente provato la validità di questa scala in una coorte di pazienti pediatrici con uno studio in una singola istituzione. Manca invece ancora in letteratura la convalida di RAGS in una coorte di adulti. Pertanto, il nostro studio mira a determinare la validità di RAGS sul coorte multicentrica di pazienti adulti e confrontare la sua accuratezza predittiva con le scale precedentemente applicate.

Tabella 2. La scala di *grading* RAGS ²⁷.

Variable	Value	Number of points
HH score	1-5	1-5
Age	<35	0
	35-70	1
	>70	2
Deep venous drainage	No	0
	Yes	1
Eloquent	No	0
	Yes	1
		Range 1-9

Legend: HH, Hunt and Hess; RAGS, Ruptured Arteriovenous Malformation Grading

2.2 MATERIALI E METODI

2.2.1 COORTE DI STUDIO

È stata effettuata un'analisi retrospettiva delle cartelle cliniche di pazienti adulti, che si sono presentati con MAV rotta tra il 2012 e il 2019. Hanno partecipato a questa indagine i dipartimenti di neurochirurgia delle seguenti università : (1) Università di Medicina della Slesia a Katowice; (2) Centro medico Copernico a Danzica; (3) Università medica della Pomerania a Stettino; (4) Università di Medicina di Bialystok; (5) Sapienza Università di Roma. La rottura di una MAV è stata definita come un esordio acuto di cefalea, convulsioni o deficit neurologico, accompagnato da un'emorragia acuta intracranica evidenziata agli studi TC/MRI.

2.2.2 CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE

Sono stati inclusi nella presente indagine solo adulti (di età >18 anni al momento del ricovero) che hanno presentato il primo episodio di rottura di MAV e di cui si disponeva di una serie completa di dati clinici e radiologici. Sono stati inclusi i pazienti che hanno completato almeno 13 mesi di follow-up dopo la presentazione iniziale.

Sono invece stati esclusi i pazienti con una storia di precedente rottura di MAV o suo trattamento, mancanza di dati clinici o radiologici e follow-up incompleto.

2.2.3 ESTRAZIONE DEI DATI

Le cartelle cliniche di tutti gli individui inclusi sono state esaminate a fondo per estrarre in modo completo l'anamnesi, dettagliata presentazione clinica iniziale e deficit neurologici. Il grado di la disabilità al momento del ricovero è stata determinata utilizzando la scala Rankin modificata (mRS). RM cerebrale o la TC sono state analizzate dai neurochirurghi per determinare la posizione della MAV, la dimensione del nidus, il pattern di drenaggio venoso, il rifornimento dell'arteria perforante profonda, la presenza di un'arteria di alimentazione associata aneurisma, la presenza e il volume di emorragia intraparenchimale (IPH), segni di emorragia intraventricolare (IVH) e la presenza di emorragia subaracnoidea (SAH). Per ogni paziente, la decisione sull'approccio terapeutico preferito è stata presa dal *team* multidisciplinare composto da neurochirurgo, neuroradiologo e radioterapista, quando necessario. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a ulteriore *follow-up* clinico dopo la dimissione con tre periodi di *follow-up*: entro 6 mesi, da 6 mesi a 1 anno, e

oltre 1 anno, con una precisa valutazione del grado di disabilità mediante mRS. Poiché i pazienti si sono presentati in punti di *follow-up* non standardizzati, il *follow-up* è stato suddiviso nei tre intervalli di tempo sopra-indicati. Sulla base della documentazione medica dettagliata, ogni individuo è stato valutato utilizzando la scala di HH, GCS, ICH, WFNS, AVICH, scala Spetzler-Martin (SM)¹⁶, Scala SM supplementare (Supp-SM)²⁹ e RAG all'ammissione.

2.2.4 ANALISI STATISTICA

Per determinare l'accuratezza di ciascuna scala (AVICH, ICH, SM, Supp-SM, HH, GCS, WFNS e RAGS) nel predire i risultati clinici dopo la rottura di una MAV, i valori di ciascuna delle suddette scale calcolate al ricovero sono state correlate all'incremento della mRS punteggio a tre periodi di follow-up: entro i 6 mesi, da 6 mesi a 1 anno e oltre 1 anno, in riferimento al punteggio mRS del paziente prima della rottura. Regressione logistica standard e sono stati eseguiti i calcoli dell'area sotto la curva di funzionamento del ricevitore (AUROC). Abbiamo utilizzato la variabile categorizzata di mRS (0-6) ed il cambiamento dicotomizzato di mRS (diviso in favorevole (mRS 0- 2) e sfavorevole (mRS 3-6)) al fine di determinare l'accuratezza di ciascuna scala per predire gli esiti clinici.

L'AUROC di 0,5 indica l'incapacità della scala di differenziare i risultati, mentre il valore di 1,0 rifletteva una perfetta discriminazione.

2.3 RISULTATI

2.3.1 STUDIO DI COORTE

Sono stati inclusi nello studio un totale di 61 pazienti che hanno presentato la rottura di MAV. Di questi 38 pazienti di sesso femminile (62,3%) e 23 di sesso maschile (37,7%), con un'età media di 43,6 anni (DS; 16,9 anni). Le caratteristiche dettagliate dei pazienti sono presentate nella Tabella 3.

La dimensione media di MAV era di 2,3 cm, con la maggior parte delle lesioni classificate come SM II grado (39,3%), seguito da SM III (29,5%), SM I (23%), SM IV (4,9%) e SM V (3,3%). Tutti i pazienti nella nostra coorte sono stati sottoposti ad un trattamento interventistico. La resezione microchirurgica come trattamento singolo in modalità iniziale è stato effettuato in 15 pazienti (24,6%), 28 pazienti sono stati sottoposti alla

sola embolizzazione (45,9%), mentre 18 soggetti sono stati sottoposti a trattamento combinao (almeno 2 metodiche di trattamento) (29,5%), vedi Tabella 3.

Tabella 3. Caratteristiche dei pazienti.

Feature	Value
Number of patients	61
Age (mean, SD)	43.6 (16.9)
Sex - female, n (%)	38 (62.3)
HH score, n (%)	
1	22 (36.1)
2	21 (34.4)
3	13 (21.3)
4	2 (3.3)
5	3 (4.9)
SM grade, n (%)	
1	14 (23)
2	24 (39.3)

3	18 (29.5)
4	3 (4.9)
5	2 (3.3)
Mean nidus size in cm (SD)	2.3 (1.6)
Left side, n (%)	26 (42.6)
Right side, n (%)	34 (55.7)
Midline, n (%)	1 (1.6)
Supratentorial, n (%)	55 (90.2)
Infratentorial, n (%)	6 (9.8)
Eloquent area, n (%)	29 (47.5)
Deep venous drainage, n (%)	22 (36.1)
Diffuse nidus, n (%)	19 (31.2)
Feeding artery aneurysm, n (%)	6 (9.8)
Concurrent aneurysm, n (%)	10 (16.4)
IPH, n (%)	49 (80.3)
IVH, n (%)	15 (24.6)
Deep perforating artery supply, n (%)	17 (27.9)

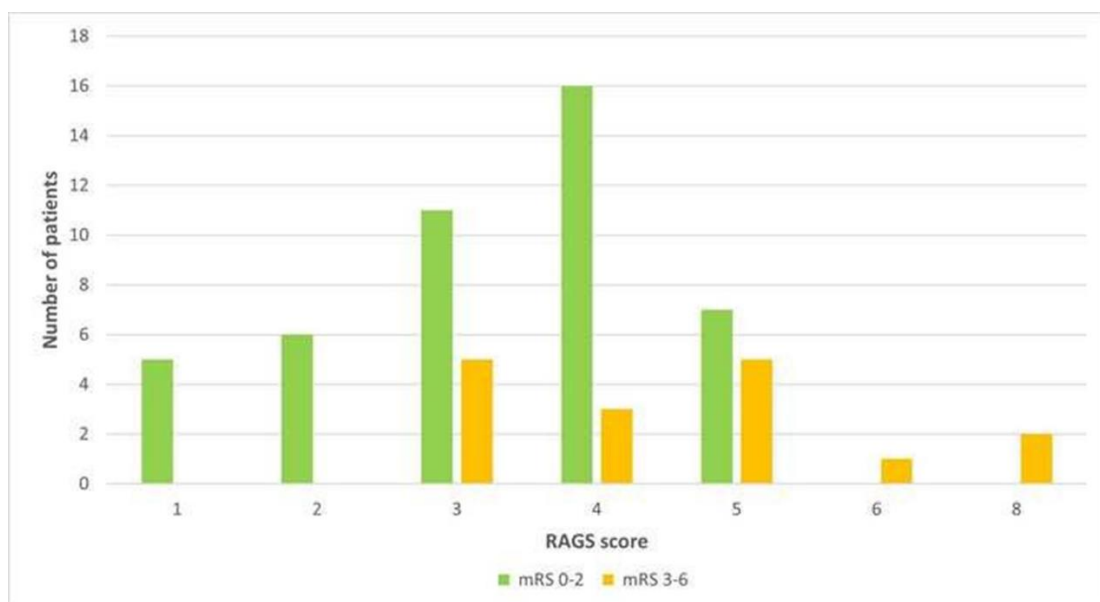
Mean time from presentation to the bAVM therapy in days (SD)	11.7 (23.9)
Surgery, n (%)	15 (24.6)
Embolization only, n (%)	28 (45.9)
Multimodal treatment, n (%)	18 (29.5)
Rebleeding, n (%)	3 (4.9)
Mean follow-up in years (SD)	3.73 (23.1)
Final mRS, n (%)	
0	10 (16.4)
1	29 (47.5)
2	17 (27.9)
3	2 (3.3)
4	0
5	1 (1.6)
6	2 (3.3)

Legenda: HH, Hunt and Hess; SM, Spetzler-Martin; IPH, intraparenchymal hemorrhage; IVH, intraventricular hemorrhage; mRS, modified Rankin Scale; SD, standard deviation; bAVM, brain arteriovenous malformation.

2.3.2 VALUTAZIONE DI RAGS

Dei pazienti esaminate, 5 presentano un punteggio RAGS di 1 (8,2%), 6 pazienti con un punteggio RAGS di 2 (9,8%), 16 pazienti un punteggio RAGS di 3 (26,2%), 19 pazienti un punteggio RAGS di 4 (31,2%), 12 pazienti un punteggio RAGS di 5 (19,7%), 1 paziente un punteggio RAGS di 6 (1,6%) e 2 pazienti un punteggio RAGS di 8 (3,3%). Non abbiamo individuato nessun paziente con punteggi RAGS di 7 e 9 (Figura 2).

Figura 2. La distribuzione del punteggio della scala di grading della malformazione arterovenosa (RAGS) rotta all'interno della coorte di studio, con la distinzione in esiti finali favorevoli (scala di Rankin modificata 0-2) e esiti finali sfavorevoli (scala di Rankin modificata 3-6).



Attraverso l'analisi AUROC è possibile evidenziare che RAGS supera le altre scale di valutazione (AVICH, ICH, SM, Supp-SM, HH, GCS, WFNS) sia per mRS categoriale che dicotomizzato durante l'intero periodo di follow-up (Tabella 4). La scala di RAGS con valori categoriali ha mostrato un AUROC di 0,78, 0,74 e 0,71 rispettivamente ai primi 6 mesi, tra 6 e 12 mesi e dopo 12 mesi di follow-up mentre per valori di mRS dicotomizzati AUROC è di 0,79, 0,76 e 0,73.

Tabella 4. Riepilogo dei valori AUROC per ciascun sistema di classificazione per predire l'esito clinico in tre distinti periodi di follow-up.

	Categorical mRS (0-6)			Dichotomized mRS (0-2 vs 3-6)		
	First 6 months	6-12 months	Last follow-up (>12 months)	First 6 months	6-12 months	Last follow-up (>12 months)
RAGS	0,78	0,74	0,71	0,79	0,76	0,73
AVICH	0,64	0,61	0,61	0,65	0,63	0,64
ICH	0,67	0,55	0,53	0,68	0,57	0,56
SM	0,54	0,60	0,48	0,55	0,62	0,51
Supp-SM	0,54	0,59	0,60	0,55	0,61	0,63
HH	0,71	0,68	0,67	0,72	0,70	0,70
GCS	0,71	0,70	0,69	0,72	0,72	0,72
WFNS	0,64	0,68	0,64	0,65	0,70	0,67

Legenda: AUROC, area under the receiver operating characteristic; mRS, modified Rankin Scale; RAGS, ruptured arteriovenous malformation grading scale; AVICH, AVM-associated ICH; ICH, Intracerebral hemorrhage; SM, Spetzler-Martin; Supp-SM, Supplementary Spetzler-Martin; HH, Hunt and Hess; GCS, Glasgow Coma Scale; WFNS, World Federation of Neurological Surgeons.

2.4 DISCUSSIONE

Dalla pubblicazione della scala RAGS nel 2020²⁷, questa è stata validata da Garcia et al.²⁸ in una coorte pediatrica, che corrisponde nell'articolo di Silva et al.²⁷ alla coorte sotto i 35 anni di età. La novità del nostro studio è quella di validare questa scala in una coorte di pazienti adulti (sopra i 18 anni di età), colmando in tal modo la lacuna precedentemente esistente in letteratura ove non risulta ancora presente una validazione di RAGS su una coorte di adulti. Nella nostra indagine abbiamo dimostrato che RAGS è più efficace delle scale precedentemente applicate, ed in particolar modo ha mostrato il più alto valore entro i primi 6 mesi di *follow-up* (AUROC di 0,79 per il punteggio mRS dicotomizzato e 0,78 per categoriale). Inoltre, la nostra analisi ha rivelato che i valori AUROC sono più alti per il punteggio mRS dicotomizzato rispetto a quello categoriale in tutti gli *endpoint* del *follow-up* considerati. Risultati simili sono stati riportati nello studio di Silva et al.²⁷, sebbene gli autori hanno evidenziato l'importanza del punteggio mRS categoriale nell'acquisizione delle sfumature nello stato clinico del paziente. Pertanto, presumiamo che nonostante sia la scala più accurata nel valore predittivo dell'*outcome* del paziente, RAGS è meno accurato nell'individuare lievi differenze nel recupero del paziente che nel distinguere tra esiti favorevoli e sfavorevoli. A differenza dello studio di

Garcia et al.²⁸, che ha confrontato RAGS con solo altre due scale (HH e GCS), abbiamo effettuato un più ampio confronto tra RAGS e altri sette tipi di scale routinariamente applicate (AVICH, ICH, SM, Supp-SM, HH, GCS, WFNS), in modo simile a quanto proposto originalmente da Silva et al.²⁷. Inoltre, nello studio di Silva et al.²⁷, ICH ha superato RAGS per quanto riguarda il punteggio di mRS categoriale nel periodo di *follow-up* compreso tra 9 e 12 mesi. Il valore AUROC per la scala ICH è notevolmente simile ai valori AUROC per il punteggio RAGS, soprattutto quando viene applicata il punteggio mRS categoriale²⁷. Al contrario, il nostro studio ha dimostrato la superiorità netta di RAGS, anche rispetto alla scala ICH.

Sia Silva et al.²⁷ e Garcia et al.²⁸ hanno riportato valori più alti rispetto ai nostri di AUROC per RAGS, pari rispettivamente a 0,86 e 0,82, mentre la nostra analisi ha dimostrato che il valore più alto di AUROC è di 0,79. Tuttavia, al contrario dei precedenti studi, il nostro è basato su una coorte multicentrica e quindi si confronta con il *bias* delle preferenze nelle modalità di trattamento in ciascuna istituzione. Pertanto, i nostri risultati hanno confermato l'affidabilità e la generalizzabilità della scala RAGS, che può essere applicata indipendentemente dall'approccio terapeutico utilizzato, rimanendo ugualmente la scala prognostica più accurata. La semplicità di applicazione e la maggiore precisione di RAGS confrontato

alle altre scale attualmente in uso la rendono un sistema prognostico efficiente e facile da implementare nella routinaria pratica clinica. Tradizionalmente, la scelta della strategia terapeutica più adeguata dipende dalle caratteristiche della MAV e condizioni generali del paziente. L'identificazione dello status neurologico del paziente può essere facilitato utilizzando RAGS. Anche se sottolineiamo che il punteggio RAGS non dovrebbe essere utilizzato come strumento per decidere l'indicazione chirurgica, esso fornisce informazioni dettagliate sulla prognosi del paziente e sulla potenzialità di recupero dopo la rottura della MAV. Soprattutto nei casi *borderline*, la previsione di *outcome* positivo potrebbe incoraggiare un approccio terapeutico più aggressivo. Inoltre, questo sistema di classificazione potrebbe aiutare i neurochirurghi a confrontare i risultati ottenuti con gli esiti inizialmente previsti. Ad esempio, un *outcome* scadente dopo un trattamento microchirurgico di una MAV di basso grado SM può essere attribuita alla prognosi già in partenza sfavorevole (punteggio RAGS elevato) o classificata come complicanza perioperatoria imprevista (basso punteggio RAGS). Infine, abbiamo determinato la validità di questa scala durante un periodo di *follow-up* di 3.76 anni, simile a quello dello studio di Silva et al. (4 anni ²⁷) e dello studio di Garcia et al. (3,9 anni ²⁸), che dimostra la sua utilità come strumento prognostico a

lungo termine e ne favorisce, inoltre, l'applicazione routinaria nella pratica clinica.

2.5 LIMITI DELLO STUDIO

Nonostante l'approccio multicentrico, la nostra ricerca ha incluso una coorte limitata di pazienti. Questo è legato al fatto che per rafforzare la validità dei nostri risultati, abbiamo introdotto precisi criteri di inclusione escludendo molti pazienti che non hanno rispettato gli *standard* previsti. Inoltre, il carattere retrospettivo della nostra indagine potrebbe aver creato un pregiudizio derivante dalla valutazione retrograda dei dati.

È sicuramente auspicabile un'ulteriore collaborazione prospettica e multicentrica su una coorte più ampia per determinare inequivocabilmente il valore prognostico della scala RAGS.

2.6 CONCLUSIONI

Attraverso un'analisi esterna su una coorte multicentrica, abbiamo dimostrato che RAGS è più efficace nella valutazione prognostica dei pazienti con MAV rotta rispetto alle scale attualmente in uso. Inoltre,

l'accuratezza di RAGS è inferiore nel distinguere lievi differenze nel recupero del paziente rispetto al suo valore predittivo globale tra esiti favorevoli e sfavorevoli. Essendo il nostro studio basato su una coorte multicentrica, si è dimostrato che RAGS può essere ritenuto efficace in modo generale anche in presenza di differenze nelle preferenze di trattamento dei singoli centri.

2.6 FONDI

Non sono stati ricevuti fondi per la presente indagine.

2.7 CONFLITTO DI INTERESSI

Gli autori dichiarano che non vi è conflitto di interessi.

2.8 APPROVAZIONE DEL COMITATO ETICO

Non necessaria per l'indagine retrospettiva.

AUTORI

Lukasz Antkowiak, Marta Rogalska, Piotr Stogowski, Placido Bruzzaniti, Pietro Familiari, Magdalena Rybaczek, Tomasz Klepinowski, Weronika Grzyb, Mikolaj Zimny, Mateusz Weclawicz, Anna Kasperczuk, Wojciech Kloc, Adam Rudnik, Leszek Sagan, Tomasz Lyson, Zenon Mariak, Antonio Santoro, Marek Mandera.

Lukasz Antkowiak

Department of Pediatric Neurosurgery, Medical University of Silesia, Katowice, Poland
lukaszantkowiak7@gmail.com
0000-0003-0145-4680

Marta Rogalska

Faculty of Medicine, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland
rogalska_marta@wp.pl
0000-0001-5848-9564

Piotr Stogowski

Department of Neurosurgery, Copernicus Hospital, Gdansk, Poland
stogowski@gumed.edu.pl
0000-0002-1302-6619

Placido Bruzzaniti

Department of Neurosurgery, Spaziani Hospital, Frosinone, Italy.
Department of Human Neurosciences, Sapienza University, Rome, Italy
placido.bruzzaniti@uniroma1.it
0000-0003-1873-7687

Pietro Familiari

Department of Human Neurosciences, Sapienza University, Rome, Italy
pietro.familiari@uniroma1.it
0000-0003-0513-2312

Magdalena Rybaczek

Department of Neurosurgery, Medical University of Bialystok, Bialystok, Poland
magdalenarybaczek@interia.pl
0000-0003-4132-9278

Antonio Santoro

Department of Human Neurosciences, Sapienza University, Rome, Italy
antonio.santoro@uniroma1.it
0000-0002-0798-6816

Marek Mandra

Department of Pediatric Neurosurgery, Medical University of Silesia, Katowice, Poland
mmandera@sum.edu.pl
0000-0003-2141-7932

Nota: Il presente studio è in fase avanzata di revisione presso la rivista *Acta Neurochirurgica* ed è distribuito secondo la licenza: Tutti i diritti riservati.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Lawton, M. T. *Seven AVMs : Tenets and Techniques for Resection*; Thieme Medical Publishers, Ed.; Printed in the United States of America., 2014.
- (2) Laakso, A.; Hernesniemi, J. Arteriovenous Malformations: Epidemiology and Clinical Presentation. *Neurosurg. Clin. N. Am.* **2012**, *23* (1), 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2011.09.012>.
- (3) Al-Shahi, R.; Fang, J. S. Y.; Lewis, S. C.; Warlow, C. P. Prevalence of Adults with Brain Arteriovenous Malformations: A Community Based Study in Scotland Using Capture-Recapture Analysis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **2002**, *73* (5), 547–551. <https://doi.org/10.1136/jnnp.73.5.547>.
- (4) Forster, D. M.; Steiner, L.; Håkanson, S. Arteriovenous Malformations of the Brain. A Long-Term Clinical Study. *J. Neurosurg.* **1972**, *37* (5), 562–570. <https://doi.org/10.3171/jns.1972.37.5.0562>.
- (5) Itoyama, Y.; Uemura, S.; Ushio, Y.; Kuratsu, J.; Nonaka, N.; Wada, H.; Sano, Y.; Fukumura, A.; Yoshida, K.; Yano, T. Natural Course of Unoperated Intracranial Arteriovenous Malformations: Study of 50 Cases. *J. Neurosurg.* **1989**, *71* (6), 805–809. <https://doi.org/10.3171/jns.1989.71.6.0805>.
- (6) Mine, S.; Hirai, S.; Ono, J.; Yamaura, A. Risk Factors for Poor Outcome of Untreated Arteriovenous Malformation. *J. Clin. Neurosci. Off. J. Neurosurg. Soc. Australas.* **2000**, *7* (6), 503–506. <https://doi.org/10.1054/jocn.2000.0743>.
- (7) Ondra, S. L.; Troupp, H.; George, E. D.; Schwab, K. The Natural History of Symptomatic Arteriovenous Malformations of the Brain: A 24-Year Follow-up Assessment. *J. Neurosurg.* **1990**, *73* (3), 387–391. <https://doi.org/10.3171/jns.1990.73.3.0387>.
- (8) Al-Shahi, R.; Warlow, C. A Systematic Review of the Frequency and Prognosis of Arteriovenous Malformations of the Brain in Adults. *Brain* **2001**, *124* (Pt 10), 1900–1926. <https://doi.org/10.1093/brain/124.10.1900>.
- (9) Stapf, C.; Mast, H.; Sciacca, R. R.; Choi, J. H.; Khaw, A. V.; Connolly, E. S.; Pile-

- Spellman, J.; Mohr, J. P. Predictors of Hemorrhage in Patients with Untreated Brain Arteriovenous Malformation. *Neurology* **2006**, *66* (9), 1350–1355. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000210524.68507.87>.
- (10) Langer, D. J.; Lasner, T. M.; Hurst, R. W.; Flamm, E. S.; Zager, E. L.; King, J. T. J. Hypertension, Small Size, and Deep Venous Drainage Are Associated with Risk of Hemorrhagic Presentation of Cerebral Arteriovenous Malformations. *Neurosurgery* **1998**, *42* (3), 481–489. <https://doi.org/10.1097/00006123-199803000-00008>.
- (11) Kader, A.; Young, W. L.; Pile-Spellman, J.; Mast, H.; Sciacca, R. R.; Mohr, J. P.; Stein, B. M. The Influence of Hemodynamic and Anatomic Factors on Hemorrhage from Cerebral Arteriovenous Malformations. *Neurosurgery* **1994**, *34* (5), 801–808. <https://doi.org/10.1227/00006123-199405000-00003>.
- (12) Yamada, S.; Takagi, Y.; Nozaki, K.; Kikuta, K.; Hashimoto, N. Risk Factors for Subsequent Hemorrhage in Patients with Cerebral Arteriovenous Malformations. *J. Neurosurg.* **2007**, *107* (5), 965–972. <https://doi.org/10.3171/JNS-07/11/0965>.
- (13) Lawton, M. T.; Jacobowitz, R.; Spetzler, R. F. Redefined Role of Angiogenesis in the Pathogenesis of Dural Arteriovenous Malformations. *J. Neurosurg.* **1997**, *87* (2), 267–274. <https://doi.org/10.3171/jns.1997.87.2.0267>.
- (14) Rutledge, W. C.; Abla, A. A.; Nelson, J.; Halbach, V. V.; Kim, H.; Lawton, M. T. Treatment and Outcomes of ARUBA-Eligible Patients with Unruptured Brain Arteriovenous Malformations at a Single Institution. *Neurosurg. Focus* **2014**, *37* (3), E8. <https://doi.org/10.3171/2014.7.FOCUS14242>.
- (15) Suh, J. H.; Kotecha, R.; Chao, S. T.; Ahluwalia, M. S.; Sahgal, A.; Chang, E. L. Current Approaches to the Management of Brain Metastases. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **2020**, *17* (5), 279–299. <https://doi.org/10.1038/s41571-019-0320-3>.
- (16) Spetzler, R. F.; Martin, N. A. A Proposed Grading System for Arteriovenous Malformations. *J. Neurosurg.* **1986**, *65* (4), 476–483. <https://doi.org/10.3171/jns.1986.65.4.0476>.
- (17) Choi, J. H.; Mohr, J. P. Brain Arteriovenous Malformations in Adults. *Lancet. Neurol.* **2005**, *4* (5), 299–308. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70073-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70073-9).

- (18) Jang, K. M.; Choi, H. H.; Mun, H. Y.; Nam, T. K.; Park, Y. S.; Kwon, J. T. Critical Depressed Brain Volume Influences the Recurrence of Chronic Subdural Hematoma after Surgical Evacuation. *Sci. Rep.* **2020**, *10* (1), 1–8. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58250-w>.
- (19) Murthy, S. B.; Merkler, A. E.; Omran, S. S.; Gialdini, G.; Gusdon, A.; Hartley, B.; Roh, D.; Mangat, H. S.; Iadecola, C.; Navi, B. B.; Kamel, H. Outcomes after Intracerebral Hemorrhage from Arteriovenous Malformations. *Neurology* **2017**, *88* (20), 1882–1888. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003935>.
- (20) Bent, V. Den; Jörg, C.; Rhun, L.; Jaap, C.; Brigitta, G.; Martin, J. B.; Henriksson, P. R.; Rhun, E. Le; Balana, C. European Association for Neuro-Oncology (EANO) Guideline on the Diagnosis and Treatment of Adult Astrocytic and Oligodendroglial Gliomas EANO Guideline on the Diagnosis and Treatment of Adult Astrocytic and Oligodendroglial Gliomas Prof Michael Weller M. **2017**, *18*.
- (21) Derdeyn, C. P.; Zipfel, G. J.; Albuquerque, F. C.; Cooke, D. L.; Feldmann, E.; Sheehan, J. P.; Torner, J. C. Management of Brain Arteriovenous Malformations: A Scientific Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* **2017**, *48* (8), e200–e224. <https://doi.org/10.1161/STR.000000000000134>.
- (22) Teasdale, G.; Jennett, B. Assessment of Coma and Impaired Consciousness. A Practical Scale. *Lancet (London, England)* **1974**, *2* (7872), 81–84. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(74\)91639-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(74)91639-0).
- (23) Hunt, W. E.; Hess, R. M. Surgical Risk as Related to Time of Intervention in the Repair of Intracranial Aneurysms. *J. Neurosurg.* **1968**, *28* (1), 14–20. <https://doi.org/10.3171/jns.1968.28.1.0014>.
- (24) Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a Universal Subarachnoid Hemorrhage Grading Scale. *J. Neurosurg.* **1988**, *68* (6), 985–986. <https://doi.org/10.3171/jns.1988.68.6.0985>.
- (25) Hemphill, J. C.; Bonovich, D. C.; Besmertis, L.; Manley, G. T.; Johnston, S. C. The ICH Score. *Stroke* **2001**, *32* (4), 891–897. <https://doi.org/10.1161/01.str.32.4.891>.
- (26) Neidert, M. C.; Lawton, M. T.; Mader, M.; Seifert, B.; Valavanis, A.; Regli, L.; Bozinov, O.; Burkhardt, J. K. The AVICH Score: A Novel Grading System to Predict

Clinical Outcome in Arteriovenous Malformation-Related Intracerebral Hemorrhage. *World Neurosurg.* **2016**, *92*, 292–297.
<https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.04.080>.

- (27) Silva, M. A.; Lai, P. M. R.; Du, R.; Aziz-Sultan, M. A.; Patel, N. J. 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**, *87* (2), 193–199.
<https://doi.org/10.1093/neuros/nyz404>.
- (28) Garcia, J. H.; Rutledge, C.; Winkler, E. A.; Carrete, L.; Morshed, R. A.; Lu, A. Y.; Saggi, S.; Fox, C. K.; Fullerton, H. J.; Kim, H.; Cooke, D. L.; Hetts, S. W.; Lawton, M. T.; Gupta, N.; Abla, A. A. Validation of the Ruptured Arteriovenous Malformation Grading Scale in a Pediatric Cohort. *J. Neurosurg. Pediatr.* **2022**, 1–5.
<https://doi.org/10.3171/2022.1.PEDS21466>.
- (29) Lawton, M. T.; Kim, H.; McCulloch, C. E.; Mikhak, B.; Young, W. L. A Supplementary Grading Scale for Selecting Patients with Brain Arteriovenous Malformations for Surgery. *Neurosurgery* **2010**, *66* (4), 702–713.
<https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000367555.16733.E1>.

RINGRAZIAMENTI

Ringrazio il professor Antonio Santoro per il suo costante supporto ed il prezioso consiglio. Grazie al professore Alessandro Frati e Pietro Familiari che sono stati sempre al mio fianco in questo percorso.

Un grazie ed un abbraccio di cuore va ai miei colleghi dell'U.O.C. di Neurochirurgia dello Spazioni di Frosinone ed al suo direttore il dottor Giancarlo D'Andrea.

Un bacio ed un grazie alla mia ragazza Alessia per il amore ed il suo paziente e continuo supporto

Un ringraziamento speciale a Pierfrancesco Lapolla per l'amicizia che ci lega e la sua straordinaria collaborazione nella mia attività scientifica.

Dedico questa tesi e tutto il mio lavoro alla mia famiglia ai miei genitori Giuseppe e Palma, a mia sorella Lucia, a mio fratello Giovanni, mia cognata Francesca, al mio nonno Placido ed al mio bellissimo nipotino Giuseppe.