

**UNIVERSIDAD DE SALAMANCA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Cirugía**



**VNiVERSiDAD  
D SALAMANCA**

**EVACUACIÓN DE HEMATOMAS  
INTRACEREBRALES MEDIANTE  
NEUROENDOSCOPIA CON VAINA  
TRANSPARENTE. ESTUDIO  
EXPERIMENTAL**

**Álvaro Otero Rodríguez**

**2013**

**Tesis Doctoral**



**VNiVERSiDAD  
DSALAMANCA**

**Profesor Dr. D. Clemente Muriel Villoria, Director del  
Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca,**

**CERTIFICA QUE:**

El trabajo realizado por Don Álvaro Otero Rodríguez titulado “Evacuación de Hematomas Intracerebrales Espontáneos mediante Neuroendoscopia con Vaina Transparente. Estudio Experimental” reúne los requisitos necesarios para su presentación y defensa ante el Tribunal Calificador para poder optar al Grado de Doctor por la Universidad de Salamanca

Y para que así conste, firmo la presente certificación en Salamanca a 3 de Junio de 2013.

Fdo. Dr. Clemente Muriel Villoria



**VNiVERSiDAD  
D SALAMANCA**

**María Ángeles Pérez de la Cruz, Profesora Titular del Departamento de Anatomía e Histología de la Universidad de Salamanca**

**María José Sánchez Ledesma, Profesora Contratada Doctor del Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca.**

**Jesús María Gonçalves Estella, Profesor Asociado del Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca**

**CERTIFICAN QUE:**

El trabajo doctoral realizado bajo nuestra dirección por Don Álvaro Otero Rodríguez titulado “Evacuación de Hematomas Intracerebrales Espontáneos mediante Neuroendoscopia con Vaina Transparente. Estudio Experimental” reúne los requisitos necesarios para su presentación y defensa ante el Tribunal Calificador para poder optar al Grado de Doctor por la Universidad de Salamanca

Y para que así conste, se firma la presente certificación en Salamanca a 3 de Junio de 2013.

María Ángeles  
Pérez de la Cruz

María José  
Sánchez Ledesma

Jesús María  
Gonçalves Estella

## **AGRADECIMIENTOS**

En la elaboración de este trabajo científico han intervenido en mayor o menor grado múltiples personas, por lo que muy probablemente me olvide agradecer la colaboración de alguna de ellas. Por ello, de entrada, le o les pido miles de disculpas.

En primer lugar quisiera dar las gracias a mis directores de tesis, los Doctores María Ángeles Pérez de la Cruz, María José Sánchez Ledesma y Jesús María Gonçalves Estella. A la Profesora Pérez de la Cruz por su enorme contribución a la parte anatomopatológica del estudio, por sus consejos para la elaboración de la tesis y por abrirme las puertas del Departamento de Histología y Anatomía de la Facultad de Medicina de la Universidad de Salamanca. Al Doctor Gonçalves Estella, Jefe del Servicio de Neurocirugía del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, por su constante apoyo y predisposición para operar a los animales de experimentación. Y, por último, a la Profesora Sánchez Ledesma, por su apoyo continuo sobre todo en los momentos más difíciles, por su constante predisposición y su mentalidad positiva. Reitero mis agradecimientos.

En segundo lugar, no me gustaría dejar en el tintero el agradecimiento a Álvaro, Sara y, muy especialmente, a Paco, grandes colaboradores de la Facultad de Medicina, porque sin ellos habría sido imposible poder preparar los animales. A Javier, del Departamento de Histología y Anatomía, por su enorme contribución al desarrollo de la vaina transparente de nuestro estudio. Gracias a su desinteresado trabajo, hemos dispuesto en todo momento y a cualquier hora las salas en las hemos podido trabajar con los animales.

El mayor agradecimiento, sin ningún lugar a dudas, es a mi mujer Cristina, baluarte fundamental en todos los aspectos de mi vida desde que nos conocimos allá por el 2001. Sin ella, no habría sido posible lograr todos los éxitos que he conseguido y, sin ella, no habría podido superar las situaciones más difíciles por lo que he (hemos) pasado. Gracias por su paciencia y comprensión, cuidando de nuestra hija Lucía en aquellos momentos en los que necesitaba tiempo para la elaboración de este trabajo. En este aspecto, también quiero agradecer de corazón a mis suegros, Antonio y Araceli, y a mi cuñada, Ana, por facilitar desinteresadamente mi trabajo.

No quiero olvidarme de mi madre, Elisa, y de mis hermanas, Elisa y María, que desde la distancia siempre me han apoyado en las decisiones que he tomado y que siempre están ahí, esperándome, en silencio, dispuestas a ayudarme en épocas difíciles. Y, ¡cómo no!, gracias a mi padre Toribio que “desde la eterna distancia” estaría (¿o está?) enormemente satisfecho y orgulloso del logro que supone la finalización (y comienzo) de este trabajo para mí.

Me gustaría dar las gracias al Servicio de Neurocirugía de Salamanca, el cual me acogió sin condiciones allá por el lejano verano del año 2006. No tengo reparo en reconocer que he aprendido muchísimo de todos los miembros que lo componen, tanto profesional como personalmente. Especialmente, me gustaría dar las gracias al Dr. Maíllo, antiguo Jefe de Servicio, que me ha enseñado a enfrentarme a casos difíciles para darles la mejor solución posible y la técnica quirúrgica avanzada de la que siempre ha hecho gala. No quiero olvidarme del Servicio de Neurocirugía del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (Dr. Coca, Dr. Díaz de Tuesta, Dr. San Emeterio, Dra Sarabia y Dr. Ailagas), lugar donde me formé como residente de Neurocirugía.

Por último, muchas gracias al conjunto empresarial PRIM por su ayuda a nuestra investigación, facilitando la disponibilidad de los animales experimentales.

MI MÁS SINCERO AGRADECIMIENTO A TODOS.

**A mi mujer Cristina y mi hija Lucía**

**A mi padre**

# *ÍNDICE*

<b>I. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
I.1. APROXIMACIÓN AL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA HEMORRAGIA INTRACEREBRAL .....	4
I.1.1. CONCEPTO .....	4
I.1.2. FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS .....	4
I.1.3. FISIOPATOLOGÍA .....	6
I.1.4. INDICACIONES Y TÉCNICAS QUIRÚRGICAS .....	8
I.1.5. MOMENTO ÓPTIMO PARA LA CIRUGÍA .....	16
I.1.6. TÉCNICAS MÍNIMAMENTE INVASIVAS.....	17
I.2. MODELOS EXPERIMENTALES DE HEMORRAGIA INTRACEREBRAL .	22
I.2.1. HEMORRAGIA INDUCIDA POR COLAGENASA BACTERIANA .....	23
I.2.2. HEMORRAGIA POR INYECCIÓN LOCAL DE SANGRE AUTÓLOGA .....	24
I.2.3. CONSIDERACIONES SOBRE LOS MODELOS ANIMALES .....	25
I.3. BASES DE LA NEUROENDOSCOPIA .....	30
I.3.1. FUNDAMENTOS FÍSICOS .....	33
I.3.1.1. La Óptica aplicada a la endoscopia.....	34
I.3.1.2. La endoscopia basada en el sistema de lentes .....	38
I.3.1.3. Fundamentos físicos de la fibra óptica. Fibroscopios.....	43
I.3.2. EQUIPO DE NEUROENDOSCOPIA .....	44
I.3.3. INDICACIONES.....	55
I.3.3.1. Tratamiento endoscópico de la hidrocefalia. ....	55
I.3.3.2. Tratamiento de quistes aracnoideos .....	58
I.3.3.3. Manejo endoscópico de los tumores intra o paraventriculares .....	59
I.3.3.4. Microcirugía asistida por endoscopio.....	61

I.3.3.5. Cirugía endoscópica de base de cráneo .....	62
I.3.3.6. Otras indicaciones de la neuroendoscopia.....	64
I.3.4. LIMITACIONES DE LA NEUROENDOSCOPIA .....	64
<b>II. HIPÓTESIS DE TRABAJO. OBJETIVOS .....</b>	<b>66</b>
<b>III. MATERIAL Y MÉTODO .....</b>	<b>69</b>
III.1. PREPARACIÓN QUIRÚRGICA. ....	70
III.2. MODELO DE HEMATOMA INTRACEREBRAL .....	72
III.3. EVACUACIÓN ENDOSCÓPICA DEL HEMATOMA. INSTRUMENTACIÓN Y TÉCNICA. ....	73
III.4. ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO .....	80
III.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	85
<b>IV. RESULTADOS .....</b>	<b>87</b>
IV.1. DATOS GENERALES .....	88
IV.1.1. DATOS GENERALES DEL GRUPO CONTROL .....	91
IV.1.2. DATOS GENERALES DEL GRUPO PROBLEMA .....	91
IV.2. RESULTADOS EN EL VOLUMEN DEL HEMATOMA .....	92
IV.3. RESULTADOS ANATOMOPATOLÓGICOS .....	97
IV.3.1. ANATOMÍA PATOLÓGICA EN EL GRUPO CONTROL .....	99
IV.3.2. ANATOMÍA PATOLÓGICA EN EL GRUPO PROBLEMA .....	107
<b>V. DISCUSIÓN .....</b>	<b>117</b>
V.1. CONSIDERACIONES SOBRE EL MODELO EXPERIMENTAL. ....	119
V.2. CONSIDERACIONES SOBRE LOS RESULTADOS DE LA EVACUACIÓN ENDOSCÓPICA .....	125

V.3. DESARROLLO DE UNA NUEVA VAINA TRANSPARENTE COMO COMPLEMENTO DE LA ENDOSCOPIA .....	132
<b>VI. CONCLUSIONES .....</b>	<b>138</b>
<b>VII. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>142</b>

# ***I. INTRODUCCIÓN***

Se define como hemorragia intracerebral a la extravasación espontánea de sangre hacia el parénquima cerebral. Se trata de una enfermedad que tiene una tasa de incidencia estimada de 10 a 23 casos por 100000 habitantes y año <sup>(1)</sup>. Si bien constituye el 9-13% de todos los accidentes cerebrovasculares <sup>(1)</sup>, presenta unas cifras elevadas de mortalidad y discapacidad, con un bajo porcentaje de independencia funcional a largo plazo <sup>(2)</sup> y en general una mala calidad de vida entre los supervivientes <sup>(3)</sup>. Todo ello conlleva unos gastos sanitarios muy elevados, derivados de la hospitalización durante la fase aguda y los costes generados tanto de los cuidados crónicos como de la pérdida de productividad que ocasiona <sup>(4;5)</sup>.

Los objetivos fundamentales del tratamiento de la hemorragia intracerebral son: en primer lugar, evitar que el sangrado inicial continúe o se produzca un resangrado; en segundo lugar, eliminar la sangre del parénquima que ocasiona lesión cerebral mediante factores mecánicos y bioquímicos; en tercer lugar, asegurar un aporte sanguíneo y una oxigenación adecuada al cerebro, tratando la posible elevación de la presión intracraneal y la reducción de la perfusión cerebral; y por último, aportar las medidas generales de soporte de todo enfermo que padece una grave lesión cerebral <sup>(2;6)</sup>.

Con el fin de lograr estos objetivos, el tratamiento médico se dirige a asegurar una adecuada vía aérea y ventilación, a controlar la tensión arterial del enfermo y a aplicar las medidas generales destinadas a evitar lesiones encefálicas secundarias, como el tratamiento médico de la hipertensión intracraneal, la terapia antiepiléptica y el control de la glucemia y temperatura corporal <sup>(2;7;8)</sup>.

La evacuación quirúrgica del hematoma intracerebral tiene como principales efectos beneficiosos el evitar, prevenir o reducir el grado

de destrucción tisular que puede surgir alrededor del hematoma como consecuencia del efecto de masa o los fenómenos derivados de la liberación de sustancias propias de la degradación de la sangre <sup>(9)</sup> y reducir la más que probable elevación de la presión intracraneal que se haya podido originar <sup>(7;10)</sup>. La utilidad del tratamiento quirúrgico de la hemorragia intracerebral está por determinar, a excepción de los hematomas cerebelosos en aquellos pacientes que neurológicamente se están deteriorando por compresión del tronco del encéfalo o por desarrollarse hidrocefalia aguda como consecuencia de una obstrucción del cuarto ventrículo <sup>(9)</sup>.

Con el fin de reducir tiempo quirúrgico y, sobre todo, evitar o reducir las posibilidades de producir una lesión secundaria que la cirugía convencional pudiera ocasionar en el parénquima cerebral, se han venido desarrollando técnicas mínimamente invasivas para evacuar hematomas intracerebrales <sup>(2;11)</sup>, entre las que destacan la evacuación estereotáctica con instilación de sustancias fibrinolíticas <sup>(12-15)</sup> y la evacuación endoscópica <sup>(16-23)</sup>.

La filosofía fundamental de la neuroendoscopia es el acceso mínimamente invasivo al sistema nervioso, disminuyendo la posibilidad de producir lesiones como consecuencia de la realización del procedimiento <sup>(24)</sup>. Las indicaciones básicas, tanto diagnósticas como terapéuticas, de la neuroendoscopia son: el tratamiento de la hidrocefalia y de patologías intraventriculares, como quistes coloides y tumores (biopsias, resecciones); el manejo de los quistes intracraneales (fenestraciones, drenajes); y, en los últimos años, la patología intracraneal subsidiaria de abordaje a través de un acceso endonasal <sup>(25)</sup>. Asimismo, se utiliza como técnica que facilita y asiste a diferentes procedimientos microquirúrgicos <sup>(26;27)</sup>. Sin embargo, debido sobre todo a una inadecuada visibilidad en una cavidad llena de

sangre y a la dificultad para controlar sangrados a través del endoscopio, no ha habido un importante desarrollo en la evacuación endoscópica de hematomas intracerebrales <sup>(18)</sup>.

## **I.1. APROXIMACIÓN AL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA HEMORRAGIA INTRACEREBRAL**

### **I.1.1. CONCEPTO**

Se define como hemorragia intracerebral espontánea a la presencia de sangre en el interior del parénquima cerebral derivada de la ruptura no traumática de los vasos sanguíneos. Desde un punto de vista etiológico, puede ser primaria o secundaria <sup>(28;29)</sup>. Aproximadamente en el 70-80% de los casos es primaria y se debe a la rotura de pequeños vasos por hipertensión arterial o por angiopatía amiloide. Entre las causas secundarias se incluyen las malformaciones vasculares (aneurismas, cavernomas, malformaciones arteriovenosas), coagulopatías congénitas o adquiridas, tumores o el consumo de determinadas sustancias, como cocaína o anfetaminas <sup>(28;29)</sup>.

### **I.1.2. FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS**

En una revisión de varios estudios poblacionales realizados entre los años 2000 y 2008 <sup>(1)</sup>, se ha estimado una tasa cruda de incidencia de accidentes cerebrovasculares comprendida entre 112 y 223 casos por 100000 habitantes y año, de los que entre 10 y 23 casos por 100000 habitantes y año correspondían a hemorragia intracerebral. En uno de estos estudios <sup>(30)</sup>, sobre una incidencia total de 220 casos, 174 correspondían a ictus isquémicos y 23 a hemorragias intracerebrales. Ajustando la tasa por edades, se observan 94 casos por 100000 habitantes y año, de los que 70 son isquémicos, 10,

hemorragias intraparenquimatosas y 4, hemorragias subaracnoideas <sup>(1)</sup>. Un 73-90% de los ictus cerebrales son de origen isquémico, un 9-13% son hemorrágicos, mientras que un 1-6% son hemorragias subaracnoideas (figura 1) <sup>(1)</sup>. Excluyendo a los pacientes con hemorragia subaracnoidea, el registro español EPICES (Epidemiología del Ictus en España) de los ictus ingresados en hospitales públicos recoge que el 87.6% de los pacientes tuvieron un ictus isquémico, mientras que el 12.4% presentaron una hemorragia cerebral <sup>(31)</sup>.

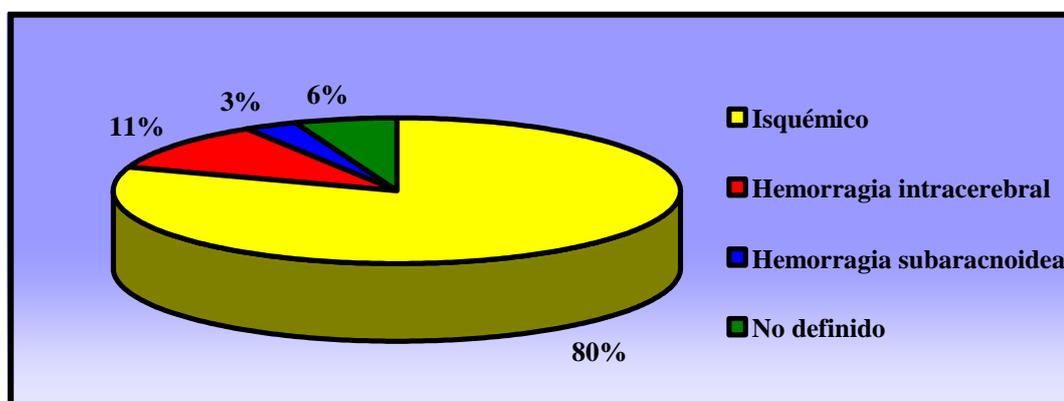


Figura 1. Frecuencia proporcional de los diferentes accidentes cerebrovasculares.

El 19.8% de los casos que padecen un accidente cerebrovascular fallece dentro del primer mes <sup>(1)</sup>. Las tasas de mortalidad en el primer mes entre los diferentes tipos de *stroke* son muy diferentes (figura 2): el 41% en el caso de las hemorragias intracerebrales, el 30% de los pacientes con hemorragia subaracnoidea y el 14.3% de los ictus isquémicos <sup>(1)</sup>. Aproximadamente la mitad de los fallecimientos por una hemorragia intracerebral tiene lugar dentro del primer mes <sup>(32)</sup>: un 22% dentro de las primeras 24 horas <sup>(33)</sup>, un 34-42% en los primeros 7 días <sup>(33-35)</sup>, un 44-51% en el primer mes <sup>(33-35)</sup> y un 53-59% de fallecimientos al año de haberse producido el cuadro <sup>(33-35)</sup>. Además de la elevada mortalidad, el ictus hemorrágico conlleva alta morbilidad,

de tal modo que sólo entre un 20 y un 68% evolucionan favorablemente hasta ser independientes al cabo de 3 a 12 meses (2;28;32;36-38). En un estudio poblacional irlandés, se observa que los ictus isquémicos conllevan una tasa de buen pronóstico funcional mayor que los hemorrágicos (44.4% frente a 26.8%, respectivamente) (39).

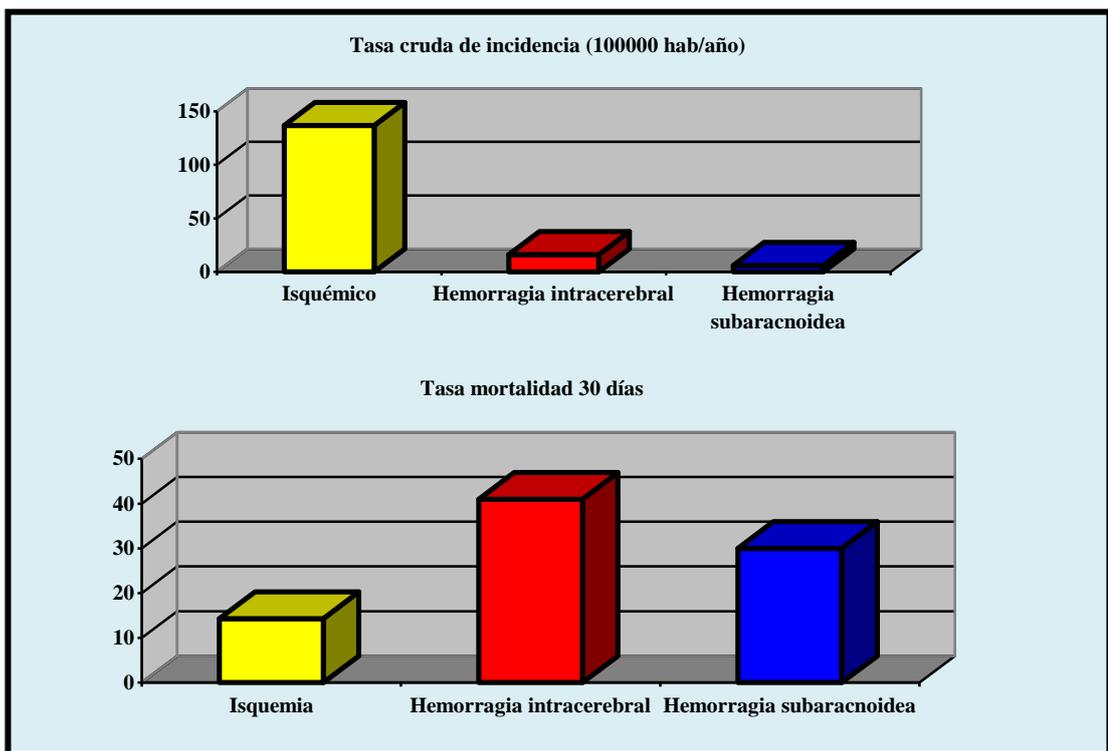


Figura 2. Tasas cruda de incidencia y de mortalidad de los diferentes tipos de ictus. Si bien el accidente cerebrovascular isquémico es mucho más frecuente que la hemorragia intracerebral, esta tiene una mayor mortalidad al mes de producirse el cuadro.

### I.1.3. FISIOPATOLOGÍA

Desde un punto de vista fisiopatológico, el hematoma intracerebral genera de manera inmediata una *lesión cerebral primaria*, como consecuencia de la disección tisular producida y la compresión de estructuras adyacentes debida al efecto de masa (40-44). En un 14-38% de los casos, se ha evidenciado crecimiento del

hematoma <sup>(45)</sup>, especialmente en las primeras 3-4 horas después de iniciarse el cuadro y siendo muy poco frecuente a partir del primer día <sup>(46;47)</sup>. Al cabo de pocos minutos de producirse el hematoma se van a desencadenar una serie de fenómenos fisiopatológicos que producen una *lesión cerebral secundaria*, la cual puede durar varias semanas después del inicio del proceso <sup>(28;32;40-42;48-50)</sup>. Entre estos hechos, destacan la formación de edema cerebral y la lesión neuronal directa (fenómenos de necrosis y apoptosis celular), que están mediados por diversos mecanismos, interrelacionados entre sí, que se ponen en marcha por la presencia en la zona de un sangrado: liberación de trombina y sustancias derivadas de la coagulación, proteínas del plasma, lisis de eritrocitos con liberación de hemoglobina y sus productos de degradación como el hierro, activación de la inflamación y alteración de la barrera hematoencefálica <sup>(8;28;42-44;48;50-54)</sup>.

Los beneficios teóricos de la evacuación quirúrgica del hematoma intracerebral serían la reducción del efecto de masa, por lo que se elimina el efecto compresivo y se reduce la elevación de la presión intracraneal; la disminución del riesgo de crecimiento de la hemorragia; y, por último, la reducción de los desencadenantes de aquellos mecanismos que conducen en última instancia a la lesión cerebral secundaria <sup>(7;9;10;28;40;50-52;54-60)</sup>. Por otro lado, la cirugía presenta algunos inconvenientes, como la lesión que se tiene que generar en el parénquima sano para poder acceder al hematoma, especialmente si este se localiza en estructuras profundas como los ganglios de la base, y el riesgo de recurrencia del sangrado al eliminarse el efecto tampón que ha generado el hematoma <sup>(7;9;40;50)</sup>.

#### I.1.4. INDICACIONES Y TÉCNICAS QUIRÚRGICAS

No existe consenso sobre si el manejo óptimo de un hematoma intracerebral supratentorial es el tratamiento médico únicamente o, por el contrario, la intervención quirúrgica <sup>(9;61)</sup>. Con un nivel de evidencia B (basado en una prueba randomizada o en estudios no randomizados), las “*Guías para el Manejo de la Hemorragia Intracerebral Espontánea*” de la American Stroke Association recomiendan valorar la craneotomía evacuadora en aquellos hematomas supratentoriales lobares situados a menos de 1 cm de la superficie cortical y con un volumen superior a 30 cc <sup>(9)</sup>. También con un nivel de evidencia B de estas guías, se recomienda evacuación quirúrgica precoz en el caso de hematomas cerebelosos que están produciendo un deterioro neurológico en los pacientes o que están comprimiendo el tronco del encéfalo o generando hidrocefalia por obstrucción del cuarto ventrículo <sup>(9)</sup>.

Existen tres procedimientos quirúrgicos para evacuar hematomas intracerebrales: la craneotomía convencional, la evacuación endoscópica y la aspiración estereotáctica con o sin agentes fibrinolíticos <sup>(62)</sup>. En un meta-análisis de 10 pruebas controladas y randomizadas sobre un total de 2059 pacientes donde se comparaba el tratamiento médico con el tratamiento quirúrgico del hematoma intracerebral supratentorial (en cualquiera de sus modalidades antes mencionadas) <sup>(63)</sup>, la cirugía ha mostrado una reducción significativa de la odds de muerte o dependencia funcional [Odds Ratio (OR)=0.71, intervalo de confianza (IC) 95% (0.58-0.88), p=0.001] y de la odds de muerte exclusivamente [OR=0.74, IC 95% (0.61-0.90), p=0.003] al final del periodo de seguimiento (tablas 1 y 2).

En otro meta-análisis realizado sobre 8 pruebas randomizadas y 1 prueba cuasi-randomizada, en 155 pacientes, se observó una tendencia no significativa a tener peores resultados con la craneotomía convencional en cuanto a mortalidad [1.15, IC 95% (0.58-2.28)] y en cuanto a mortalidad y dependencia funcional [1.35, IC 95% (0.58-3.14)] <sup>(61)</sup> en comparación con el tratamiento médico.

Tabla 1. Comparación entre cirugía y tratamiento médico respecto a mortalidad y dependencia funcional.

ESTUDIO	CIRUGIA	TASA CIRUGÍA	TASA MÉDICO	ODDS RATIO
Auer 1989	E	28/50	37/50	0.45 (0.19-1.04)
Juvela 1989	C	25/26	22/27	5.68 (0.62-52.43)
Batjer 1990	C	6/8	11/13	0.55 (0.06-4.91)
Morgenstern 1998	C	8/15	11/16	0.52 (0.12-2.25)
Zuccarello 1999	C+F	4/9	7/11	0.46 (0.08-2.76)
Cheng 2001	C?	86/263	98/231	0.66 (0.46-0.95)
Teernstra 2003	F	33/36	29/33	1.52 (0.31-7.35)
Hattori 2004	F	60/121	82/121	0.47 (0.28-0.79)
Mendelow 2005	C+E+F	378/468	408/496	0.91 (0.65-1.25)
<b>TOTAL</b>		<b>628/996</b>	<b>705/998</b>	<b>0.71 (0.58-0.88)</b>

Odds Ratio (OR) < 1: resultado significativamente mejor con cirugía <sup>(63)</sup>. OR con un intervalo de confianza del 95%. E: Aspiración endoscópica. C: Craneotomía convencional. F: Aspiración estereotáxica con fibrinolisis.

A la hora de valorar la opción terapéutica a seguir en el caso de una hemorragia supratentorial, se tiene en especial consideración el *nivel de conciencia* del paciente. No se consideran candidatos a la intervención quirúrgica aquellos pacientes que tiene una puntuación

inicial de 3-4 (ó incluso 5) en la escala de Glasgow, debido a que todos estos enfermos fallecen o quedan en una pésima situación funcional <sup>(28;41;49;64)</sup>. Es raro plantearse una evacuación quirúrgica en pacientes con 13 a 15 puntos en la escala de Glasgow <sup>(28;41)</sup>.

Tabla 2. Comparación entre cirugía y tratamiento médico respecto a la tasa de mortalidad.

ESTUDIO	CIRUGIA	TASA CIRUGÍA	TASA MÉDICO	ODDS RATIO
Auer 1989	E	21/50	35/50	0.31 (0.14-0.71)
Juvela 1989	C	12/26	11/27	1.25 (0.42-3.70)
Batjer 1990	C	4/8	11/13	0.18 (0.02-1.41)
Morgenstern 1998	C	3/17	4/17	0.70 (0.13-3.72)
Zuccarello 1999	C+F	2/9	3/11	0.76 (0.10-5.96)
Cheng 2001	C?	31/266	44/234	0.57 (0.35-0.94)
Teernstra 2003	F	20/36	20/34	0.88 (0.34-2.26)
Hosseini 2003	S	3/20	9/17	0.16 (0.03-0.74)
Hattori 2004	F	9/121	20/121	0.41 (0.18-0.93)
Mendelow 2005	C+E+F	173/477	189/505	0.95 (0.73-1.23)
<b>TOTAL</b>		<b>278/1030</b>	<b>346/1029</b>	<b>0.74 (0.61-0.90)</b>

OR < 1: significativamente menor mortalidad con cirugía <sup>(63)</sup>. OR con un intervalo de confianza del 95%. E: Evacuación endoscópica. C: Craneotomía convencional. F: Aspiración estereotáxica con fibrinólisis. S: Aspiración estereotáxica.

En general, se intervienen aquellos pacientes con un hematoma de moderado o gran tamaño cuya situación neurológica está empeorando de manera progresiva <sup>(9;28;32;40;49;57;64)</sup>. El pronóstico final depende claramente de la situación neurológica inicial. En un estudio

randomizado publicado en el año 1989 <sup>(65)</sup>, la tasa de mortalidad con la intervención quirúrgica es menor en aquellos pacientes con 7-10 puntos en la escala de Glasgow, si bien su situación funcional final es mala en todos los casos. En el estudio STICH (Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage) <sup>(10)</sup>, se observó que una gran parte de los enfermos con menos de 9 puntos en la escala de Glasgow tenían un pronóstico desfavorable; además, se concluyó que la intervención quirúrgica aumentaba el riesgo relativo de mal pronóstico en un 8% respecto al tratamiento médico. En otro estudio randomizado sobre 108 pacientes publicado en el año 2006 <sup>(60)</sup>, la cirugía no tuvo influencia significativa tanto en mortalidad como en pronóstico funcional en aquellos pacientes cuyo nivel de conciencia inicial se situaba entre 3 y 7 puntos; sin embargo, con una puntuación de 8 a 14, la cirugía condujo a un significativo mejor pronóstico funcional que el tratamiento conservador. Por último, en un meta-análisis cuyo objetivo era valorar un mal pronóstico funcional definido como muerte, estado vegetativo o importante discapacidad, se obtuvieron los siguientes resultados: en 394 pacientes con una puntuación entre 3 y 8 puntos, no existieron diferencias significativas entre el tratamiento médico y el quirúrgico [OR 1.30 (0.49-3.48), p=0.60], si bien hubo una tendencia hacia mejores resultados con la opción médica; en 859 pacientes con un Glasgow entre 9 y 12 puntos y en 797 individuos valorados en función de este escala entre 13 y 15 puntos, la cirugía demostró un mejor resultado [OR 0.54, IC 95% (0.37-0.77), p=0.0009] y [OR 0.74, IC 95% (0.55-0.99), p=0.04], respectivamente <sup>(6)</sup>.

La localización de los hematomas supratentoriales también influye en la decisión de optar por la cirugía. Se establece una distinción entre hematomas superficiales, subcorticales o lobares y hematomas profundos (localizados en putamen y tálamo), al considerar

que el acceso quirúrgico a estos últimos tiene un mayor riesgo de ocasionar trauma en el cerebro y, por tanto, empeorar el resultado final y contrarrestar el posible efecto beneficioso de la intervención (10;57;64;66-68).

Sin tener un grado I de evidencia, se tiende a intervenir los *hematomas superficiales o lobares*, especialmente ante un deterioro neurológico progresivo (57;64). En un meta-análisis publicado en el año 2012 sobre 509 casos (6), la evacuación quirúrgica de los hematomas lobares consigue mejores resultados que el tratamiento médico, si bien la diferencia obtenida entre las dos opciones no es significativa [OR de muerte o discapacidad con el tratamiento quirúrgico de 0.75, IC 95% (0.52-1.11), p=0.15]. En un estudio prospectivo randomizado (60), la cirugía sobre hematomas superficiales condujo a un mejor pronóstico funcional de manera significativa cuando se comparó con el tratamiento médico, si bien no hubo diferencias en relación a la mortalidad. En los análisis por subgrupos del estudio STICH (10), se mostraba un pronóstico más favorable con la cirugía en el caso de hematomas lobares [OR de 0.71, IC 95% (0.47-1.08)] y sobre todo, si el hematoma se situaba a menos de 1 cm de la superficie cortical [OR de 0.69, IC 95% (0.47-1.01)]. En este último grupo de pacientes, la cirugía se asociaba a un beneficio relativo del 29% en cuanto a pronóstico funcional comparado con tratamiento médico (10). Al no existir beneficio significativo con la intervención, se ha puesto en marcha una prueba quirúrgica, STICH II, para comprobar si la cirugía obtiene mejores resultados que el tratamiento médico en hematomas intracerebrales espontáneos lobares situados a menos de 1 cm de la superficie cortical (57). En este estudio se concluye que la cirugía precoz no mejora el pronóstico en pacientes conscientes con un hematoma superficial con un volumen entre 10 y 100 mililitros (69).

Por otro lado, el tratamiento quirúrgico de los *hematomas profundos* es mucho más controvertido. El pronóstico es peor que el de los superficiales, al afectarse la cápsula interna y, además, es más elevado el riesgo de que la cirugía lesione las estructuras indemnes<sup>(57)</sup>. Hay algunas publicaciones que comparan el tratamiento médico y quirúrgico de los hematomas profundos que afectan tanto al tálamo como al putamen en conjunto<sup>(6;10;66;70)</sup>. En un meta-análisis realizado en el año 2012<sup>(6)</sup>, sobre 1379 pacientes, no existieron diferencias significativas en cuanto a un mal pronóstico funcional (muerte, estado vegetativo o discapacidad severa) entre el tratamiento médico y el tratamiento quirúrgico [OR 0.84 IC 95% (0.65-1.10), p=0.20], si bien la heterogeneidad entre los estudios era relevante. En un estudio prospectivo del año 2001 sobre 34 pacientes<sup>(70)</sup>, no se recomienda la craneotomía convencional, ya que se comprobó que las diferencias de mortalidad y pronóstico funcional de la evacuación respecto al tratamiento médico no eran significativas. Igualmente, en el estudio STICH<sup>(10)</sup>, el pronóstico entre las dos modalidades de tratamiento era similar [OR de pronóstico desfavorable de 1.05, IC 95% (0.69-1.62)]. En una serie retrospectiva de 400 pacientes en la que el tratamiento quirúrgico consistió en craneotomía convencional, endoscopia y aspiración estereotáctica<sup>(66)</sup>, se llegó a la conclusión de recomendar cirugía en aquellos hematomas profundos con un volumen superior a 30 cc en pacientes con un nivel de conciencia de menos de 12 puntos según la escala de Glasgow, ya que la mortalidad disminuía de manera significativa.

Considerando por separado los hematomas localizados en el tálamo, en general se piensa que la cirugía aporta muy poco en cuanto a mortalidad y pronóstico funcional <sup>(9;64;71)</sup>, por lo que no se recomienda. Únicamente se indicaría la colocación de un drenaje ventricular externo en los casos en los que exista hidrocefalia aguda asociada a la hemorragia.

En relación a los hematomas putaminales, existe una gran variabilidad de resultados según los diferentes estudios realizados, por lo que es complicado tomar la decisión de someter o no al paciente a una intervención quirúrgica (Tabla 3). En varias publicaciones, el nivel de conciencia orienta hacia el tratamiento más adecuado <sup>(72-75)</sup>. En general, para este tipo de hematomas se recomienda tratamiento conservador si el nivel de conciencia está situado entre 13 y 15 puntos según la escala de Glasgow y el tratamiento quirúrgico estaría indicado entre 6 y 12 puntos de la escala de Glasgow <sup>(72-75)</sup>; por debajo de este nivel, debido a los pésimos resultados, no se recomienda tomar ninguna medida agresiva <sup>(72;74;75)</sup>, si bien algún estudio encontró cifras de mortalidad significativamente mejores con la cirugía, pero sin diferencias en cuanto a pronóstico funcional <sup>(73)</sup>. En un artículo sobre 265 hematomas putaminales <sup>(76)</sup>, según la extensión de la hemorragia, se recomienda cirugía cuando esta afecta a la cápsula interna pero sin llegar al mesencéfalo.

Tabla 3. Indicaciones quirúrgicas de los hematomas putaminales en diferentes estudios.

AUTOR (año)	PACIENTES (Cirugía/Médico)	INDICACIÓN CIRUGÍA	OBSERVACIONES
Kaneko (1983) <sup>(74)</sup>	100 (100/0)	GCS 6-12	GCS 6-7 con signos de herniación: sólo reducir mortalidad; mal pronóstico funcional  GCS 8-12: mejor pronóstico funcional y mortalidad
Kanno (1984) <sup>(76)</sup>	265 (144/121)	Afectación cápsula interna. No extensión mesencéfalo	
Waga (1986) <sup>(77)</sup>	182 (44/138)	No recomendable	No diferencias significativas mortalidad y pronóstico funcional respecto al médico
Fujitsu (1990) <sup>(72)</sup>	180 (69/111)	GCS 8-12	No cirugía si signos de herniación
Kanaya (1992) <sup>(73)</sup>	7010 (3375/3635)	GCS 3-12	GCS 13-15: Médico mejor pronóstico funcional y mortalidad (significativo)  GCS 3-12: Cirugía menor mortalidad (significativo); similar pronóstico funcional
Kaya (2003) <sup>(75)</sup>	66 (47/19)	GCS 6-12	GCS 6-7 con signos de herniación: sólo disminuye mortalidad; mal pronóstico funcional  GCS 8-12: mejor pronóstico funcional (no significativo)

### I.1.5. MOMENTO ÓPTIMO PARA LA CIRUGÍA

Existe gran incertidumbre sobre el momento más adecuado para intervenir un hematoma intracerebral <sup>(2)</sup>. Una razón es la falta de consenso sobre lo que se considera como “cirugía precoz” <sup>(2;9)</sup>. Además de no detectar un claro beneficio de la cirugía frente al tratamiento médico, es muy complicado extraer conclusiones sobre el momento óptimo de la intervención quirúrgica a partir de los diferentes estudios randomizados, ya que el tiempo entre el inicio de los síntomas y el momento de la cirugía oscila entre 8 y 72 horas <sup>(60)</sup>.

La cirugía precoz previene los diversos factores que producen la lesión cerebral secundaria; sin embargo, puede ser perjudicial debido al riesgo de resangrado del hematoma, que es más frecuente que se produzca en las primeras horas tras el sangrado inicial y es excepcional a partir de las 24 horas del mismo <sup>(46;47)</sup>. A este respecto, en una serie publicada en el año 1983 <sup>(74)</sup>, tanto la mortalidad como el grado de recuperación funcional fueron más favorables en el grupo en el que se evacuó el hematoma en las primeras 7 horas desde el inicio del ictus respecto a la intervención tardía (generalmente después de 24 horas), además de tener una tasa de complicaciones menor. Asimismo, en otro estudio clínico publicado en el año 2003 <sup>(78)</sup>, donde se comparaba la aspiración estereotáxica y trombolisis en hematomas de ganglios basales realizada en las primeras 24 horas y posteriormente a este periodo, se concluyó que la evacuación precoz produce un porcentaje significativamente mayor de casos con independencia funcional a las 3 semanas (43% frente a 19%,  $p < 0.05$ ). Por último, en un estudio publicado en el año 2001, en el que se compararon los resultados de la intervención quirúrgica realizada en las primeras 4 horas y los que se obtuvieron cuando la cirugía se realizó en las primeras 12 horas, la mortalidad en el primer grupo (cirugía en las

primeras 4 horas) fue del 36% frente al 18% en el segundo, con una tasa de resangrado del 40% frente al 12%, respectivamente <sup>(79)</sup>. Además, se evidenció una relación significativa entre el resangrado y la mortalidad dentro del grupo de aquellos a los que se intervino en las primeras 4 horas <sup>(79)</sup>.

Siguiendo la recomendación de las “*Guías para el Manejo de la Hemorragia Intracerebral Espontánea*” de la American Stroke Association, se concluye que no hay una evidencia manifiesta de que la evacuación muy precoz de un hematoma supratentorial mejore el pronóstico funcional o disminuya la mortalidad, teniendo presente que la craneotomía precoz podría tener efectos perjudiciales debido al riesgo de resangrado que se produce en las primeras horas del cuadro <sup>(9)</sup>.

#### I.1.6. TÉCNICAS MÍNIMAMENTE INVASIVAS

El desarrollo de las técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas para evacuar hematomas intracerebrales espontáneos surge como consecuencia de la ausencia de beneficio clínico significativo de la craneotomía convencional sobre el tratamiento médico en los diferentes estudios realizados para este fin <sup>(11;61;80;81)</sup>. Se argumenta que una de las razones es que la técnica convencional implica la necesidad de generar un daño tisular para acceder al hematoma, especialmente cuando se localizan en estructuras profundas, lo que contrarrestaría los efectos fisiopatológicos beneficiosos de la eliminación de la hemorragia <sup>(7;9-11;17;23;50-52;59;82;83)</sup>.

De esta forma, a las técnicas mínimamente invasivas se les reconocen una serie de ventajas respecto a la craneotomía convencional <sup>(2;11;13-15;48-50;52;84-87)</sup>: disminuir la posibilidad de lesión iatrogénica del cerebro sano especialmente en el caso de hematomas

profundos, un tiempo quirúrgico generalmente más reducido, posibilidad de que el procedimiento se realice bajo anestesia local y menor pérdida sanguínea durante la intervención. Entre las desventajas, destacan una exposición quirúrgica reducida y la imposibilidad de tratar lesiones estructurales como aneurismas o malformaciones arteriovenosas <sup>(2;11;48)</sup>. Las “*Guías para el Manejo de la Hemorragia Intracerebral Espontánea*” establecen que es dudosa la efectividad de la terapia evacuadora mínimamente invasiva, por lo que se considera un procedimiento de investigación <sup>(9)</sup>. En un meta-análisis publicado en el año 2006 <sup>(61)</sup>, se demostró un efecto estadísticamente significativo de la cirugía mínimamente invasiva en reducir la tasa de mortalidad [OR: 0.29 (IC 95%: 0.14-0.59)] y la tasa de muerte y dependencia [OR: 0.48 (IC: 0.24-0.96)]. En un meta-análisis sobre un total de 1955 pacientes de 12 estudios randomizados, se obtuvo una reducción significativa en cuanto a tasa de muerte [OR 0.53 (IC 95%: 0.40-0.71)] y de muerte y dependencia funcional [OR 0.54 (IC 95%: 0.39-0.76)] con las terapias mínimamente invasivas (aspiración estereotáctica y evacuación endoscópica) frente al tratamiento médico o la craneotomía convencional <sup>(84)</sup>.

Las intervenciones mínimamente invasivas para la evacuación de hematomas intracerebrales se clasifican en tres grandes grupos <sup>(2;11)</sup>: aspiración estereotáctica con ayuda de dispositivos mecánicos o con aplicación de sustancias fibrinolíticas y la aspiración endoscópica. Los *dispositivos mecánicos* empleados para la fragmentación de coágulos han sido variados, destacando la cánula con un tornillo de Arquímedes en su interior descrita por Backlund y von Holst <sup>(88)</sup>, el aspirador ultrasónico <sup>(89)</sup>, el nucleotomo modificado <sup>(90)</sup> y el sistema de aspiración con doble vía <sup>(91)</sup>. Hoy en día estos sistemas mecánicos apenas son empleados <sup>(2)</sup>.

La *aspiración estereotáctica unida a la aplicación de sustancias fibrinolíticas* consiste en colocar un catéter en el interior del hematoma empleando la estereotaxia e introducir sustancias fibrinolíticas a lo largo de varios días con el objetivo de licuar el coágulo y, así, facilitar su evacuación a través del catéter <sup>(11)</sup>. Las sustancias fibrinolíticas que se están utilizando habitualmente son la uroquinasa y el activador del plasminógeno tisular (tPA) <sup>(2;11;48;59;85)</sup>. La tasa media de reducción del volumen del hematoma en diferentes estudios en los que se emplea uroquinasa o tPA está comprendida entre un 56% y un 83% <sup>(14;15;78;86;92-95)</sup>. Las dos complicaciones potenciales de esta técnica son las infecciones secundarias a la presencia del catéter en la cavidad del hematoma a lo largo de varios días y el riesgo de resangrado motivado por el empleo de sustancias fibrinolíticas <sup>(2;11;48)</sup>. Sin embargo, en relación a este último punto, se evidencia que la tasa de resangrado tras aspiración y trombolisis está entre un 0% y un 10% de los casos (con una media de un 4%), comparable con la descrita en el caso de que la hemorragia se trate de forma médica (entre un 6 y un 14.3%) <sup>(86)</sup>. De manera general, en diferentes estudios randomizados donde se comparaba el tratamiento médico con la aspiración estereotáctica asociada a la instilación de sustancias fibrinolíticas, no se encuentran diferencias en cuanto a las tasas de mortalidad, si bien los resultados funcionales son mejores con el tratamiento quirúrgico (tabla 4) <sup>(13;96;97)</sup>. Actualmente se ha completado el estudio MISTIE (Minimally-Invasive Surgery plus rtPA for Intracerebral Hemorrhage Evacuation), que es un estudio randomizado, multicéntrico, controlado y estratificado cuyo objetivo fundamental es comparar el tratamiento médico estándar de la hemorragia intracerebral con la intervención quirúrgica asociada a la aplicación de activación del plasminógeno tisular recombinante (rtPA) <sup>(98)</sup>. Se ha observado que el tamaño del coágulo se redujo una media de

un 46% con la aspiración y fibrinólisis (frente a un 4% en el grupo médico) y que la tasa de resangrado sintomático fue de un 8% <sup>(98)</sup>.

Tabla 4. Estudios randomizados de aspiración estereotáctica con fibrinólisis.

AUTOR (AÑO)	CIRUGÍA/ MÉDICO	DATOS ESTUDIO	SUSTANCIA FIBRINOLÍTICA	MORTALIDAD	MORBILIDAD
Teernstra (2003) <sup>(13)</sup>	36/34	GCS 2-10 (no respuesta verbal)  Cualquier localización  > 10cc	Uroquinasa	OR 0.23 (0.05-1.20) p=0.08	OR mortalidad y dependencia 0.52 (1.2-2.3)  p=0.38
Wang (2009) <sup>(97)</sup>	195/122	GCS > 8  Ganglios basales  25-40 cc	Uroquinasa	A los 3 meses:  6.7% Cirugía  8.8% Médico  p=0.44	Dependencia (3 meses):  40.88% Cirugía  63.03% Médico  p<0.0001
Kim (2009) <sup>(96)</sup>	204/183	GCS 13-15  Ganglios y tálamo  < 30cc	Uroquinasa	1 mes:  1.0% Cirugía  1.1% Médico  p=0.917	Media Barthel modificado 6 meses:  90.9 Cirugía  62.4 Médico  p=0.011

El tercer grupo de técnicas mínimamente invasivas lo constituye la *aspiración endoscópica* de hematomas intracerebrales. En una revisión de diferentes series, la tasa de evacuación de la hemorragia intracerebral con procedimientos endoscópicos está comprendida entre un 83.4% y un 99% <sup>(99)</sup>. Se han publicado dos estudios randomizados en los que se comparaba el tratamiento médico con la evacuación

endoscópica <sup>(17;83)</sup>. De manera general, esta terapia obtuvo tasas de mortalidad inferiores <sup>(17;83)</sup> y mejor pronóstico funcional <sup>(17)</sup>. Actualmente, se está iniciando el estudio randomizado ECMOH (Endoscopic Surgery versus Conservative Treatment for the Moderate-Volume Hematoma), diseñado para evaluar si el tratamiento endoscópico es mejor que el tratamiento médico en el caso de hematomas espontáneos de ganglios basales con un volumen comprendido entre 20 y 40 mililitros y en pacientes con un nivel de conciencia según la escala de Glasgow de más de 8 puntos <sup>(100)</sup>.

A la evacuación endoscópica se le reconocen una serie de ventajas respecto a la craneotomía convencional y la aspiración con fibrinólisis. Al tratarse de una terapia mínimamente invasiva, la agresión quirúrgica que se produce es menor, lo cual favorecería un mejor pronóstico funcional en los enfermos, <sup>(20;23;83;101)</sup>. Como el tiempo quirúrgico empleado en la evacuación es menor comparado con la craneotomía convencional y la aspiración estereotáctica con fibrinólisis, la descompresión cerebral sería más rápida, lo cual tiene importantes implicaciones en el pronóstico vital y funcional <sup>(18;20)</sup>. El tiempo de apertura de los tejidos blandos y el hueso de la craneotomía convencional es mayor que el de la realización de un trépano necesario en el caso de la utilización de la endoscopia <sup>(101)</sup>. Por otro lado, el cálculo de las coordenadas estereotácticas y la actuación de las sustancias fibrinolíticas sobre el coágulo requieren tiempo en el caso de la aspiración estereotáctica y fibrinólisis <sup>(18;23)</sup>. Asimismo, a diferencia de la craneotomía clásica, se ha comprobado que la pérdida sanguínea es mínima <sup>(20;66;102)</sup>. En comparación con la aspiración estereotáctica con o sin fibrinólisis, se tiene una muy buena visualización de la zona quirúrgica, lo que permite un control adecuado del sitio del sangrado, pudiendo identificarlo y tratarlo

directamente <sup>(22;23;83;101;103;104)</sup>. A través de la vaina endoscópica, se pueden introducir pinzas bipolares o agentes hemostáticos para detener el sangrado <sup>(22)</sup>. Las tasas de resangrado tras la realización de la endoscopia se sitúan en las diferentes publicaciones entre un 0% y un 3.6% <sup>(18;20;21;23;101-111)</sup>, mientras que las de la aspiración estereotáctica están comprendidas entre un 7% y 15% <sup>(20)</sup> y las de la craneotomía entre un 5% y un 10% <sup>(102;103)</sup>. Además, el periodo de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos es significativamente menor en algunas series <sup>(23)</sup>, lo cual implicaría un riesgo menor de complicaciones de índole infecciosa y una relación coste-beneficio más favorable.

## **I.2. MODELOS EXPERIMENTALES DE HEMORRAGIA INTRACEREBRAL**

El desarrollo y estudio de varios modelos experimentales de hemorragia intracerebral ha favorecido el conocimiento de múltiples aspectos fisiopatológicos asociados a la presencia de un hematoma intraparenquimatoso, como los resultantes del efecto de masa de la lesión, la hipertensión intracraneal, las alteraciones del flujo sanguíneo, la asociación entre las sustancias derivadas del hematoma, la modificación de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y la formación del edema cerebral. Asimismo, han permitido conocer multitud de eventos moleculares y bioquímicos e, incluso, probar la eficacia de ciertas terapias, tanto farmacológicas como quirúrgicas <sup>(112)</sup>.

Existen dos formas básicas de generar un hematoma dentro del cerebro en estos modelos: mediante la inyección local de colagenasa bacteriana o la inyección local de sangre autóloga <sup>(112;113)</sup>.

### I.2.1. HEMORRAGIA INDUCIDA POR COLAGENASA BACTERIANA

El modelo de hemorragia inducida por colagenasa bacteriana fue desarrollado inicialmente por Rosenberg al inyectarla en los ganglios basales de la rata <sup>(114)</sup>. Las colagenasas comúnmente empleadas en estos estudios proceden de la bacteria *Clostridium histolyticum* <sup>(115)</sup>. Las colagenasas son enzimas proteolíticas presentes como formas inactivas en el interior de las células y son secretadas por células mononucleares en los lugares de inflamación <sup>(114)</sup>. Se encargan de catalizar la hidrólisis del colágeno. Como el colágeno es una molécula fundamental de la lámina basal de los vasos sanguíneos cerebrales, la colagenasa bacteriana inyectada genera una disolución de la matriz extracelular situada alrededor de los capilares cerebrales, causando una apertura de la barrera hematoencefálica y un sangrado intraparenquimatoso <sup>(112;113;116)</sup>. El volumen de hemorragia generado muestra una buena correlación con la cantidad de proteasa utilizada <sup>(112)</sup>.

Además de su simplicidad y reproductibilidad, este modelo genera un hematoma que presenta importantes semejanzas con el espontáneo en los humanos. Al producirse una extravasación sanguínea, la hemorragia se va generando a lo largo del tiempo, lo cual puede simular el crecimiento de la lesión que se observa en algunos pacientes durante las primeras horas del suceso. Asimismo, como la tasa de reabsorción del coágulo es más lenta que en el modelo de inyección local de sangre autóloga y más similar a lo que ocurre de forma espontánea, permite realizar estudios más fiables durante un extenso periodo de tiempo <sup>(115)</sup>.

Algunas desventajas importantes de la utilización de la colagenasa bacteriana son la intensa reacción inflamatoria que produce esta sustancia <sup>(117)</sup> y la posible toxicidad de dicha enzima a varias líneas celulares que no es representativa de la lesión que se produce en situación real <sup>(118)</sup>.

Los animales que se utilizan como modelos de hematoma inducido por colagenasa bacteriana son la rata <sup>(114;119;120)</sup>, el ratón <sup>(121;122)</sup> y, en menor medida, el cerdo <sup>(123-126)</sup>.

### I.2.2. HEMORRAGIA POR INYECCIÓN LOCAL DE SANGRE AUTÓLOGA

La inyección local de sangre autóloga es otro método de producción experimental de una hemorragia cerebral. Se introduce una determinada cantidad de sangre en una zona concreta del cerebro en un tiempo determinado, logrando un volumen consecuente de hematoma.

Esta técnica es muy útil en el estudio de los efectos mecánicos de la hemorragia intracerebral (efecto de masa, presión intracraneal, flujo sanguíneo cerebral, presión de perfusión, función neurológica, toxicidad celular); sin embargo, no puede evaluar los efectos posibles de un resangrado o de una ruptura vascular <sup>(113;127)</sup>.

Evidentemente, una importante desventaja del modelo es la falta de similitud con la hemorragia espontánea que se produce como consecuencia de la ruptura de un vaso intracerebral <sup>(112;113;127-129)</sup>. Otra desventaja reside en la ausencia de crecimiento del hematoma, al no producirse ninguna rotura de las estructuras vasculares <sup>(127-129)</sup>. Además, la propia aguja que introduce la sangre en el parénquima cerebral puede generar un daño tisular <sup>(129)</sup>. Por último, pueden producirse fugas de la sangre inyectada a lo largo del espacio

subaracnoideo o intraventricular o situaciones de reflujo de sangre a nivel de la aguja de inyección <sup>(112;113)</sup>.

### I.2.3. CONSIDERACIONES SOBRE LOS MODELOS ANIMALES

La semejanza con la especie humana es una de las principales ventajas para la utilización de los *primates* como modelo experimental de hemorragia intracerebral <sup>(113)</sup>. Se han realizado estudios sobre la alteración del flujo sanguíneo cerebral tras un hematoma intracerebral <sup>(130)</sup>, al igual que la aplicación de ciertas terapias, como la aspiración con inyección de uroquinasa <sup>(112)</sup> y el trasplante de células madre mesenquimales humanas <sup>(131)</sup>. El coste económico es uno de los importantes inconvenientes relacionados con la investigación en primates <sup>(113)</sup>.

A pesar del coste económico y su consideración como animal de compañía, el *perro* también es utilizado como modelo experimental de hemorragia intracerebral. En estos animales, se han realizado varios estudios fisiopatológicos relacionados, por ejemplo, con la penumbra isquémica o la presión intracraneal <sup>(132;133)</sup>; investigaciones sobre técnicas de imagen de los hematomas <sup>(134)</sup>; estudios sobre la aplicación de técnicas mínimamente invasivas para la evacuación de hematomas intracerebrales <sup>(135;136)</sup>; y, por último, investigaciones dirigidas a estudiar los resultados y efectos fisiológicos sobre el flujo sanguíneo y la presión cerebral de la aplicación de determinadas sustancias farmacológicas, como el manitol <sup>(137)</sup>, el suero hipertónico <sup>(138;139)</sup> y fármacos antihipertensivos <sup>(140)</sup>.

Debido al carácter de animal de compañía y a la posibilidad de utilizar otros animales con los mismo fines, existen pocos estudios de hematoma intracerebral experimental utilizando los *gatos* como

modelo <sup>(113)</sup>. Entre ellos destacan algunos relacionados con el edema cerebral <sup>(141;142)</sup>.

Los *conejos* son modelos más adecuados para el estudio de técnicas quirúrgicas y respuestas fisiológicas tras la lesión generada por la hemorragia intracerebral, debido a que tienen mayor tamaño que otros roedores como los ratones y ratas <sup>(113)</sup>. Así, se han realizado estudios en los que se evaluaban técnicas de imagen <sup>(143)</sup> y procedimientos quirúrgicos mínimamente invasivos <sup>(144-147)</sup>.

Sin embargo, los pequeños roedores, la *rata* y el *ratón*, son animales clásicamente utilizados como modelo experimental de hemorragia intracerebral. Entre sus ventajas destacan su bajo coste y su amplia disponibilidad. Los ganglios basales constituyen la localización que con más frecuencia se utiliza para producir la hemorragia cerebral <sup>(112;113)</sup>. El pequeño tamaño de sus cerebros facilita los análisis inmunohistoquímicos y bioquímicos <sup>(113;127)</sup>. Aunque este mismo hecho hace que no se consideren modelos óptimos para el estudio de diferentes técnicas de evacuación quirúrgica <sup>(113)</sup>. Una importante desventaja de los roedores es la escasa cantidad de sustancia blanca cuando se compara con otros animales de experimentación <sup>(113)</sup>. Existe la posibilidad de modificar el genoma de los ratones, lo que ayuda a dilucidar los mecanismos secundarios de lesión cerebral tras el hematoma <sup>(113;148)</sup>. Entre la gran variedad de estudios que se han realizado en estas especies, destacan los realizados sobre el flujo sanguíneo cerebral en el tejido situado alrededor del hematoma y los factores asociados con la lesión cerebral secundaria al hematoma, como la trombina <sup>(149;150)</sup>, la hemoglobina <sup>(151)</sup>, el complemento <sup>(152;153)</sup>, las sustancias inflamatorias <sup>(44;153)</sup> o la apoptosis <sup>(154)</sup>.

Por último, el *cerdo* constituye un modelo experimental muy adecuado para investigar sobre la hemorragia cerebral, especialmente debido al tamaño del cerebro y por la cantidad de sustancia blanca que posee, con una proporción de sustancia gris-blanca muy similar a la de los humanos <sup>(112;113;128)</sup>. Gracias al tamaño del encéfalo, mediante la inyección de sangre autóloga en el lóbulo frontal, se pueden generar hematomas con una entidad lo suficientemente significativa como para que sea muy útil para el estudio de la evacuación quirúrgica <sup>(112;155)</sup>.

Por otro lado, al tener una cantidad significativa de sustancia blanca, el cerdo es un modelo muy apropiado para valorar el edema tras la hemorragia intracerebral <sup>(155)</sup>. Se han realizado estudios para conocer los mecanismos fisiopatológicos asociados al hematoma intracerebral. Así, se ha documentado la aparición de edema cerebral en la zona perihematoma de manera precoz, en las primeras ocho horas <sup>(155-158)</sup>, tras haber infundido la sangre, alcanzando un pico a las 48 horas <sup>(156)</sup>. Asimismo, se ha observado que a este edema precoz contribuyen algunos factores como la presión hidrostática generada por el acúmulo de proteínas plasmáticas en el espacio extracelular detectable a partir de la primera hora, que provoca movimientos de agua desde la sangre al parénquima cerebral <sup>(155)</sup>, y la activación de la cascada de la coagulación y conversión de protrombina a trombina, al evidenciar que los animales a los que se les infundía con sangre heparinizada no desarrollaban edema <sup>(159)</sup>. Sin embargo, durante las primeras ocho horas, no se ha observado que el edema se tiña de azul al administrar Azul de Evans tras generar el hematoma, lo que sugiere que en esta fase no hay alteración de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica como factor que contribuya al edema <sup>(155)</sup>. También se ha evidenciado que, alrededor de la hemorragia inducida experimentalmente, la concentración de fosfatos de alta energía (ATP,

fosfocreatina) y de carbohidratos (glucosa, glucógeno) no se modifica o aumenta. Junto al aumento del lactato observado, esto se interpreta como una reducción de la tasa metabólica, lo que apoya la hipótesis de que el edema no se debe a un déficit energético <sup>(158)</sup>.

Además de estudiar los factores asociados al edema cerebral, se han investigado en el cerdo fenómenos fisiopatológicos que se producen tras la hemorragia y que contribuyen al daño cerebral. Así, se ha demostrado la existencia de un stress oxidativo, detectándose rápidamente productos de oxidación como bilirrubina oxidada <sup>(156)</sup>, superóxido dismutasa <sup>(156)</sup>, malondialdehído <sup>(156)</sup>, hemo-oxigenasa <sup>(160)</sup> y carbonilo proteínas <sup>(160;161)</sup>. Se ha evidenciado que el hierro derivado de la hemorragia es un factor que induce esta situación de stress oxidativo <sup>(162)</sup>.

Se han estudiado las lesiones que se observan a través de microscopía óptica y electrónica en la zona perihematoma tras la inyección de sangre autóloga en el núcleo estriado del cerdo <sup>(163)</sup>. Con microscopio de luz, se ha observado a las 24 horas una lesión celular, la cual aumenta en magnitud a las 48 horas, apareciendo en este periodo necrosis celular; a la semana de haberse producido el hematoma, se evidencia astrogliosis e infiltración microglial <sup>(163)</sup>. Con el microscopio electrónico, a las 24 horas se observa tumefacción celular, disolución de organelas celulares y desmielinización de fibras nerviosas; a las 48 horas, la tumefacción y la desmielinización son mucho más evidentes, añadiéndose datos de necrosis, como desintegración de nucleolos y aparición de lisosomas; a los 7 días, se describe una reducción del daño celular y de las fibras nerviosas y aparecen gránulos de lipofucsina y tumefacción mitocondrial <sup>(163)</sup>.

El modelo de hemorragia experimental en el cerdo también se ha empleado para realizar estudios sobre la utilidad de la resonancia magnética en la detección de un sangrado intraoperatorio, concluyendo que la secuencia T2 de eco-gradiente era la más útil para este fin <sup>(164)</sup>.

Asimismo, se ha utilizado para ver los efectos de la aspiración del hematoma tras la administración de tPA. Con esta terapia, se ha observado una reducción significativa del volumen de la hemorragia <sup>(165-169)</sup>. Sin embargo, en estos estudios también se han evidenciado datos contradictorios respecto a la repercusión de la aspiración tras administrar tPA en relación al edema cerebral: mientras que en unos artículos el edema aumentó de forma significativa con la fibrinólisis y aspiración <sup>(165-167;169)</sup>, en otro no se observó este fenómeno <sup>(168)</sup>.

Otros autores se han centrado en observar la eficacia de terapias experimentales. Así, la administración intramuscular de desferoxamina produjo en la zona perihematoma una disminución de células marcadas con ferritina, del porcentaje de muerte neuronal y de la lesión de sustancia blanca en el cerdo, lo que se traduce en una reducción de la lesión provocada por el hematoma <sup>(170)</sup>.

Por último, se han realizado estudios neurofisiológicos en el cerdo tras inducir una hemorragia intracerebral mediante la inyección de colagenasa bacteriana <sup>(123-126)</sup>. Se ha evidenciado que la inducción del hematoma reduce la amplitud de los potenciales evocados somatosensoriales en la corteza somatosensorial primaria tanto ipsilateral como contralateral al hemisferio en el que está situada la hemorragia <sup>(125;126)</sup>, al igual que episodios recurrentes de ondas de propagación de despolarizaciones transitorias tanto en el área perihematoma como en el hemisferio contralateral <sup>(124;125)</sup>.

### I.3. BASES DE LA NEUROENDOSCOPIA

La introducción del microscopio quirúrgico a finales de los años cincuenta por Theodore Kurze tras extirpar un neurilemoma a un paciente de 5 años en 1957 con la ayuda del microscopio <sup>(171)</sup>, y el posterior desarrollo de la microneurocirugía gracias a figuras como Yasargil durante la década de los años sesenta han constituido el punto de partida para el desarrollo de la denominada *neurocirugía mínimamente invasiva*. Este término implica la reducción del trauma que el procedimiento quirúrgico aplicado pudiera ocasionar en el cerebro, lo que conlleva una posibilidad de mejorar el pronóstico postoperatorio de los pacientes y minimizar la pérdida sanguínea que pudiera ocasionar una intervención convencional. Los requisitos fundamentales de la técnica mínimamente invasiva son, por un lado, un conocimiento detallado de la anatomía quirúrgica y, por otro, la utilización de mínimos accesos quirúrgicos para alcanzar el objetivo.

La *neuroendoscopia* es una terapia mínimamente invasiva que proporciona un acceso a estructuras cerebrales a través de trépanos en el cráneo, a lo largo de estrechos corredores y con mínima retracción del cerebro, lo que implica una reducción del riesgo de lesión encefálica derivada de la intervención quirúrgica <sup>(24;172)</sup>. Las ventajas de la neuroendoscopia residen en un gran poder de iluminación, en la magnificación, en una elevada precisión para detectar los detalles anatómicos de las estructuras y en proporcionar unos ángulos de visión no accesibles mediante otras técnicas como la microscopía <sup>(27;172)</sup>.

La utilización del endoscopio para procedimientos a nivel del sistema nervioso central se inicia a principios del siglo XX. Durante su desarrollo, se pueden delimitar tres etapas: el nacimiento, el

periodo de declive y el resurgimiento. Los hitos fundamentales en la historia de la neuroendoscopia se resumen en la tabla 5.

Tabla 5. Hitos relevantes de la cirugía endoscópica intracraneal.

AUTOR	AÑO	PROCEDIMIENTO
Lespinasse	1910	Primer procedimiento endoscopio cerebral
Dandy <sup>(173)</sup>	1922	Primera plexectomía endoscópica
Mixter <sup>(174)</sup>	1923	Primera ventriculostomía endoscópica
Fay y Grant <sup>(175)</sup>	1923	Fotografía interior ventricular
Putnam <sup>(176)</sup>	1934	Coagulación endoscópica de plexo coroideo
Guiot	1963	Fotografía color del interior de los ventrículos
Guiot <sup>(177)</sup>	1963	Microneurocirugía transesfenoidal asistida por endoscopio
Fukushima <sup>(178)</sup>	1978	Biopsia tumor intraventricular endoscopio flexible
Pople <sup>(179)</sup>	1983	Biopsia tumor región pineal endoscopio rígido
Powers <sup>(180)</sup>	1983	Extirpación endoscópica quiste coloide
Auer <sup>(16)</sup>	1985	Evacuación endoscópica hematomas intracerebrales
Heilman y Cohen <sup>(181)</sup>	1991	Septostomía endoscópica
Jho y Carrau <sup>(182)</sup>	1997	Resección adenomas pituitarios endoscopia endonasal pura

Básicamente, el *periodo de nacimiento* de la neuroendoscopia abarca la primera mitad del siglo XX. En los años del cambio de centuria, la limitada tecnología endoscópica existente y los escasos conocimientos de fisiología del sistema nervioso eran obstáculos que impedían el desarrollo de la neuroendoscopia <sup>(183)</sup>. Concretamente, desde un punto de vista técnico, los dos principales problemas que existían eran la escasa magnificación de estructuras y la pobre iluminación <sup>(184-186)</sup>. Gracias al desarrollo del endoscopio basado en un sistema de lentes de Nitze a partir de 1879 y a la incorporación de una

bombilla de luz en el extremo distal del endoscopio descrita por Newman en 1883, se empezaron a superar, al menos parcialmente, estos inconvenientes.

El primer procedimiento endoscópico en el sistema nervioso central fue realizado en 1910 por el urólogo norteamericano Victor Darwin Lespinasse (1878-1946). A través de un cistoscopio, este cirujano trató a dos niños con hidrocefalia mediante la fulguración de los plexos coroideos <sup>(184-188)</sup>. En 1923, otro urólogo, William Jason Mixer, realizó la primera ventriculostomía endoscópica con éxito <sup>(174)</sup>.

Sin embargo, la figura clave de esta época y que es considerado como el “Padre de la Neuroendoscopia” fue Walter Dandy. Con este neurocirujano, la endoscopia del sistema nervioso comenzó a madurar, tratando de mejorar muchos aspectos del equipo endoscópico para adaptarlo al campo del sistema nervioso. En 1922 trató de realizar sin éxito una extirpación de los plexos coroideos <sup>(173)</sup>, lo que consiguió diez años más tarde, en 1932, gracias a las mejoras que había añadido al endoscopio <sup>(183;184)</sup>. Sin embargo, él mismo reconoció el uso limitado de este instrumento dentro de la Neurocirugía <sup>(183)</sup>.

Además de las elevadas cifras de mortalidad asociadas a los procedimientos endoscópicos, hay dos razones por las cuales la técnica cae en el *periodo de declive*, que implica una pérdida progresiva de interés en las décadas de los años 50 y 60 <sup>(186;187)</sup>. En primer lugar, como causa más importante, el inicio de la aplicación de las derivaciones ventriculares a partir de la publicación en 1952 del artículo de Nulsen y Spitz para el tratamiento de la hidrocefalia <sup>(189)</sup> y, en segundo lugar, el nacimiento de la microneurocirugía en la década de los sesenta, que permitía realizar intervenciones en regiones

profundas intracerebrales y en la base del cráneo debido a la gran capacidad de magnificación e iluminación que proporciona el microscopio.

*El periodo de resurgimiento* comienza a partir de los años ochenta y, sobre todo, en la década de los noventa <sup>(187)</sup>, en los que la endoscopia se fue nuevamente introduciendo y consolidándose como uno de los procedimientos fundamentales en el campo de la Neurocirugía. Las razones de este resurgir son fundamentalmente técnicas <sup>(186)</sup>. En primer lugar, el desarrollo durante los años sesenta por parte de Hopkins de un nuevo concepto de endoscopio, que ha mejorado claramente en muchos aspectos a los previos <sup>(187)</sup>. En segundo lugar, la invención de las cámaras CCD y su aplicación a la endoscopia a partir de 1983 <sup>(184)</sup>, que produjo una mejora en la transmisión de imágenes y una miniaturización del sistema. Y, por último, la consolidación de la fibra óptica a partir del desarrollo del fibrogastroscoPIO en 1957 por Hirschowitz, Peters y Curtis <sup>(184;187)</sup> y de la descripción de Scarff en el año 1963 de un ventriculoscopio con una luz que se originaba desde una fuente externa y que se transmitía al extremo distal mediante fibra óptica <sup>(184)</sup>.

### I.3.1. FUNDAMENTOS FISICOS

El endoscopio es un instrumento que proporciona iluminación y magnificación de estructuras y, al mismo tiempo, es capaz de transmitir las imágenes de las mismas al cirujano de una forma clara y precisa. Dicha transmisión se realiza mediante un sistema de lentes o a través de fibra óptica (fibroscopios).

### I.3.1.1. La Óptica aplicada a la endoscopia

La luz tiene *naturaleza dual* ya que obedece a leyes que pueden explicarse a partir de una corriente de partículas o corpúsculos o a partir de ondas transversales (movimiento ondulatorio). Considerándola como una onda, se propaga de manera sinusoidal, con campos magnéticos y eléctricos que van generándose de manera continua. Dicha onda electromagnética tiene unos parámetros que la definen, como son la amplitud, el periodo, la frecuencia, la longitud de onda y la velocidad de propagación. En un medio isotrópico u homogéneo, se transmite en forma de línea recta (representada como un *rayo de luz*) y a una velocidad constante.

En el vacío perfecto, la velocidad de la luz es aproximadamente de  $3 \times 10^8$  m/s. En otros medios, la velocidad es menor, dependiendo del denominado *índice de refracción*,  $n$ , que se define como la ratio entre la velocidad de la luz en el vacío y la velocidad en ese medio (190).

$$n=c/v$$

donde,  $n$ =índice de refracción;  $c$ =velocidad de luz en el vacío;  $v$ =velocidad de la luz en el medio determinado.

La *refracción* es un fenómeno que consiste en la desviación que sufre un rayo de luz cuando atraviesa una superficie que separa dos medios con diferentes índices de refracción (Figura 3). Dicho cambio en la trayectoria sigue los principios de la *ley de Snell*, que afirma que el producto del índice de refracción de un medio por el seno del

ángulo de incidencia,  $\theta_1$ , de un rayo de luz que incide sobre una superficie es igual al índice de refracción del segundo medio por el seno del ángulo de refracción,  $\theta_2$  <sup>(190)</sup>:

$$n_1 \sen \theta_1 = n_2 \sen \theta_2$$

donde,  $n_1$  = índice de refracción en el medio 1;  $n_2$  = índice de refracción en el medio 2;  $\theta_1$  = ángulo de incidencia; y  $\theta_2$  = ángulo de refracción.

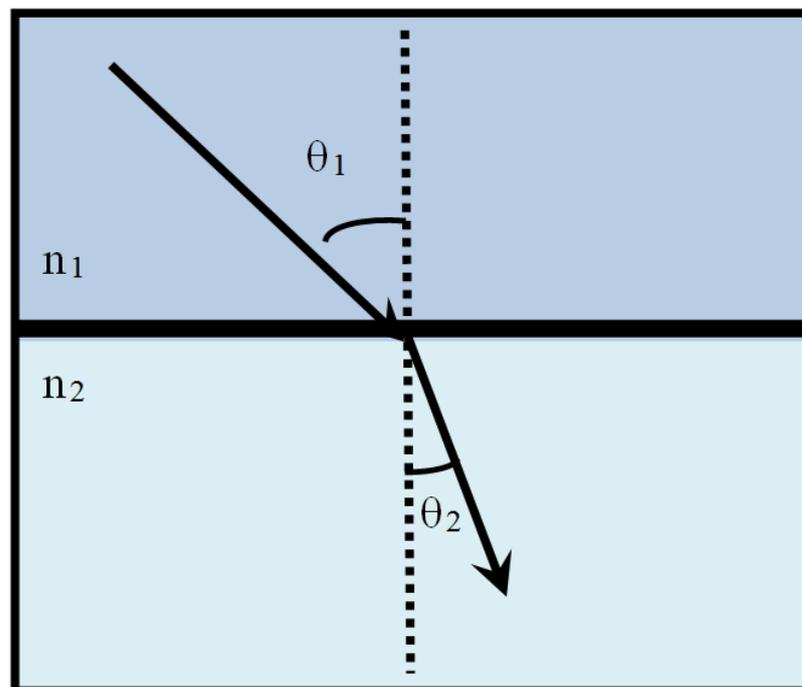


Figura 3. Fenómeno de la refracción.

El fenómeno de la refracción constituye la base de la explicación del funcionamiento de las lentes <sup>(191;192)</sup>. De manera general, las lentes constituyen un sistema óptico con dos superficies refractivas. Pueden ser convergentes o divergentes, en función de cómo se desvíen los rayos de luz paralelos al eje óptico (eje de

simetría que pasa por el centro de curvatura de la lente) que inciden sobre las mismas. Se denomina *punto focal* a aquel foco del eje óptico en el concurren todos los rayos de luz paralelos al eje óptico tras pasar a través de una lente, mientras que la *distancia focal* se define como la distancia existente entre el punto principal de la lente (punto de intersección del eje óptico con el plano principal de la lente) y el punto focal (Figura 4) <sup>(193;194)</sup>.

Las *lentes convergentes* son más gruesas en el centro que en la periferia. Desvían los rayos de luz hacia el punto focal del eje óptico (Figura 4). Por otro lado, las *lentes divergentes* son más gruesas en los extremos que en el centro y desvían los rayos de luz fuera del eje óptico, pareciendo como si dichos rayos se originasen de un punto común del eje óptico (punto focal), un punto virtual (figura 5). Por convención, una lente convergente es una lente positiva, mientras que una divergente, es negativa <sup>(190;194)</sup>.

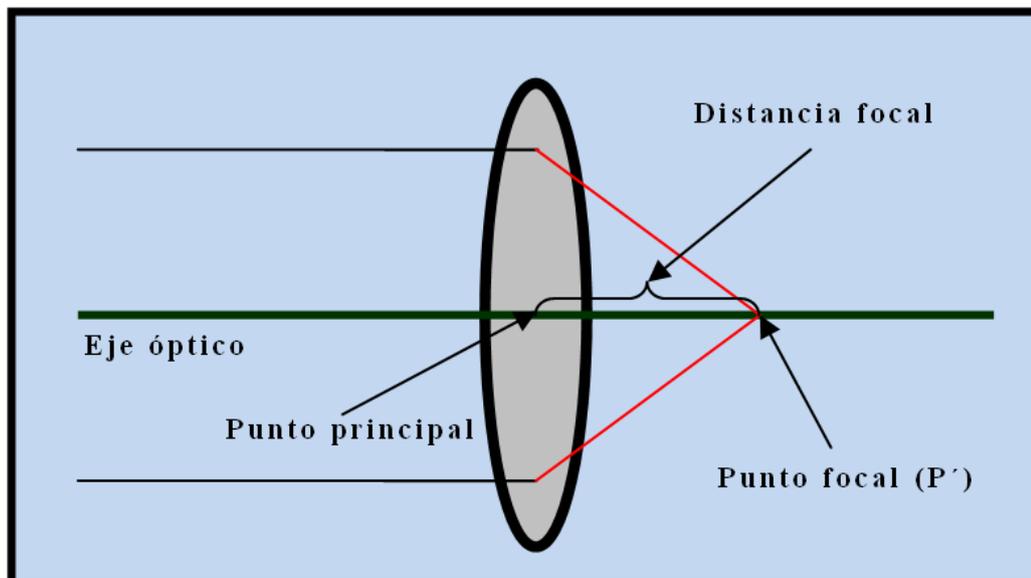


Figura 4. Lente convergente o positiva. Puntos cardinales de un sistema óptico.

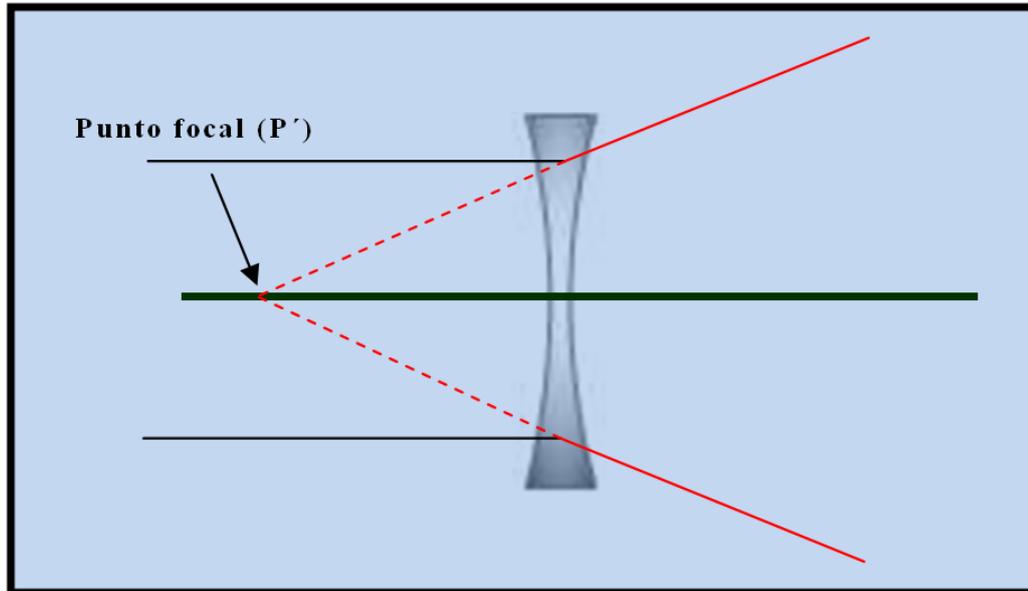


Figura 5. Lente divergente o negativa.

En Óptica, los objetos reales se denominan *objetos extensos*, y poseen longitud, anchura y altura. Se puede considerar a un objeto extenso como constituido por un conjunto de puntos. La localización y el tamaño de la imagen del objeto formada por el sistema óptico podrá ser determinada mediante un método gráfico, a través de los denominados rayos principales, los cuales divergen de un punto del objeto que no se sitúa sobre el eje óptico (figura 6). Para objetos situados más allá del punto focal, las lentes convergentes producen imágenes reales, invertidas y de menor tamaño (figura 6a); si el objeto está a una distancia inferior al punto focal, se produce una imagen virtual, derecha y más grande <sup>(194)</sup>. Por otro lado, las lentes divergentes producen imágenes virtuales, derechas y de menor tamaño que el objeto (figura 6b).

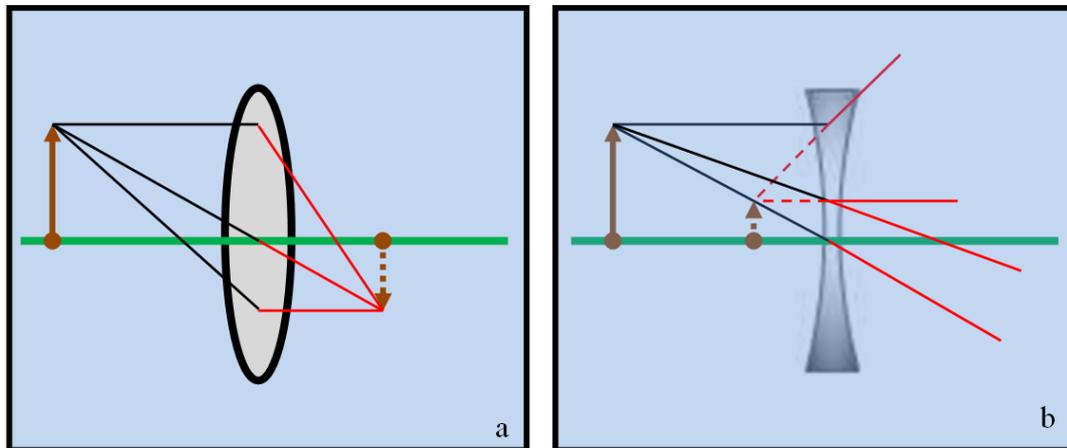


Figura 6. Formación de imágenes en dos tipos de lentes. En la figura a, se forma una imagen invertida al atravesar por una lente convergente. En la figura b, una imagen virtual y de menor tamaño al pasar a través de una lente divergente.

### I.3.1.2. La endoscopia basada en el sistema de lentes

Este tipo de endoscopios consiste en un sistema de múltiples lentes que se encargan de transmitir la imagen a una determinada distancia.

El endoscopio es un instrumento afocal, ya que se considera que tanto el objeto como la imagen obtenida del mismo están en el infinito y que no tiene distancia focal <sup>(195)</sup>.

El sistema endoscópico más básico estaría constituido por una *lente objetivo* y una *lente ocular*. Debido al pequeño diámetro que tiene un endoscopio, el inconveniente de este instrumento sería el que muchos rayos de luz no atravesarían a través de la lente ocular, por lo que se perderían, tal y como se muestra en la figura 7 (superior). Para evitar este fenómeno de pérdida de rayos de luz, se colocará una *lente de campo* a nivel de la imagen interna del objeto producida por la

lente objetivo, la cual trata de desviar los rayos de luz hacia el eje óptico, por lo que los mismos atravesarán la lente ocular (figura 7, inferior) <sup>(191;195;196)</sup>. De esta forma, el campo de visión puede ampliarse sin aumentar el diámetro de la lente ocular, fundamental para la tecnología endoscópica.

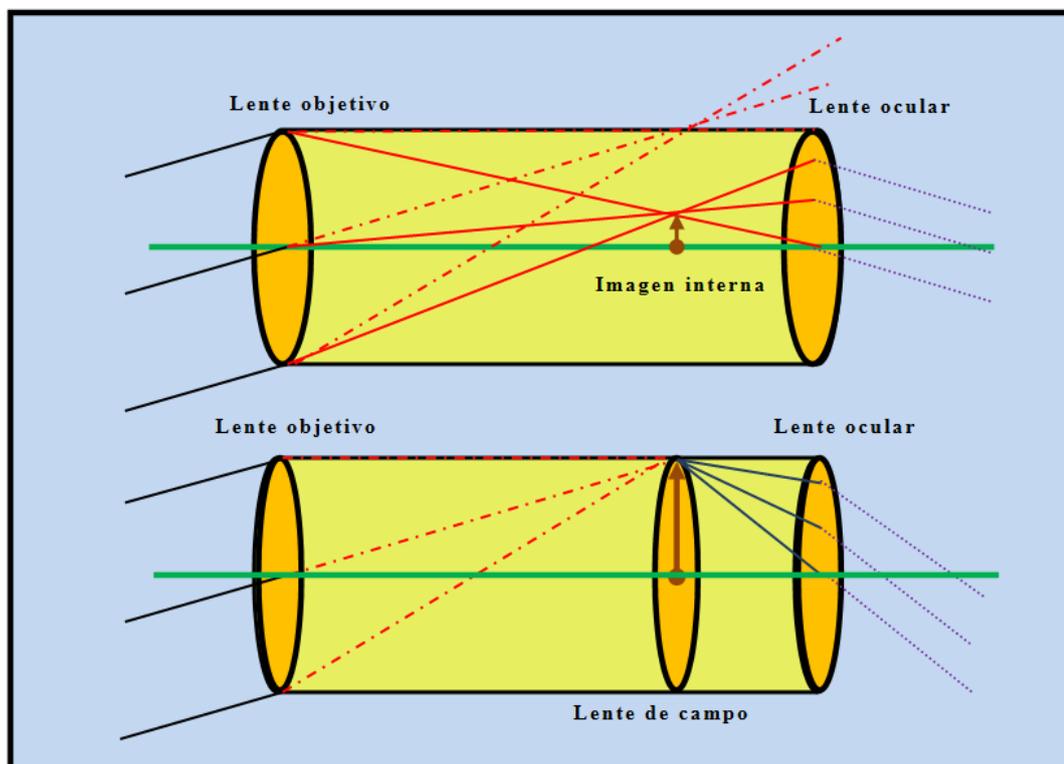


Figura 7. Función de las lentes de campo. En la figura superior se observa que determinados haces de luz, representados como líneas intermitentes, no atraviesan la lente ocular. Si una lente se coloca a nivel de la imagen interna, como se muestra en la figura inferior, esos rayos son desviados hacia la lente ocular, aumentando así el campo de visión.

Por otro lado, la imagen del objeto debe trasladarse a una cierta distancia del mismo. Para ello, se utiliza un sistema de *lentes de relevo*, cuyo número dependerá de la longitud del endoscopio. La forma de llevar la imagen desde la lente objetivo a la lente ocular se muestra en la figura 8. Este tipo básico de dispositivo, constituido por un “tren de lentes” montado sobre un cilindro, fue el fundamento del endoscopio usado en 1879 por Max Nitze para la exploración de la uretra y la vejiga urinaria <sup>(192;197)</sup>.

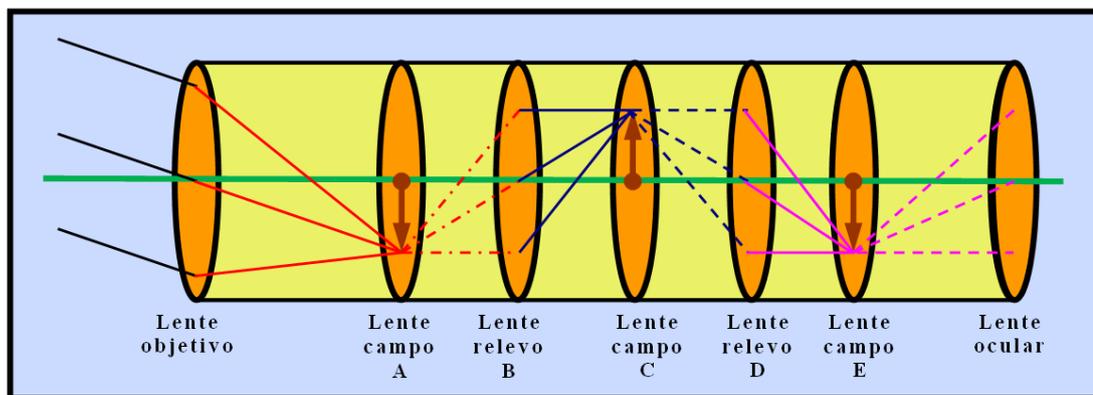


Figura 8. Lentes de relevo. A través de un sistema de lentes de relevo, se transmite la imagen desde la lente objetivo a la lente ocular. La lente objetivo forma una imagen en la lente de campo A. Esta lente redirige los rayos hacia el eje óptico, donde se pone la lente de relevo B, la cual forma la imagen en la lente de campo C y así sucesivamente.

La existencia de múltiples lentes de relevo entre amplios espacios aéreos en los que estaba basado el modelo de Nitze conlleva una serie de problemas, como las posibles inclinaciones o movimientos de cualquiera de las múltiples lentes, lo que puede provocar un deterioro en el funcionamiento del modelo y reducción de

la calidad de la imagen (brillo), debido a una pobre transmisión de la luz, la cual depende de manera directa del índice de refracción del medio que atraviesa. Si los espacios aéreos son sustituidos por vidrio, cuyo índice de refracción es mayor (el cristal tiene un índice de 1.5 y el aire, 1.0), mejorará la transmisión y disminuirá el número de lentes de relevo, por lo que mejorará la calidad de la imagen y abaratará el coste <sup>(191;192;198)</sup>. En el año 1960, el físico británico Harold Horace Hopkins describió un nuevo sistema óptico que tenía un concepto diferente al endoscopio de Nitze <sup>(187)</sup>. En lugar de tener múltiples lentes y grandes espacios aéreos entre ellas, Hopkins utilizó lentes cilíndricas (“rod-lens”) que ocupaban gran parte de la longitud del endoscopio y con mínimos espacios aéreos entre ellas (figura 9). Esto constituye la base del actual *endoscopio rígido de tipo rod-lens* <sup>(191;198-200)</sup>. Debido a este cambio de concepto, este nuevo prototipo de endoscopio conlleva una serie de ventajas: 1) Una imagen con más brillo, por lo que la percepción de los detalles del objeto es superior, 2) un ángulo de visión más amplio, 3) unos parámetros ópticos mejorados, como el color, el contraste o la resolución, y 4) la posibilidad de utilizar sistemas con diámetro más pequeño <sup>(199;200)</sup>. Como consecuencia de la reflexión de la luz, las superficies de cristal pueden tener una pérdida de luz de un 5%. Para evitar este fenómeno, se cubre el vidrio con una capa de fluoruro de magnesio, lo cual disminuye la reflexión y, por lo tanto, mejora las características ópticas del endoscopio <sup>(201)</sup>.

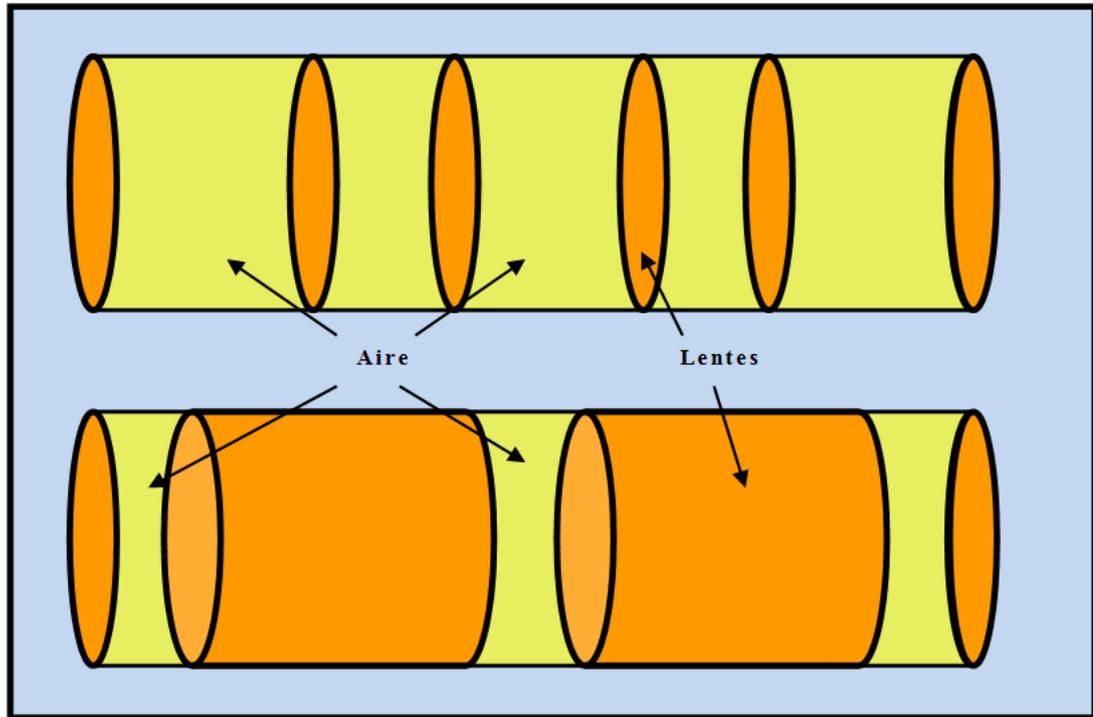


Figura 9. Diferencias entre el endoscopio tradicional (arriba) y el de lentes cilíndricas (rod lens) de Hopkins (abajo).

En la década de los sesenta, se desarrollan las lentes cilíndricas con un gradiente del índice de refracción, denominadas *lentes SELFOC*. Estas lentes se caracterizan por tener un índice de refracción que no es uniforme, como ocurre con las convencionales <sup>(191;192)</sup>, sino que es más alto en el centro y disminuye hacia la periferia <sup>(202;203)</sup>. Por este motivo, los rayos de luz se desvían hacia el centro de la lente. Además, gracias a un proceso de intercambio iónico a alta temperatura que se produce en el material de la lente, el índice de refracción va variando de manera gradual, por lo que los rayos de luz son redirigidos de manera continua hacia un foco <sup>(202)</sup>. Los rayos de luz se transmiten de una forma sinusoidal, hasta alcanzar la superficie opuesta de la lente <sup>(191;192;203)</sup>. El endoscopio con gradiente de índice está constituido por dos lentes SELFOC: la del objetivo y la de relevo.

### I.3.1.3. Fundamentos físicos de la fibra óptica. Fibroscopios

Considerando la ley de Snell ( $n_1 \text{ sen } \theta_1 = n_2 \text{ sen } \theta_2$ ), un rayo de luz incidente que pasa de un medio a otro con índices de refracción diferentes y siendo el índice del primer medio superior al segundo ( $n_1 > n_2$ ), el rayo refractado será desviado de la perpendicular de la superficie que separa a los dos medios. Cuanto mayor sea el ángulo de incidencia, mayor será el ángulo de refracción. Se denomina *ángulo crítico* al ángulo de incidencia relacionado con un ángulo de refracción de  $90^\circ$ , es decir, un rayo refractado que es paralelo a la superficie que separa los dos medios; este ángulo límite dependerá únicamente de los índices de refracción de los dos medios.

$$n_1 \text{ sen } \theta_1 = n_2 \text{ sen } \theta_2$$

$$\text{Si } \theta_2 = 90 \Rightarrow \text{sen } 90 = 1$$

$$\text{sen } \theta_1 = n_2 / n_1$$

Cuando el ángulo de incidencia es mayor que el ángulo crítico, no se produce refracción del rayo de luz, sino que se refleja en su totalidad. Este fenómeno se conoce como *reflexión total interna*. Por tanto, la refracción de la luz desaparece en el ángulo crítico y la reflexión de la misma llega a ser total cuando el ángulo de incidencia es mayor que el crítico. Esto constituye la base física de la fibra óptica <sup>(191;204)</sup>.

Cada fibra óptica consiste en un núcleo central compuesto de vidrio de sílice, que posee un índice de refracción alto, recubierto por un revestimiento de vidrio con un índice de refracción bajo, por lo que

el rayo de luz se refleja totalmente en la pared que separa a estos dos materiales, y se va transmitiendo en zigzag a lo largo de la fibra (figura 10). Las fibras ópticas se agrupan en haces, de manera coherente o incoherente, en función de si las fibras mantienen la orientación de manera constante o no con sus vecinas, respectivamente <sup>(184)</sup>. La agrupación coherente de fibras permite la transmisión de imágenes durante la cirugía, mientras que la disposición incoherente de fibras solamente transmite luz, por lo que se utiliza para aportar luz al campo quirúrgico <sup>(184;198;201)</sup>. Los endoscopios de fibra óptica o fibroscopios llevan la imagen formada en la lente objetivo a la lente ocular mediante un haz de fibras coherentes. Cuanto mayor sea la cantidad de fibras, mejor será la resolución de la imagen. Los fibroscopios modernos contienen entre 10000 y 30000 fibras ópticas <sup>(191;198;201)</sup>.

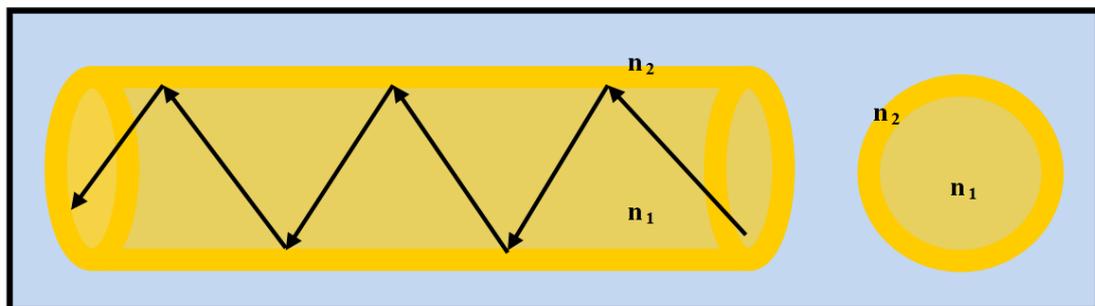


Figura 10. Transmisión en zig-zag del rayo de luz en el núcleo central de la fibra óptica, debido a la reflexión interna total. Esta propiedad se cumple sólo si el índice de refracción  $n_1 > n_2$ .

### I.3.2. EQUIPO DE NEUROENDOSCOPIA

Aparte del endoscopio, para la realización de procedimiento neuroendoscópicos son necesarios otros instrumentos y accesorios que se resumen en la tabla 6.

Tabla 6. Equipo completo para procedimientos de endoscopia <sup>(191;201;205)</sup>.

ENDOSCOPIOS		INSTRUMENTACIÓN	
	Rígido “rod lens”		Pinzas de biopsia
	FibroscoPIO flexible		Pinzas de agarre
	FibroscoPIO dirigitible		Microtijeras
	FibroscoPIO rígido		Catéteres con balón
			Agujas de punción
ACCESORIOS	Vainas		Electrocauterio monopolar
	Cámara		Electrocauterio bipolar
	Monitor TV		Láser
	Sistema de grabación		
	Fuente luz		
	Sistema de irrigación		
	Soporte endoscopia		
	Estereotaxia		

En líneas generales, cualquier **endoscopia** se incluye en uno de dos los grupos de sistemas: los rígidos basados en lentes “rod lens” o los fibroskopios. El *endoscopia rígido de lentes “rod lens”* puede ser utilizado tanto para fines diagnósticos como terapéuticos (figura 11). Los diámetros están comprendidos entre 3.2 y 8.0 mm, dependiendo del fabricante. Puede tener un canal de trabajo para la introducción de instrumentos a través del mismo. Incorporando un prisma por delante de la lente objetivo <sup>(192)</sup>, estos endoscopios pueden tener ángulos de visión diferentes, de 0°, 30°, 70° y 120°. Los endoscopios de 0 y 30° se utilizan para inspeccionar y realizar procedimientos diagnósticos y terapéuticos con el instrumental manejado a través del canal de trabajo, mientras que los de ángulos de visión mayores sólo permiten la exploración, ya que impiden el control del trabajo de la instrumentación <sup>(27)</sup>. El endoscopia de 0° sólo refleja lo que se está

viendo de frente, mientras que los otros ángulos de visión permiten visualizar áreas de difícil acceso <sup>(27;201)</sup>. Sin embargo, la dificultad más importante con los endoscopios angulados es la posibilidad de desorientación.

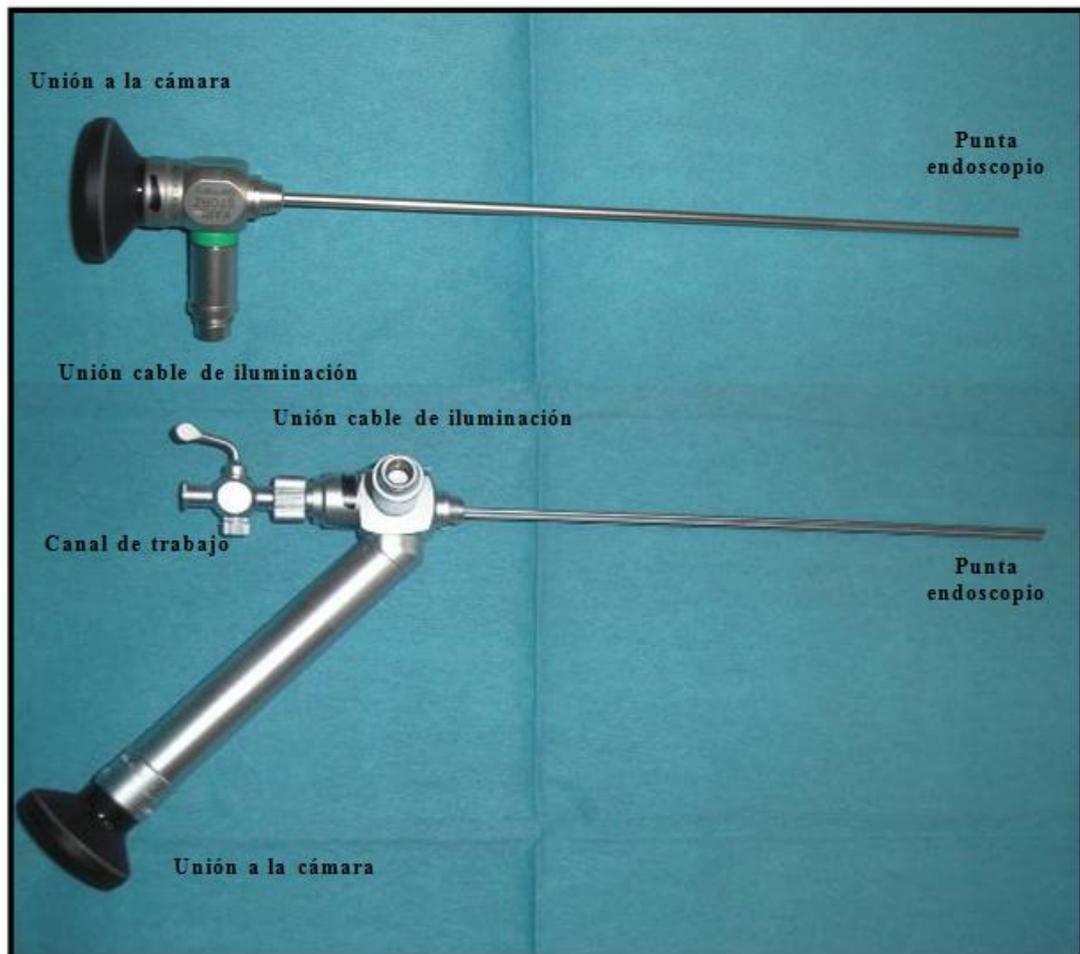


Figura 11. Endoscopios rígidos de lentes. El endoscopio de la parte superior tiene una óptica de 0°, mientras que el inferior, una de 30°. El endoscopio de la parte inferior incorpora un canal de trabajo.

Los *fibroscopios* o *endoscopios basados en la fibra óptica* pueden ser de tres tipos: flexibles, dirigibles o rígidos. El fibroscopio flexible se caracteriza por su pequeño diámetro (menos de 2 mm) y por carecer de canal de trabajo. Se utilizan fundamentalmente como guía

para la correcta posición de un catéter en el interior de una cavidad llena de líquido cefalorraquídeo ya que, debido a su pequeño diámetro, puede ser introducido dentro del mismo catéter a modo de estilete <sup>(201;206)</sup>. El fibroscopio dirigible se caracteriza porque el extremo distal de la fibra óptica puede ser orientado hacia arriba o hacia abajo con unos ángulos de inclinación que varían en función del modelo (-100°/+160°, -100°/+180°, -120°/+170°). Además, tiene diámetros muy pequeños (2.9-4.3 mm) y pueden tener canal de trabajo y/o de aspiración e irrigación. Al mismo tiempo, tiene como ventaja el que el canal de trabajo puede modificarse con el mismo ángulo que la fibra óptica, por lo que permite inspeccionar y trabajar en sitios de difícil acceso o realizar dos procedimientos en sitios diferentes de la cavidad sin necesidad de realizar un trépano diferente <sup>(191)</sup>. Por último, el fibroscopio rígido es un endoscopio que posee un canal de trabajo y uno o dos canales de irrigación y aspiración. Al ser de diámetro pequeño (2.3-4.6 mm), está indicado en casos de ventrículos pequeños. Además, es muy ligero, por lo que es fácilmente manipulable <sup>(191)</sup>.

Cada uno de estos dos grandes grupos de endoscopios tiene unas *ventajas e inconvenientes* que es necesario conocer para escoger el sistema más idóneo para el trabajo a realizar. El endoscopio basado en el sistema de lentes tiene como principal ventaja el que proporciona una calidad de visión excelente. Además, al tener un diámetro mayor, permite la introducción de instrumentos más grandes y robustos a través de los canales de trabajo para la realización de diversos procedimientos. Sin embargo, este endoscopio es más pesado, por lo que tiene una menor maniobrabilidad. Por otro lado, el fibroscopio flexible proporciona imágenes de peor resolución y los canales de trabajo son más pequeños, limitando el tipo de instrumentación que puede ser introducido, pero tiene las ventajas de que son muy ligeros,

por lo que son fáciles de manipular, y al ser flexibles, permite visualizar un mayor campo sin modificar la dirección inicial planificada <sup>(201;205;207;208)</sup>. El fibroscopio rígido se sitúa entre los endoscopios de lentes y los fibroscopios flexibles, ya que produce imágenes de mayor calidad que el flexible, pero pesa mucho menos que el de lentes, por lo que es manipulable con mayor facilidad <sup>(191)</sup>.

Junto al endoscópico, existen una serie de **accesorios** que cumplen varias funciones necesarias para el correcto funcionamiento del sistema.

Las *vainas* permiten canular el espacio lleno de líquido sobre el que se va a trabajar e introducir y retirar el endoscopio a través de ellas tantas veces como sean precisas sin dañar el tejido nervioso que pueda producirse por estas maniobras. La mayor parte de las vainas se introducen en el parénquima cerebral junto con un obturador, el cual se retira al colocar el dispositivo en el sitio deseado. Habitualmente, a estas vainas se le incorporan una serie de canales (entre 1 y 5): el canal óptico, por donde se introduce el endoscopio, y el o los canales de trabajo, por donde se insertan y retiran los instrumentos de trabajo, y el o los canales de irrigación y aspiración (figura 12) <sup>(191;201;205;209)</sup>.

La *cámara de televisión* es uno de los componentes esenciales de todo sistema endoscópico. Se utiliza la denominada cámara chip o dispositivo de cargas eléctricas interconectadas (CCD), de circuitos integrados. El chip está constituido por una serie de células fotoeléctricas horizontales y verticales, que se disponen en líneas que se entrecruzan en puntos que se denominan pixels. Gracias al efecto fotoeléctrico, cuando un haz de luz de un objeto determinado incide sobre estos puntos, se genera una corriente eléctrica, cuyo voltaje será directamente proporcional al brillo de la luz. Con las corrientes

eléctricas de diversos voltajes generadas, se crea la imagen digital del objeto. Actualmente, existen dos tipos de CCD: la cámara de simple chip, que es el que habitualmente se utiliza en neuroendoscopia, o la de tres chips <sup>(198;201)</sup>. Para la iluminación durante un procedimiento endoscópico se utiliza la luz de xenón como *fuentes de luz* (figura 13), la cual se transmite al endoscopio mediante un haz incoherente de fibras ópticas. Junto con la *cámara de TV y grabadora*, suele colocarse en un mueble que permite la fácil manipulación de los mismos (figura 14).



Figura 12. Vaina de operación. Este accesorio permite que el endoscopio pueda ser introducido y retirado varias veces a través del canal óptico sin dañar las estructuras anatómicas mediante estas maniobras. Además, puede incorporar canales de trabajo y canales de irrigación-aspiración. En el recuadro inferior derecha, se observa el ensamblaje del endoscopio con la vaina.

Para obtener una buena visualización del campo, es necesario tener el medio lo más transparente posible. Ello se consigue gracias a un *sistema de irrigación*, que puede hacerse de manera manual o mediante bombas de irrigación.



Figura 13. Fuente de luz de xenón de 300W.



Figura 14. Torre de endoscopia en el que se incluyen los monitores, el sistema de grabación, la fuente de iluminación, un ordenador y una cámara.

Los *soportes o sistemas de fijación del endoscopio* pueden llegar a ser útiles en procedimientos de larga duración con

endoscopios rígidos de lentes, debido al cansancio que puede originarse cuando son sostenidos y manejados por el cirujano. El mecanismo de fijación de estos soportes puede ser mecánico, electromagnético o neumático.

Con la finalidad de aumentar la seguridad y precisión durante los procedimientos endoscópicos, se pueden utilizar los *sistemas de guía estereotáxica* <sup>(25;26;210-215)</sup>. Con estos accesorios, se puede realizar una planificación preoperatoria del punto de entrada y de la trayectoria del endoscopio más adecuada hacia el objetivo, evitando lesionar de manera innecesaria estructuras intracerebrales, y servir como guía intraoperatoria para confirmar la orientación espacial durante el procedimiento quirúrgico <sup>(27;210;212;213;216-219)</sup>. Estos sistemas de ayuda por imagen se han encontrado útiles como guías en casos de ventrículos pequeños o para acceder al tercio posterior del tercer ventrículo, para seleccionar el punto de entrada en las lesiones quísticas, para mantener la orientación y localizar el punto de fenestración más apropiado en el caso de hidrocefalias multiloculadas y para la realización de ventriculostomías en el caso de suelos del tercer ventrículo engrosados y no transparentes <sup>(210;213;218;220-224)</sup>. Los sistemas de estereotaxia pueden ser con o sin marco. La estereotaxia con marco se utiliza fundamentalmente localizar con precisión el sitio de biopsia y resección tisular y para guiar el trayecto del neuroendoscopio <sup>(217)</sup>. Las grandes desventajas de este tipo de estereotaxia son el tener que fijar un marco a la cabeza del paciente, la dificultad de movimientos que genera un arco voluminoso y pesado y la mayor duración del procedimiento, debido a la necesidad de colocar dicho arco y los posteriores estudios de imagen que se realizan el mismo día de la cirugía <sup>(217;218)</sup>. La estereotaxia sin marco no dificulta manejar libremente el endoscopio y, además, permite controlar a

tiempo real la posición del extremo del mismo al igual que la trayectoria <sup>(210;213;218)</sup>. Asimismo, la planificación de la cirugía puede realizarse los días previos a la misma, lo que implica acortar el tiempo del procedimiento <sup>(217;218)</sup>. Un problema a tener en cuenta a la hora de emplear estos sistemas es el desplazamiento de los tejidos durante la cirugía debido a la pérdida de líquido cefalorraquídeo y a la posición de la cabeza, lo que provoca una pérdida de precisión de la planificación previa <sup>(208;212;213;217;219;225)</sup>.

Por último, junto al endoscopio y a sus accesorios, existe una serie de **instrumentos** que son introducidos a través de los diferentes canales de trabajo y que se cumplen diversas funciones para el manejo de la patología determinada. Entre estas herramientas, existen *pinzas de biopsia* y *de agarre* y *microtijeras* (figura 15), diseñados para la disección, tracción y tomar biopsias de los diversos tejidos. Los *catéteres con balón* tratan de dilatar las aperturas creadas en las membranas. Además, al inflarse el balón, las estructuras se comprimen y favorecen la hemostasia. Estos balones son utilizados con frecuencia para abrir el suelo del tercer ventrículo <sup>(201)</sup>.

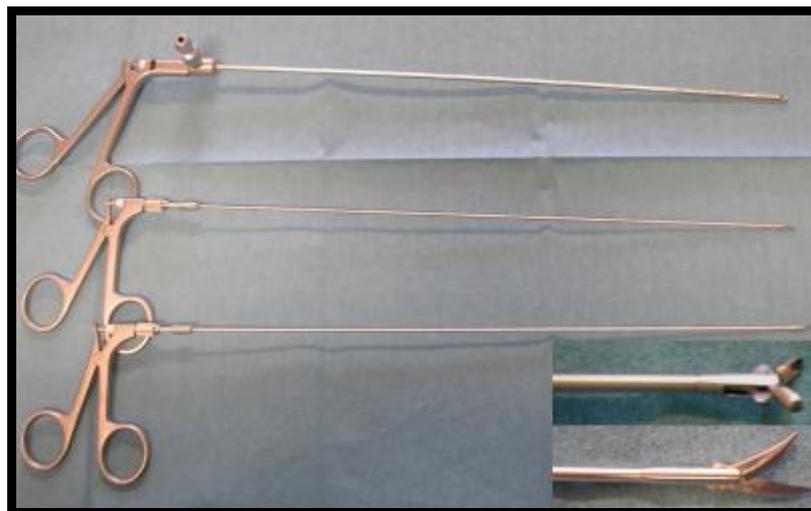


Figura 15. Instrumentos microquirúrgicos para endoscopia: pinzas de biopsia y tijeras.

En cirugía endoscópica, la hemostasia es fundamental, debido a que el sangrado impide una buena calidad de imagen. Gracias a la generación de una corriente eléctrica, *los instrumentos de electrocauterización* (figura 16) logran coagular o cortar tejidos <sup>(198)</sup>. Existen dos tipos de electrocauterio: el monopolar y el bipolar. La coagulación monopolar puede ser utilizada en modo de coagulación o corte para la hemostasia, fenestración o disección tisular. Dentro del campo de la endoscopia, es muy útil para la perforación de membranas quísticas y del suelo del tercer ventrículo, debido a que puede seleccionarse con sumo detalle el punto a fenestrar y que, debido a la corriente, el sitio elegido se adhiere a la punta de la monopolar y así se evita la tendencia que tiene el instrumento al deslizamiento <sup>(191)</sup>. La adherencia a la punta de los tejidos y la dispersión de la corriente con la posibilidad de general lesión térmica son dos inconvenientes de los sistemas monopolares <sup>(191;205)</sup>. Las ventajas fundamentales del cauterio bipolar respecto a la monopolar son el mayor control del trabajo que se está realizando sobre el tejido y la menor diseminación de la corriente eléctrica.

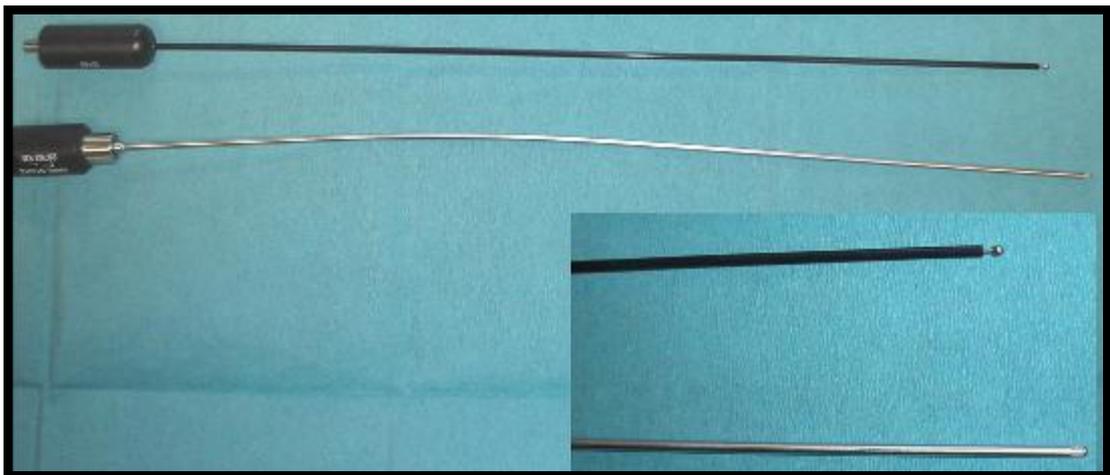


Figura 16. Electrocauterio monopolar y bipolar útiles como instrumentos de disección y hemostasia tisular.

Por último, se dispone del *LASER*, que es un acrónimo inglés de “Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation” o “amplificación de la luz por emisión estimulada de radiación”. El láser se genera en un tubo de plasma en cuyos extremos se colocan dos espejos, uno de los cuales es capaz de transmitir la luz <sup>(226)</sup>. Las moléculas de gas del medio se someten a un intenso campo electromagnético, lo que provoca su excitación. El paso del estado de excitación al de reposo provoca la liberación de un fotón o unidad de energía que posee una determinada longitud de onda, lo cual se denomina fluorescencia. Este fotón choca contra otra molécula y produce la excitación de la misma, lo que acaba generando un nuevo fotón cuya longitud de onda está en fase con el primero. Este proceso, que se repite de manera continua, recibe el nombre de emisión estimulada. Los espejos de ambos extremos del tubo reflejan los fotones, lo que provoca que se produzca un aumento tanto del movimiento como de la energía dentro del tubo, hasta que se produce la emisión del rayo láser. La aplicación del láser en los tejidos origina un aumento instantáneo de la temperatura, lo que conduce a una vaporización del líquido extracelular y una ruptura celular <sup>(201)</sup>. El grado de calentamiento de los tejidos, el área de efecto del láser y el tipo de lesión que se genera dependerá tanto de las características del láser (longitud de onda, potencia, densidad del rayo y tiempo de exposición), como de las del tejido al que se está aplicando (coeficiente de absorción de la luz, la longitud de extinción como medida del grado de penetración de la luz y la existencia de moléculas cromóforas que absorben luz, como el agua, la hemoglobina o la melanina) <sup>(226)</sup>. Los efectos del rayo láser que se utilizan en cirugía son la fotocoagulación, que permite controlar sangrados y la desvitalización tisular, y la fotovaporización, para la incisión y vaporización de tejidos <sup>(198;201;205;226)</sup>. La mayoría de los láseres no

son útiles en neuroendoscopia, debido a la mala transmisión de la energía a través de los fluidos. Los tres principales láseres que se utilizan en endoscopia son el Nd:YAG (neodimio:itrio-aluminio-granate), el KTP (potasio-titanilo-fosfato) y el láser argón (191;201;205;227). Las indicaciones fundamentales son las ventriculostomías, las fenestraciones de quistes y la extirpación de tumores (201;227).

### I.3.3. INDICACIONES

En general, la endoscopia del sistema nervioso central se aplica a patologías derivadas de problemas de circulación del líquido cefalorraquídeo, a lesiones quísticas y a lesiones localizadas en el interior del sistema ventricular o en íntimo contacto con el mismo. Sin embargo, coincidiendo con el resurgir de la neuroendoscopia en los años ochenta (184;186;228), las indicaciones han ido creciendo de manera muy significativa (tabla 7).

#### **I.3.3.1. Tratamiento endoscópico de la hidrocefalia.**

El tratamiento de la hidrocefalia constituye la aplicación más frecuente del endoscopio en el sistema nervioso central. Como el objetivo del tratamiento endoscópico consiste en crear comunicaciones entre las cavidades ventriculares o entre los ventrículos y el espacio subaracnoideo, la hidrocefalia obstructiva o no comunicante es la principal indicación del mismo.

Tabla 7. Aplicaciones neuroendoscópicas

---

Hidrocefalia

Quistes aracnoideos

Tumores intra o paraventriculares

Microcirugía asistida por endoscopio

Cirugía endoscópica de base de cráneo

Otras indicaciones:

- Hematomas intraventriculares
- Hematomas intracerebrales
- Tumores intraparenquimatosos
- Abscesos cerebrales
- Hematoma subdural crónico

---

La *ventriculostomía del suelo del tercer ventrículo* es el procedimiento neuroendoscópico más común <sup>(185;191;208;229)</sup>. Consiste en comunicar el suelo de la parte anterior del tercer ventrículo con la cisterna prepontina. Este procedimiento se aplica como técnica derivativa en el caso de obstrucciones a la circulación de líquido cefalorraquídeo en cualquier punto situado entre la parte media del tercer ventrículo y los agujeros de Luschka y Magendie, con un espacio subaracnoideo patente y una absorción adecuada de líquido cefalorraquídeo <sup>(191;208;230;231)</sup>. Entre las indicaciones fundamentales de la ventriculostomía, destacan las hidrocefalias causadas por estenosis del acueducto de Silvio, ya sean congénitas <sup>(232-235)</sup> o adquiridas (tumores tectales o tumores de la región pineal) <sup>(191;234;236-241)</sup>, por

tumores de la fosa posterior <sup>(234;242-247)</sup> y por obstrucciones de la salida de líquido cefalorraquídeo por el cuarto ventrículo <sup>(234;248-252)</sup>. De manera general, la ventriculostomía es un procedimiento que consigue buenos resultados en el 68.5-87.1% de los casos <sup>(27;208;228;253-259)</sup>, con una tasa de éxitos que depende de la etiología de la hidrocefalia <sup>(230)</sup>. En términos generales, las hidrocefalias por estenosis del acueducto de Silvio y de lesiones ocupantes de espacio son las que obtienen los mejores resultados, mientras que las secundarias a infecciones y hemorragias evidencian peores tasas de éxitos <sup>(230;253;254;256-258;260)</sup>.

Existen otros procedimientos endoscópicos para el tratamiento de la hidrocefalia, destacando la *septostomía* o fenestración del septum pellucidum en el caso de obstrucciones de un foramen de Monro que provoca dilatación de uno de los ventrículos laterales <sup>(185;261-264)</sup>; la *acueductoplastia con o sin stent* como alternativa a la ventriculostomía, en el caso de estenosis del acueducto de Silvio causada por la existencia de una membrana o en el caso de un cuarto ventrículo aislado <sup>(228;264-269)</sup>; o la *cauterización de los plexos coroideos* como medida de último recurso en casos de hidranencefalia, en hidrocefalias severas y lentamente progresivas, en hidrocefalias con mielomeningoceles de pacientes en países con mínimos recursos y en casos de hiperplasia de plexos coroideos que generan sobreproducción de líquido cefalorraquídeo <sup>(185;270-274)</sup>. Por último, destacar también el tratamiento endoscópico de las *hidrocefalias multiloculadas* <sup>(275-278)</sup>. En estos casos, el objetivo de la técnica endoscópica es comunicar los diversos compartimentos mediante la fenestración de los tabiques con el fin de que se comporte como una única cavidad y, secundariamente, poder simplificar las derivaciones e incluso evitar su implantación <sup>(27;191;221;231;275;276;279)</sup>.

### **I.3.3.2. Tratamiento de quistes aracnoideos**

Los quistes aracnoideos son procesos congénitos que consisten en colecciones de líquido cefalorraquídeo localizadas en las cisternas aracnoideas y que se producen como consecuencia de una duplicidad o desdoblamiento de la capa aracnoidea <sup>(220;280-282)</sup>. El 30-50% de los quistes se localizan en la cisura de Silvio, el 10% en la convexidad cerebral, el 10% en la cisterna supraselar, el 10% en la cisterna cuadrigeminal, el 10% en el ángulo pontocerebeloso y el 10% a nivel de la línea media de la fosa posterior <sup>(220)</sup>.

El tratamiento quirúrgico de los quistes aracnoideos estará indicado en aquellas situaciones en las que estos sean sintomáticos <sup>(220;282-284)</sup>. En los casos en los que sean asintomáticos, la indicación es más controvertida. En los adultos suele optarse por una actitud expectante, mientras que en los niños de menos de 3-4 años suelen tratarse aquellos que ejercen un efecto de masa significativo sobre el parénquima, ya que pueden interferir con el desarrollo normal del cerebro <sup>(220;283;284)</sup>.

En términos generales, los objetivos que persigue el tratamiento quirúrgico son, por un lado, la resección de las membranas del quiste y, por otro lado, la derivación del contenido bien a los espacios intracraneales (subaracnoideo o intraventricular), bien a cavidades extracraneales, como el peritoneo <sup>(285)</sup>.

Entre las opciones quirúrgicas disponibles, están la resección del quiste, la aspiración estereotáxica, la fenestración mediante craneotomía o endoscopia, estableciendo una comunicación entre el quiste y las cisternas basales o los ventrículos (quistocisternostomía o quistoverniculostomía, respectivamente) y la derivación quistoperitoneal <sup>(220;280-284;286;287)</sup>. Las principales ventajas de la

cirugía convencional y la endoscopia respecto al shunt quistoperitoneal son el evitar las complicaciones y la dependencia de este dispositivo <sup>(27;191;220;282;286)</sup>. Ventajas de la endoscopia respecto a la craneotomía son la menor morbilidad y mortalidad del procedimiento y un menor sangrado <sup>(286)</sup>. Si a esto se le suma una tasa de éxitos comprendida entre un 71 y un 81% <sup>(287)</sup>, la fenestración endoscópica se puede considerar la técnica de primera elección en el tratamiento de los quistes aracnoideos <sup>(284;286-288)</sup>.

### **I.3.3.3. Manejo endoscópico de los tumores intra o paraventriculares**

La neuroendoscopia se ha establecido como un importante recurso en el manejo de los tumores situados en el interior del sistema ventricular o adyacentes al mismo. Al ser el líquido cefalorraquídeo un medio excelente para la transmisión de la luz y debido a la facilidad para trabajar que genera la dilatación ventricular derivada de la obstrucción secundaria al tumor, estos se consideran como lesiones ideales para la aplicación endoscópica <sup>(222;224)</sup>.

Los objetivos generales de la endoscopia en el manejo de los tumores intraventriculares son la realización de biopsias, la resección tumoral y el manejo de la hidrocefalia secundaria <sup>(191;210;222;289;290)</sup>. Además, se pueden extraer muestras de líquido cefalorraquídeo para analizar diferentes parámetros de interés (marcadores tumorales, citología) e inspeccionar el sistema ventricular en busca de diseminación tumoral ependimaria <sup>(290)</sup>, hecho de gran importancia por ejemplo para el tratamiento y pronóstico de determinados tumores de la región pineal <sup>(209;222;291)</sup>.

La *biopsia* constituye la indicación más habitual en el manejo endoscópico de los tumores intraventriculares <sup>(210;222)</sup>. Está indicada

en aquellos tumores que se localizan dentro del sistema ventricular o aquellos que están en contacto con las paredes de dichas cavidades <sup>(290)</sup>. Es un procedimiento mínimamente invasivo, con un alto rendimiento diagnóstico (61-100% en series recientes <sup>(237;257;292-298)</sup>) y con una probabilidad muy baja de secuelas debidas a problemas hemorrágicos <sup>(222;297;299)</sup>, por lo que se considera una técnica de elección para establecer el diagnóstico <sup>(296;297)</sup>. La biopsia endoscópica tiene importantes ventajas respecto a la guiada por estereotaxia <sup>(27;210;222;290;297)</sup>: visualización directa de la lesión, lo que aumenta la precisión y la seguridad del procedimiento, al permitir escoger la zona a biopsiar; posibilidad de coger mayor muestra y con escaso artefacto mecánico derivado de la manipulación; observación directa de una posible hemorragia, lo que permite actuar de manera inmediata sobre la misma; y por último, la posibilidad de tratar en el mismo acto quirúrgico la hidrocefalia obstructiva generada por el tumor, bien mediante ventriculostomía del suelo del tercer ventrículo u otro procedimiento derivativo.

Además de la biopsia, a través de la endoscopia se puede llegar a la *resección de tumores* intraventriculares o paraventriculares que protruyen a las cavidades. Existen una serie de factores del tumor que favorecen la resección endoscópica: diámetro inferior a 2 cm, consistencia blanda, poco vascularizado, situado en el ventrículo lateral, de bajo grado desde un punto de vista histológico, sin calcificaciones y con hidrocefalia asociada <sup>(27;210;222;290;300)</sup>. Se han publicado resecciones endoscópicas de varios tumores, como quistes coloides, subependimomas, gliomas de bajo grado exofíticos, astrocitomas subependimario de células gigantes, neurocitomas centrales, tumores de plexos coroideos y craneofaringiomas intraventriculares <sup>(209;210;222;237;290;300-305)</sup>. De todas ellas, el quiste

coloide es la lesión que con más frecuencia se ha resecado por vía endoscópica <sup>(27;210;222)</sup>. El tratamiento endoscópico ha sido exitoso, con resecciones totales o casi totales en el 62-100% de los casos <sup>(210;306-313)</sup>. Comparando los resultados con la microcirugía <sup>(276;308-310)</sup>, en la mayoría de las series la resección endoscópica implica un menor tiempo quirúrgico, una menor estancia hospitalaria y una menor tasa de complicaciones, con resultados quirúrgicos similares, si bien la posibilidad de que con la endoscopia quede algún resto de quiste es mayor, de modo que son necesarios estudios a largo plazo para ver la posible repercusión de esta circunstancia <sup>(309;310)</sup>.

#### **I.3.3.4. Microcirugía asistida por endoscopio**

Esta técnica consiste en el uso complementario del endoscopio durante los procedimientos microquirúrgicos <sup>(24;26;27;172)</sup>. En esta situación, la neuroendoscopia añade ventajas al microscopio: 1) mejor resolución de las estructuras anatómicas y patológicas al proporcionar mayor iluminación en profundidad y al tener cercana la punta del endoscopio <sup>(25;26;172;191;290;314)</sup>, 2) un campo quirúrgico mayor y 3) la posibilidad de tener una visión en ángulo, no solamente en línea recta, por lo que disminuye la necesidad de realizar retracción cerebral y de estructuras neurovasculares, lo que implica una menor probabilidad de dañarlas, y asimismo permitir visualizar estructuras que se localizan por detrás o que están ocultas por otras situadas en línea recta con el campo de visión del microscopio <sup>(24-27;172;191;290;314;315)</sup>.

La microcirugía asistida por endoscopio se aplica fundamentalmente a patologías localizadas en las cisternas subaracnoideas de la base del cráneo, sistema ventricular, silla turca o en el tejido cerebral <sup>(24;26;314)</sup>. Son indicaciones concretas el manejo de los aneurismas cerebrales, antes del clipaje, para identificar las

características anatómicas del cuello e inspeccionar estructuras, como vasos perforantes, que pudieran estar ocultos por el saco aneurismático; y, tras el clipaje, para comprobar si el aneurisma se ha cerrado en su totalidad y si los vasos arteriales han quedado permeables <sup>(24-26;191;316-320)</sup>.

En los tumores de base de cráneo, en especial el schwannoma vestibular, el endoscopio ayuda a visualizar el interior del conducto auditivo interno, sobre todo para comprobar si la resección ha sido completa, y observar el origen del nervio facial sin necesidad de retraer el tumor, el VIII par craneal o el tronco del encéfalo <sup>(24-26;191;290;315;321-325)</sup>. Por otra parte, los síndromes de compresión neurovascular, como el hemiespasma facial y la neuralgia del trigémino, se benefician también de esta técnica que aumenta la posibilidad de identificar el vaso causante de la compresión y comprobar además la descompresión realizada <sup>(24-26;191;326-331)</sup>.

#### **I.3.3.5. Cirugía endoscópica de base de cráneo**

La aplicación del endoscopio a la cirugía transesfenoidal de los tumores selares ha sido introducida recientemente <sup>(332)</sup>, ya sea como instrumento adjunto al microscopio <sup>(26;333-341)</sup> o como única herramienta de visión <sup>(341-348)</sup>.

Comparado con el microscopio, la endoscopía tiene ventajas en la cirugía transesfenoidal como el proporcionar una visión más amplia y adicional de las áreas selar y supra-paraselar (lo que permite aumentar la posibilidad de resecciones completas de las lesiones) y las que se sitúan alrededor del seno esfenoidal, y aportar una imagen desde el interior del campo quirúrgico, cercana al objetivo perseguido <sup>(27;191;332;335;341;348-355)</sup>.

La *cirugía transesfenoidal endoscópica endonasal pura*, sin microscopio, se ha venido desarrollando a partir de los años 90 (353;356). Respecto a la técnica microscópica tradicional, no se requiere retractor nasal, por lo que se produce menor trauma a las fosas nasales y un mayor grado de maniobrabilidad de los instrumentos quirúrgicos (191;341;350;352;353;357;358). Al proporcionar una visión más ampliada del seno esfenoidal, se llegan a identificar puntos anatómicos de referencia (332;351;353;358), como las arterias carótidas y los nervios ópticos, lo que aumenta la seguridad del procedimiento y hace innecesario el equipo de rayos X (332;351;358). La excelente resolución de la cámara permite diferenciar en muchas ocasiones la glándula hipofisaria del tejido tumoral (332) y facilitar una visión de las paredes del seno cavernoso, del diafragma selar y del quiasma óptico (332). Por último, al no ser necesario el empaquetamiento nasal al finalizar la intervención, el postoperatorio suele ser más confortable para los pacientes (332;351).

Además de la técnica endoscópica endonasal estándar dirigida a abordar lesiones a nivel de la silla turca, existe la *aproximación endoscópica endonasal extendida*, que consiste en crear grandes accesos quirúrgicos a nivel de las fosas nasales con el fin de poder tratar patologías que se sitúan alrededor de la silla (341;346;347;353;359). Gracias a ella, son subsidiarias de manejo endoscópico muchas lesiones situadas en la línea media de la base del cráneo, desde la crista galli hasta la segunda vértebra cervical (25;191;346;347;351;353;355;359-361). Además del tratamiento de las fístulas de líquido cefalorraquídeo (351;355;362;363), destacan los tumores como la patología más frecuentemente abordada por esta vía, como los meningiomas del surco olfatorio, planum esfenoidal y tubérculo selar (347;351;355;358;361;362;364), los craneofaringiomas

(347;349;351;355;358;361;362;365;366), los adenomas hipofisarios gigantes (347;355;361;362), estesioneuroblastoma (355;361;362), quistes supraselares de la bolsa de Rathke (347;351;355;361), cordomas de clivus (347;351;355;362;367;368) y tumores a nivel del seno cavernoso (351;352). También se han realizado odontoidectomías (369;370) y clipaje de aneurismas cerebrales (371;372). Las ventajas fundamentales de esta vía respecto a las craneotomías son el abordaje directo de la lesión, la escasa retracción cerebral, la mínima manipulación de estructuras neurovasculares y la devascularización precoz de los tumores (346;347;349-351;358;360;361;364;373).

#### **I.3.3.6. Otras indicaciones de la neuroendoscopia**

Existen otras patologías que, en menor medida, se tratan mediante procedimientos endoscópicos, como la hemorragia intraventricular (222;374-377), el hematoma intracerebral espontáneo o primario (no debido a aneurismas u otras malformaciones vasculares) (16;17;19-22;378;379), abscesos cerebrales (aspiración del contenido del absceso) (380-382), tumores intraparenquimatosos (383;384) y hematomas subdurales crónicos (guía visual para la inserción del catéter subdural e identificación y fenestración de tabiques membranosos) (385;386).

#### **I.3.4. LIMITACIONES DE LA NEUROENDOSCOPIA**

En comparación con otras especialidades, la endoscopía aplicada al sistema nervioso central ha tenido un desarrollo más lento y prolongado (212). Por un lado, la técnica endoscópica se basa en utilizar las cavidades naturales del organismo. En el sistema nervioso, las lesiones que tradicionalmente han sido accesibles a la endoscopia son aquellas que se encuentran dentro o alrededor de cavidades llenas de líquido cefalorraquídeo, que es un medio excelente para la iluminación, en la cavidad torácica o, más recientemente, alrededor de

la cavidad nasal o senos paranasales. Por otra parte, el neurocirujano tiene más experiencia con el uso del microscopio, que ofrece una excelente iluminación y un gran poder de magnificación, al igual que una visión estereoscópica.

Existen una serie de limitaciones de la endoscopia en el tratamiento de diversos procesos del sistema nervioso. En primer lugar, y a diferencia del microscopio, la endoscopia ofrece una visión bidimensional de las estructuras, lo que puede dificultar la orientación anatómica <sup>(191;212;387)</sup>. En segundo lugar, debido a los mínimos espacios en los que se trabaja, la instrumentación debe ser de pequeño tamaño y sus movimientos limitados, derivando en una menor versatilidad. En tercer lugar, solamente se tiene visión directa de las estructuras que se encuentran en el extremo del endoscopio, por lo que no se controlan las que se localizan a lo largo del mismo, por detrás de este extremo, posibilitando la lesión de estas zonas <sup>(24)</sup>. En cuarto y último lugar, la presencia de sangrado representa una de las mayores limitaciones de la técnica endoscópica, ya que impide una clara visualización del campo quirúrgico <sup>(18;24;210;222)</sup> y la realización de la hemostasia se ve muy dificultada debido al mínimo espacio en el que deben trabajar los instrumentos <sup>(108)</sup>.

## *II. HIPÓTESIS DE TRABAJO. OBJETIVOS*

En la actualidad, el tratamiento quirúrgico de los hematomas intraparenquimatosos cerebrales es un tema sujeto a múltiples controversias. El motivo fundamental es la ausencia de beneficio en cuanto a mortalidad y resultados funcionales tras la intervención quirúrgica respecto al tratamiento médico conservador. Una de las razones que se exponen es la agresión que sufre el parénquima sano como consecuencia de la propia cirugía, especialmente en el caso de hemorragias situadas en zonas profundas, donde el abordaje se realiza a través de una importante cantidad de tejido cerebral indemne.

Por esta razón, se han buscado técnicas quirúrgicas alternativas que se consideren mínimamente invasivas, es decir, que produzcan menor lesión sobre el parénquima no afectado. Entre ellas, destacan la evacuación endoscópica. Cada vez hay más estudios que demuestran la eficacia y el menor daño encefálico en el tratamiento de numerosas patologías del sistema nervioso. Sin embargo, las características de las colecciones hemáticas y las dificultades de visibilidad para acceder a los hematomas y evacuarlos de forma adecuada requieren mejoras técnicas en el diseño de los neuroendoscopios.

La realización de investigaciones en el animal experimental es fundamental para valorar la eficacia de la técnica y sus modificaciones, como paso previo a la indicación en el humano. A pesar de que se acepta que el cerdo es posiblemente junto a los primates el modelo experimental más apropiado en estos casos, en la actualidad no existe ninguna publicación sobre la evacuación endoscópica de hematomas intracerebrales.

Teniendo presente estos antecedentes, los objetivos marcados en este trabajo son los siguientes:

- 1) Desarrollar en el cerdo un modelo experimental de evacuación endoscópica de hematomas intracerebrales profundos.
  
- 2) Valorar la eficacia de la evacuación endoscópica de hematomas intracerebrales comparando los volúmenes residuales de animales experimentales en los que tuvo lugar la evacuación del hematoma frente a los que no se intervinieron.
  
- 3) Evaluar un nuevo modelo de vaina transparente desarrollado por nosotros como instrumento complementario de la endoscopia en la evacuación de hematomas intraparenquimatosos cerebrales, discutiendo sus ventajas e inconvenientes respecto a otras vainas existentes.

### ***III. MATERIAL Y MÉTODO***

### III.1. PREPARACIÓN QUIRÚRGICA.

Para la realización del experimento, se escogieron 17 cerdos ibéricos (*Sus scrofa*) sin distinción de sexo, con un peso comprendido entre 17 y 55 kilogramos y previamente estabulados, permitiéndoles una alimentación y una ingesta oral ad libitum.

En el Laboratorio del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad de Salamanca, se procedía a la sedación del animal experimental mediante la administración intramuscular en el cuello de 1 mg/kg de diacepam, 0.05 mg/kg de atropina y 20 mg/kg de ketamina. Posteriormente, el animal ya sedado se pesaba en una báscula y se colocaba en la mesa de quirófano. Tras ello, se canalizaba una vena auricular derecha mediante un catéter intravenoso de 16-18G y se inyectaba un bolo de 2 mg/kg de propofol como método de inducción anestésica.

Tras la intubación orotraqueal, se iniciaba la ventilación mecánica con un ventilador *K-Takaoka 677 versión 1.04* (K. Takaoka Ind. E Com, Sao Bernardo de Campo, Sao Paulo, Brasil). Los parámetros respiratorios utilizados eran los habituales para el manejo de este modelo animal en el laboratorio del Departamento: frecuencia respiratoria, 12 respiraciones por minuto; relación inspiración-espriación, de 1:2.0; presión máxima, 20 cm H<sub>2</sub>O; presión de inspiración, 1 cm H<sub>2</sub>O; y volumen corriente, 8 ml/Kg. Se mantenía una perfusión de propofol de 10 mg/kg/hora a través de la vena auricular.

A continuación, se colocaba al animal en decúbito supino y se canalizaba la arteria femoral derecha a nivel de la zona inguinal, con el fin de poder monitorizar de manera continua la presión arterial y de extraer la sangre autóloga para crear el hematoma intracerebral (figura

17). Por último, se le volvía a colocar en decúbito esternal y se fijaban las cuatro extremidades a la mesa (figura 18).

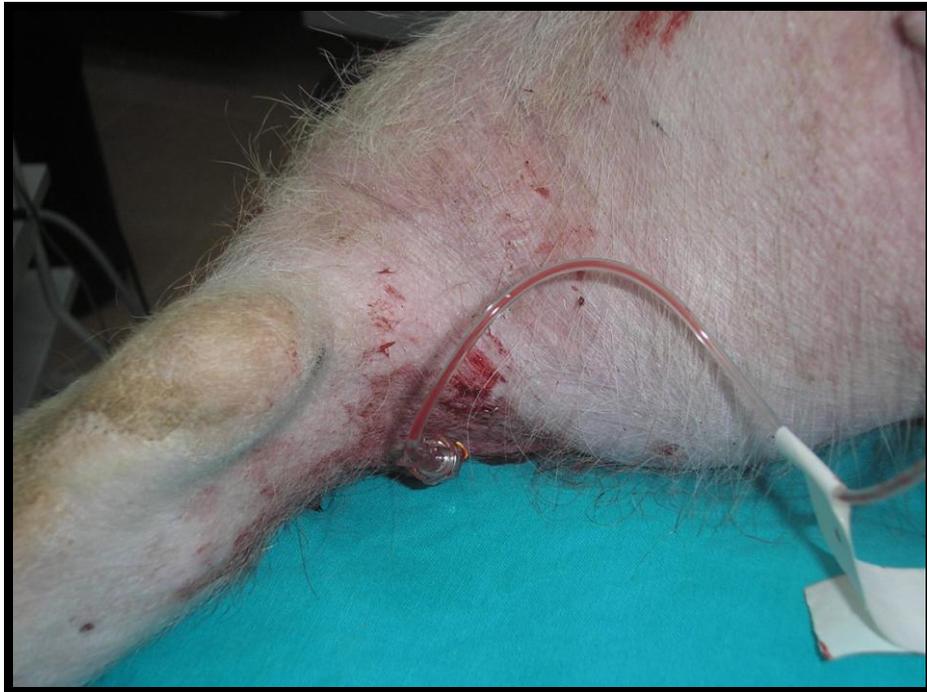


Figura 17. Monitorización invasiva de la presión arterial a través de la arteria femoral.



Figura 18. Panorámica mostrando al animal en decúbito esternal. Se observa la tinción azulada de la piel debido a la administración de Azul de Evans.

### III.2. MODELO DE HEMATOMA INTRACEREBRAL

Se establecieron dos grandes grupos experimentales, el *control* y el *problema*. El *grupo control* estuvo constituido por aquellos animales a los que no se les evacuaba el hematoma, mientras que el *grupo problema* lo formaron aquellos animales a los que sí se les sometió a tratamiento evacuador mediante neuroendoscopia.

Se fijaron tres intervalos entre la inducción de la hemorragia y la eutanasia del animal: cuatro horas, veinticuatro horas y cinco días. En función de ello, en cada grupo experimental se constituyeron tres subgrupos: *precoz*, *intermedio* y *tardío*, respectivamente.

Tras rasurar la zona operatoria de la cabeza del animal experimental y aplicar una solución yodada, se practicaba una incisión cutánea 15 mm a la derecha de la línea media y a nivel del epicanto lateral del ojo. Con un perforador *Codman® Disposable Perforator* (Codman & Shurtleff, Inc, Raynham, MA, USA), se realizaba un trépano de 14 mm de diámetro y se abría la duramadre (figura 19). A continuación, se extraían entre 7 y 15 cc de sangre de la arteria femoral. La sangre se introducía lentamente a través de un catéter de plástico de 20G en la sustancia blanca del lóbulo frontal derecho del animal, a 2 cm de profundidad respecto a la superficie cerebral.

Con el fin de estudiar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, tras haber generado el hematoma, en un grupo de animales experimentales (*grupo problema de Evans*) se inyectó 1 ml/Kg de peso de una solución de Azul de Evans al 2% <sup>(155;159;168)</sup> a través de la vía colocada en la vena auricular.



Figura 19. En la figura de la izquierda se observa la localización del trépano (flecha) a 15 mm de la derecha de la línea media y a la altura del epicanto externo del ojo (proyección discontinua de la línea). En la figura de la derecha, se visualiza el trépano de 14 mm de diámetro y la duramadre al fondo del mismo.

### III.3. EVACUACIÓN ENDOSCÓPICA DEL HEMATOMA. INSTRUMENTACIÓN Y TÉCNICA.

En el subgrupo problema precoz, se estableció que la evacuación endoscópica tuviera lugar a las dos horas de haber generado el hematoma. En los otros dos subgrupos, se determinó que fuera a las 12 horas.

La evacuación endoscópica del hematoma requirió únicamente tres instrumentos: el endoscopio, un aspirador quirúrgico y una vaina endoscópica transparente diseñada por nuestro grupo investigador para este fin.

El endoscopio utilizado en el procedimiento fue el *Hopkins II® Wide Angle Forward-Oblique Telescope 30°* (28132 BWA, Karl Storz GmbH & Co, Tuttlingen, Germany), que tiene un diámetro de 4 mm y una longitud de 18 cm, con una fibra óptica como método de transmisión de la luz. Se conectó a una cámara *Telecam® Camera Head with Parfocal Zoom Lens*, (sistema PAL, 20212030, Karl Storz GmbH & Co, Tuttlingen, Germany), con una longitud focal de 25 a 50 mm. La Unidad de Control de la Cámara utilizada fue la *Telecam SL®* (sistema PAL, 20212020, Karl Storz GmbH & Co, Tuttlingen, Germany). El sistema dispuso de una fuente de luz fría *Cold Light Fountain Xenon Nova* (20131520, Karl Storz GmbH & Co, Tuttlingen, Germany).

La imagen recogida se visualizó a través de un monitor de televisión LCD *Philips Brilliance LCD Monitor 200P6IS* (Royal Philips Electronics, Amsterdam, The Netherlands) y se grabó en un disco duro multimedia *Conceptronic 3.5'' HDD Recorder CM3PVRD* (Conceptronic, Dortmund, Germany).

El sistema de aspiración utilizado en los procedimientos estuvo compuesto de un terminal que consistió en un catéter metálico de 18G (1.270 mm de diámetro) unido mediante un conector de plástico al aspirador de quirófano *Ordisi A-70* (Ordisi SA Electromédica, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España) (figura 20).

Por último, se utilizó una vaina endoscópica de cristal transparente diseñada por nuestro grupo investigador para este estudio experimental. La vaina tiene una longitud de 100 mm. Su diámetro externo es de 10 mm, mientras que su diámetro interno es de 8 mm. El extremo final de la vaina (el que se introduce en el parénquima

cerebral) es romo y lateralmente tiene un orificio de 5 mm para permitir el paso del hematoma durante la aspiración. A través de la vaina se introduce el endoscopio, que está cubierto con otra vaina transparente con una longitud de 110 mm y unos diámetros externo e interno de 6 mm y 5 mm, respectivamente, y con un extremo final romo y no perforado (figura 21). El hueco que queda entre la vaina externa y la vaina interna (la que cubre el endoscopio) es un canal a través del cual se introduce el terminal de aspiración (figura 22).



Figura 20. Tubo de aspiración que se introdujo a través del canal de la vaina transparente destinado a aspirar el hematoma. Este terminal se conectó a un sistema de vacío.

A través del orificio del trépano, se introducía la vaina externa transparente aproximadamente a 1 cm de la superficie cortical. A continuación, por dentro de este dispositivo se introducía el endoscopio con su vaina, visualizando a través de la primera el parénquima cerebral. Avanzando todo el sistema, se comprobaba la zona de transición entre la sustancia blanca y el hematoma y se llegaba hasta la zona más profunda de la colección hemática. El tubo de aspiración se colocaba dentro de la vaina externa, justo al lado del endoscopio con su vaina y se iniciaba la aspiración, que se podía

aumentar de potencia tapando el espacio existente entre las vainas con la mano del ayudante. Con movimientos de rotación de la vaina externa, el orificio se dirigía hacia la zona de aspiración elegida.

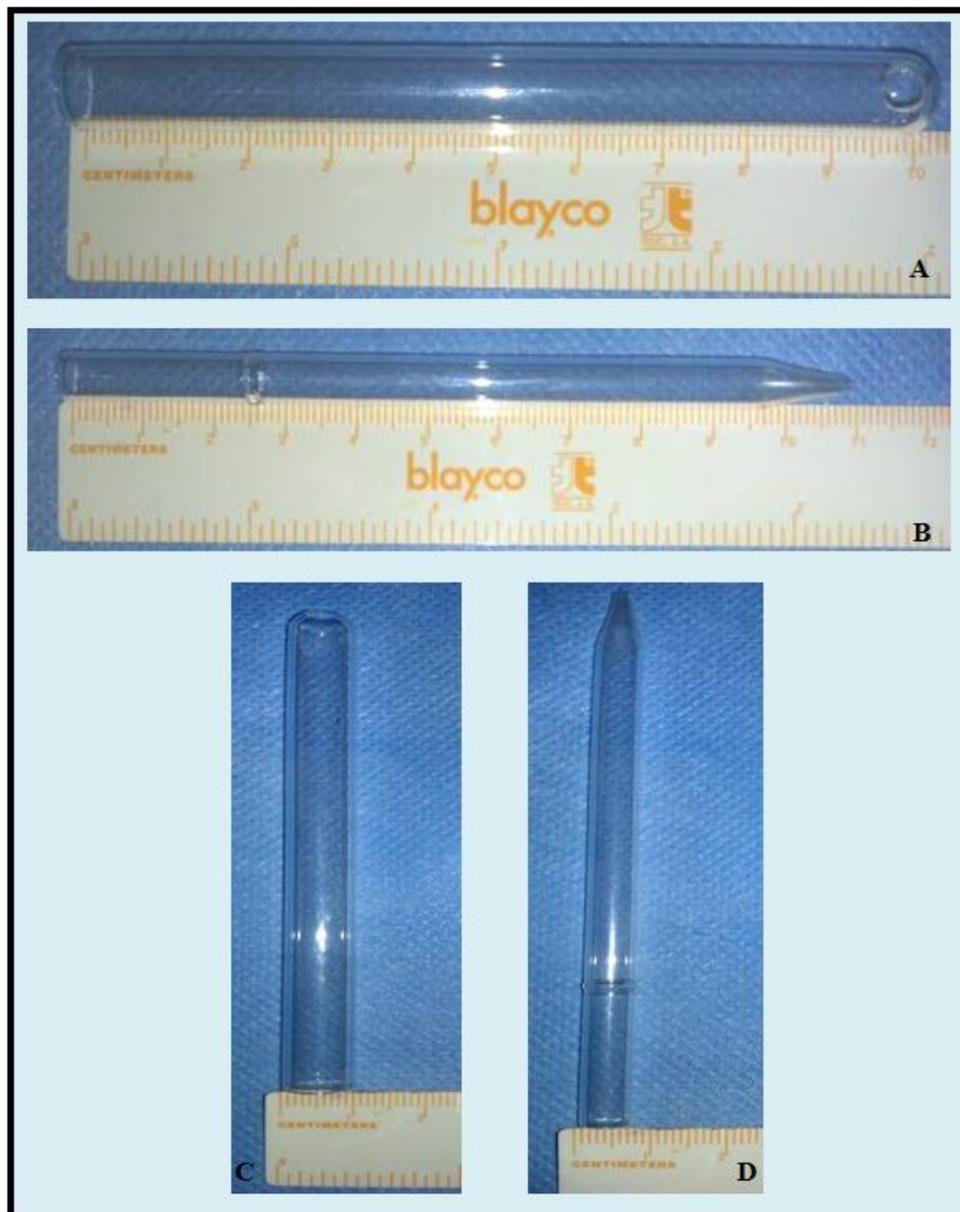


Figura 21. Vainas endoscópicas empleadas en el estudio. En A se observa la vaina externa, con su perforación; en B, la vaina interna a través de la cual se introduce el endoscopio. En la imagen C se visualiza el diámetro externo de 10 mm de la vaina mostrada en A, mientras que en D, el de la vaina interna, el cual es de 6 mm.



Figura 22. Ensamblaje del sistema. En la figura A se observa la vaina interna introducida a través de la vaina externa. En B, la cánula de aspiración entre las dos vainas. Por último, en C, se visualiza el sistema en su totalidad, con el endoscopio dentro de la vaina interna.

Desde la profundidad hasta la superficie, se evacuaba progresivamente el hematoma. La vaina interna y el endoscopio se rotaban para visualizar si había restos de hematoma, que se aspiraban en su caso, modificando la dirección de todo el sistema. Si la vaina interna se manchaba de restos hemáticos, se retiraba y se limpiaba con suero fisiológico, sin modificar la profundidad de la vaina externa. Posteriormente, se reintroducía. En la fase final del proceso, el tubo de aspiración se retiraba realizando una inspección visual en todas las direcciones para corroborar la eliminación del coágulo (figura 23). No fue necesario utilizar métodos de hemostasia.

Todo el sistema se extraía como un bloque y se procedía a la sutura de la piel, aplicando por último sobre ella una solución yodada.

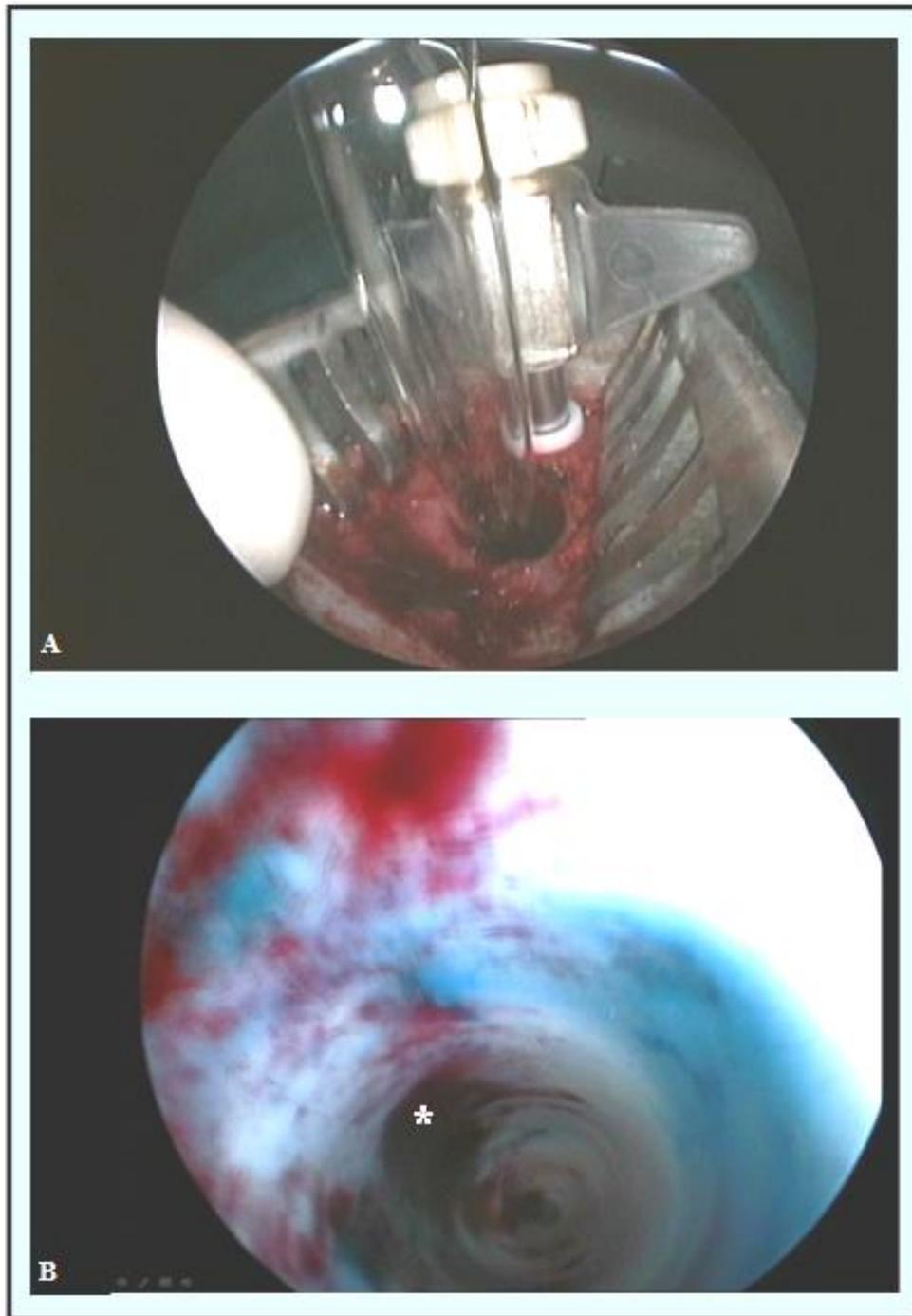


Figura 23. Descripción de la técnica quirúrgica. En la figura A se observa la vaina externa introducida a través del trépano realizado. En la figura B, se observa la diferencia entre la sustancia blanca y el hematoma (asterisco); se comprueba la tinción perihematoma del azul de Evans. Corresponde a fotogramas de la grabación de la evacuación quirúrgica del animal 011.

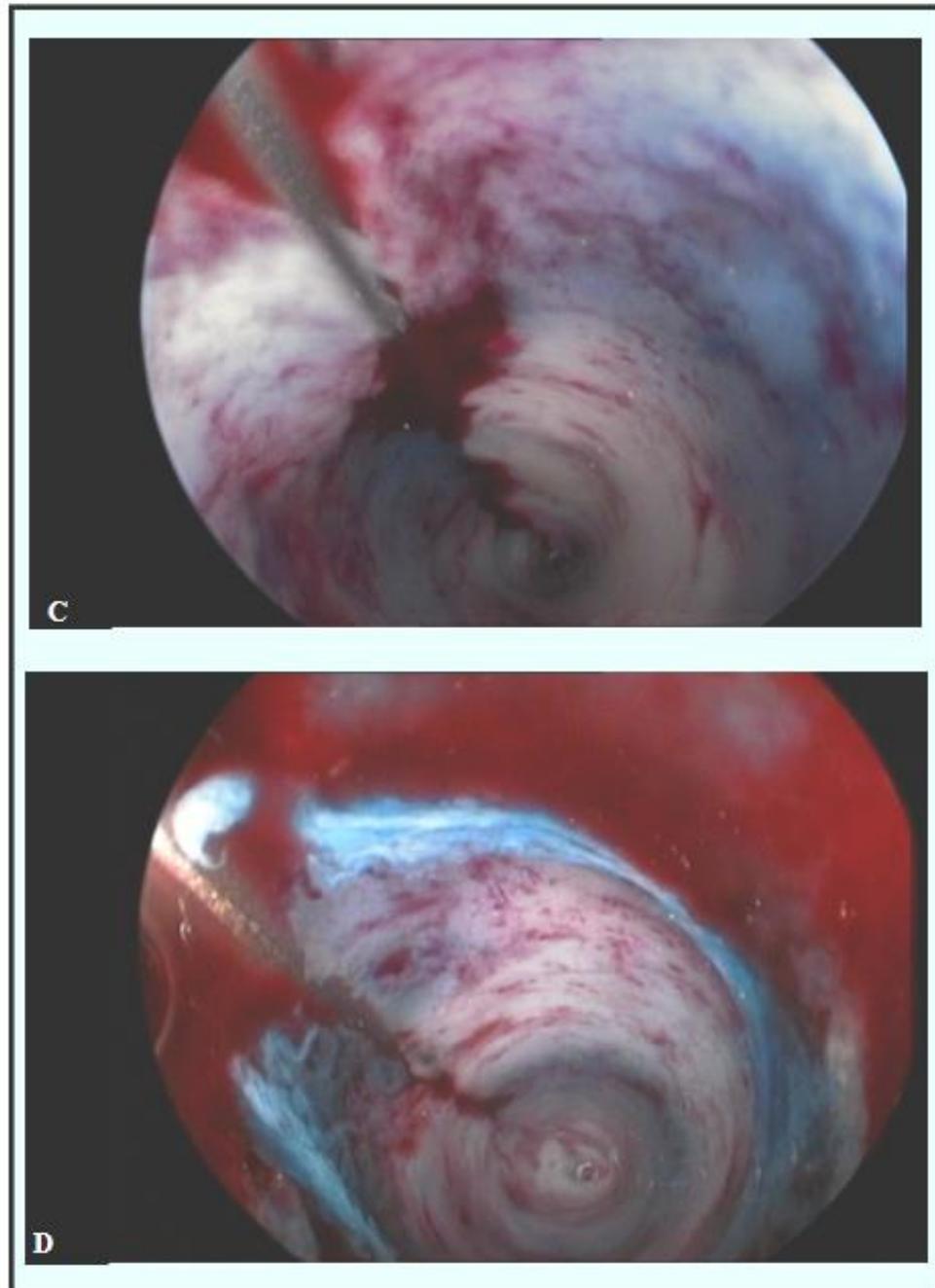


Figura 23. Continuación. En la figura C, se observa la aspiración del hematoma. En la figura D, el control final, sin resto de hematoma. Corresponde a fotogramas de la grabación de la evacuación quirúrgica del animal 011.

### III.4. ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO

Si se establecía que la eutanasia del animal tuviera lugar a las 4 horas de la inducción del hematoma, se le mantenía anestesiado en la mesa de quirófano hasta el momento del fallecimiento. En el resto de las situaciones (eutanasia a las 24 horas o a los 5 días), se les revertía la anestesia y se les trasladaba a una sala habilitada en el Servicio de Experimentación Animal de la Universidad.

Los animales se sacrificaron mediante una profundización de la anestesia y posterior inducción de cardioplejia mediante la administración de cloruro potásico. Posteriormente, se extrajeron los cerebros enteros y se fijaron en una solución de formaldehído al 2% durante 7 días (figura 24).



Figura 24. Visión anteroposterior y lateral de un cerebro entero. Se observa en el hemisferio cerebral derecho la zona a través de la cual se introdujo la vaina endoscópica (flechas blancas).

Una vez fijados los cerebros, se practicaron secciones coronales de 5 milímetros. En cada animal experimental, se fotografiaron los cortes donde se visualizaba el hematoma, los restos del mismo o bien la cavidad donde se localizaba previamente, así como secciones representativas de determinados modelos.

Para realizar un cálculo aproximado del volumen del hematoma o de los restos del mismo (denominado volumen residual o final), se utilizó el método “ABC” <sup>(388)</sup>. En primer lugar, se selecciona el corte con el área más grande de hematoma, dando el valor A al diámetro mayor del hematoma en esa sección y B al diámetro mayor perpendicular a A. Para calcular C, se suman todas las secciones donde se visualiza el hematoma, dándole el valor de 1 al corte cuya área supera el 75% del área del corte donde se calcula A y B, 0.5 si el área está comprendida entre el 25 y el 75% del corte con el área mayor y no se tiene en cuenta si el área es inferior al 25% de la de referencia; este sumatorio se multiplica por el espesor de los cortes, es decir, 5 milímetros en nuestro estudio (figura 25). El volumen viene dado por la fórmula  $A \times B \times C / 2$ .

Tras la estimación del volumen residual o final, los cerebros se depositaron de nuevo en formol para continuar con el procesamiento de las piezas. Las secciones se incluían en parafina y se realizaron cortes histológicos de 5  $\mu\text{m}$  con un micrótomo *Microm HM 350S* (ThermoFisher Scientific, Walldorf, Germany). Para estudiar la morfología y tipología celular existente en los bloques con cerebro que contenían la hemorragia provocada o el lugar de la aspiración del hematoma, se utilizaron las técnicas de Hematoxilina-Eosina (H-E) y de Nissl.

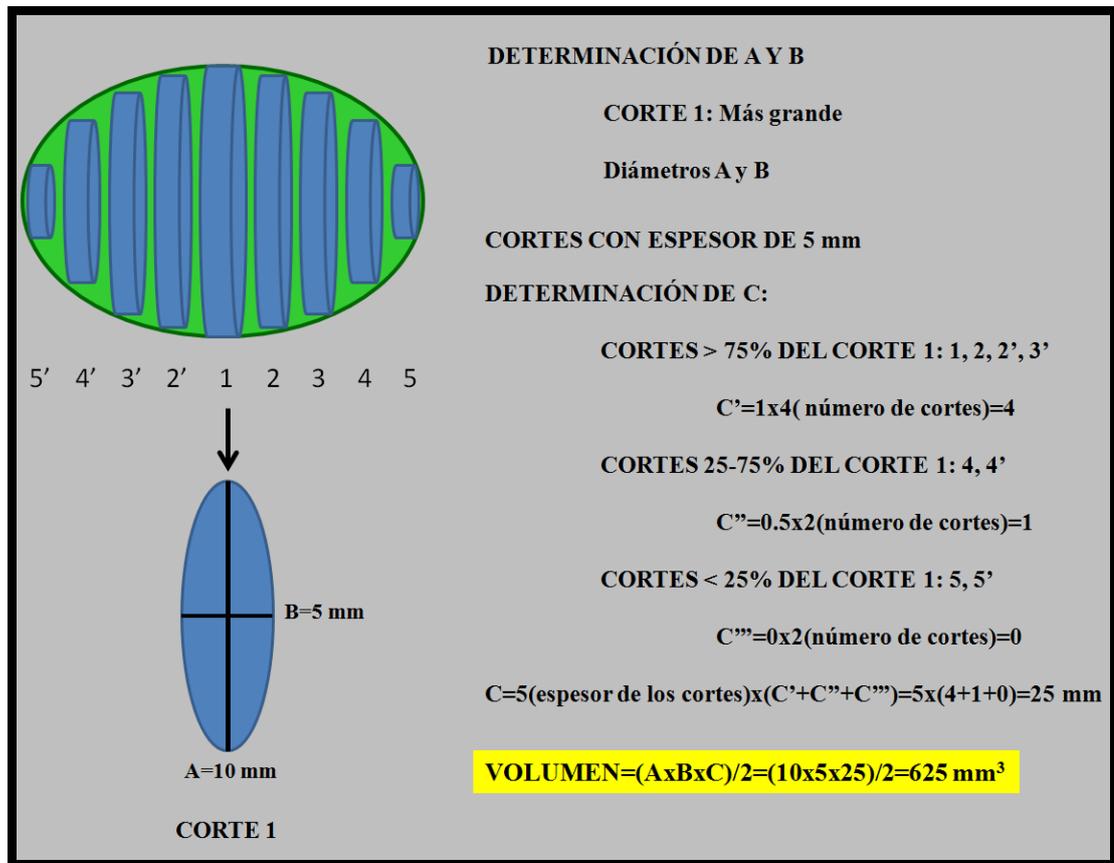


Figura 25. Ejemplo de la estimación del volumen de una esfera con el “método ABC” empleado en el estudio. La fórmula es  $(A \times B \times C) / 2$ . Se practican cortes de la esfera de 5 mm de grosor. A y B representan los diámetros máximo (A) y su perpendicular mayor (B) en el corte de mayor área (en este ejemplo, el 1). Para calcular el valor de C, cada corte se multiplica por 1 si su área es superior al 75 % de la del mayor corte (el 1), 0.5 si está entre un 25 y un 75%, y 0 si su área es menor del 25% de la del corte de referencia; el sumatorio de estos valores se multiplica por el espesor del corte (5 milímetros en el ejemplo).

La técnica de la tinción de H-E (figura 26) consiste en el siguiente proceso: 4 pasos de Xilol de 5 minutos, alcohol 100° durante 5 minutos, alcohol 90° durante 5 minutos, alcohol 80° durante 5 minutos, alcohol 70° durante 5 minutos, agua destilada durante 5 minutos, hematoxilina de Carazzi durante 5 minutos, lavado en agua del grifo aproximadamente 20 minutos, eosina G (amarillenta) al 1%

durante 15 minutos (Solución acuosa), alcohol 70° durante 3-5 minutos, alcohol 90° durante 3-5 minutos, alcohol 100° durante 3-5 minutos, carboxilol 10% (se prepara con 10 mililitros de ácido fénico, previamente calentado en estufa a 65°C pues cristaliza a temperatura ambiente, utilizando 100 mililitros de carboxilol para 90 mililitros de xilol), 4 pasos de Xilol de 5 minutos y montaje con DPX.

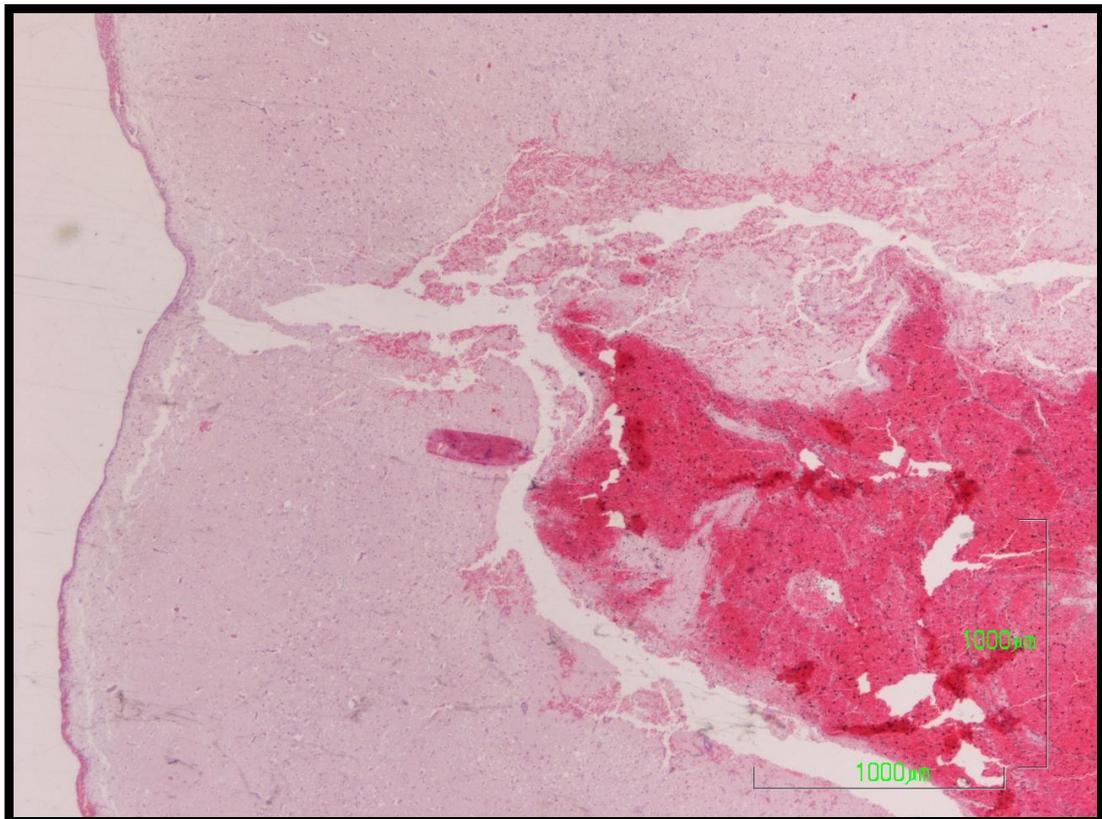


Figura 26. Tinción de hematoxilina-eosina.

En cortes alternos se realizó la tinción de Nissl (figura 27), cuyo procesamiento es el siguiente: alcohol 70° durante 3 horas, agua destilada durante 15 segundos, violeta de Cresilo en solución acuosa al 1% de 2 a 10 minutos, agua destilada durante 30 segundos, alcohol de 50° durante 1 minuto, alcohol de 70° durante 1 minuto, alcohol de 96° con ácido acético al 1% (unas gotas) durante un tiempo variable

(de 30 segundos a 2 minutos) con lo que se consigue diferenciar los somas neuronales, alcohol de 100° durante 2 minutos, un baño en cloroformo durante un tiempo variable (de 30 segundos a 2 minutos) para diferenciar la sustancia blanca y montaje con DPX.

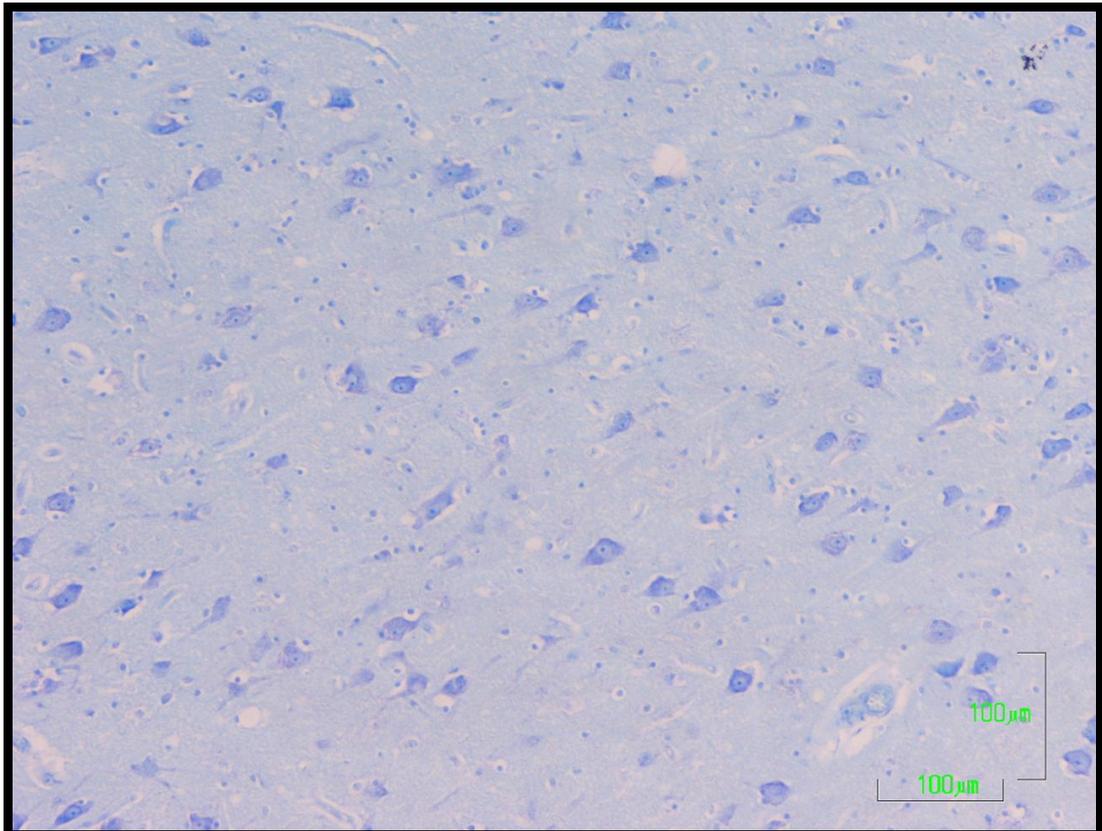


Figura 27. Tinción de Nissl.

Tras el procesamiento de las preparaciones histológicas, se estudiaron y analizaron con un microscopio óptico *Nikon Labophot* Microscope (Nikon Instruments Inc., Melville, New York, USA). Se seleccionaron las mejores para ser posteriormente fotografiadas con un microscopio óptico *Nikon Eclipse 90i* (Nikon Instruments Inc., Melville, New York, USA) (figura 28).



Figura 28. Microscopio óptico y visor de imágenes utilizados en el estudio.

### III.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En este estudio se consideraron las siguientes variables cuantitativas: peso, volumen inyectado, volumen residual o final e intervalo entre la generación del hematoma y la muerte del animal en los dos grupos experimentales.

Los estadísticos utilizados para representar las variables cuantitativas fueron la media, la mediana y el rango, con el valor mínimo y máximo; además, para el volumen residual, se calcularon los cuartiles. Se utilizó un diagrama de caja para la representación los volúmenes residuales o finales de cada uno de los grupos experimentales y un diagrama de barras para la mediana de los

volúmenes residuales en los subgrupos precoz e intermedio y tardío de ambos grupos.

La variable cualitativa estudiada fue la localización anatómica de la hemorragia. El estadístico empleado para esta variable fue el porcentaje.

Se utilizó el test no paramétrico de U de Mann-Whitney para comparar la cantidad de sangre inyectada en los cerebros, el volumen de inyección en animales con o sin hemorragia subaracnoidea, el intervalo entre la formación del hematoma y la muerte del animal y los volúmenes residuales o finales de los dos grupos experimentales.

La prueba exacta de Fisher se utilizó para la comparación de los porcentajes de sangrado subaracnoideo del grupo control y del grupo problema.

Tanto en el test de U de Mann-Whitney como en la prueba exacta de Fisher, se estableció un nivel de significación,  $\alpha$ , de 0.05.

Los cálculos estadísticos fueron realizados con el software *SPSS versión 19.0* (SPSS Institute Inc., Chicago, IL, USA).

## *IV. RESULTADOS*

#### IV.1. DATOS GENERALES

En el estudio realizado se emplearon un total 17 animales, numerados cada uno de ellos mediante tres dígitos. El animal experimental 003, perteneciente al grupo control, fue excluido del estudio, ya que en los cortes coronales realizados no se evidenciaron restos de hematoma intraparenquimatoso ni cavidad residual. Por ello, el número final de animales experimentales que se consideraron para los resultados fue de dieciséis (tabla 8).

La mediana del peso fue 30 kilogramos y la media, de 31.87 kilogramos. De los dieciséis animales del estudio, a seis (011, 012, 014, 016, 017 y 018) se les administró Azul de Evans tras generar el hematoma, con dosis comprendidas entre 18 y 30 centímetros cúbicos; se comprobó visualmente la tinción azulada de la piel y de las mucosas de los cerdos al cabo de 3-5 minutos en todos ellos (figura 18). La muerte fue inducida en todos los animales. El rango del tiempo transcurrido desde la formación del hematoma hasta la muerte estuvo comprendido entre 4 horas y 5 días, con una mediana de 24 horas y una media de 40.50.

En volumen de sangre inyectada en el hemisferio cerebral derecho osciló entre 7 y 20 centímetros cúbicos (mediana de 10 cc y media, de 11.47) (tabla 9). Tras la fijación de los cerebros, se calcularon los volúmenes residuales o finales de los hematomas en los 16 animales (tabla 9). El rango de volumen estuvo comprendido, dependiendo de los grupos de estudio, entre 0 (en dos casos del grupo problema) y 1750 milímetros cúbicos (en un animal perteneciente al grupo control), con una mediana de 210 milímetros cúbicos y una media de 419.53 milímetros cúbicos.

Tabla 8. Datos generales de los animales del estudio (I).

NÚMERO	PESO (Kg)	GRUPO	AZUL DE EVANS (cc)	MUERTE (horas)
001	42	CONTROL	NO	24
002	40	CONTROL	NO	24
004	17	PROBLEMA	NO	4
005	30	PROBLEMA	NO	24
006	40	PROBLEMA	NO	24
007	45	PROBLEMA	NO	120
008	50	PROBLEMA	NO	120
009	32	PROBLEMA	NO	24
010	55	CONTROL	NO	24
011	20	PROBLEMA	SÍ (20)	120
012	30	CONTROL	SÍ (30)	120
014	20	PROBLEMA	SÍ (20)	4
016	24	CONTROL	SÍ (24)	4
017	24	CONTROL	SÍ (24)	4
018	22	PROBLEMA	SÍ (22)	4
019	18	PROBLEMA	SÍ (18)	4

En la columna de “Azul de Evans” se indica entre paréntesis la cantidad de solución inyectada en centímetros cúbicos. En la columna de “muerte” se señala el tiempo desde la generación de la hemorragia hasta la muerte del animal.

Tabla 9. Datos generales de los animales del estudio (II).

<b>NÚMERO</b>	<b>VOLUMEN INYECTADO (cc)</b>	<b>EVACUACIÓN (horas)</b>	<b>VOLUMEN RESIDUAL (mm<sup>3</sup>)</b>
001	20	NO	1050
002	15	NO	500
004	15	SÍ (2)	2.5
005	15	SÍ (12)	50
006	15	SÍ (12)	2.5
007	7	SÍ (12)	1350
008	7	SÍ (12)	70
009	8	SÍ (12)	170
010	15	NO	300
011	10	SÍ (12)	0
012	10	NO	630
014	9,5	SÍ (2)	525
016	10	NO	250
017	10	NO	1750
018	7	SÍ (2)	0
019	10	SÍ (2)	62.5

En la columna de “evacuación” se refleja entre paréntesis el intervalo en horas del tiempo transcurrido entre la generación del hematoma y la evacuación endoscópica.

Del estudio de los cortes realizados en los cerebros, en 2 animales (011 y 018) no se evidenció hemorragia (aunque sí que existía cavidad intracerebral). En el resto de los 14 especímenes (87.5%), se objetivó que en el 100% de los mismos el hematoma (o sus restos) se localizaba en la sustancia blanca del hemisferio cerebral derecho. En 7 animales (001, 005, 007, 009, 010, 012 y 017), se encontró sangrado subaracnoideo acompañante (50%); en 4 (001, 007, 014 y 017), se extendía al núcleo caudado (28.57%); en 2 (012 y 017), a la corteza cerebral (14.28%); en otros 2 (007 y 017), al espacio intraventricular; y en 1 (019), al tálamo (7.14%).

#### IV.1.1. DATOS GENERALES DEL GRUPO CONTROL

El grupo control, esto es, el grupo al que no se le evacuó el hematoma, constó de 6 animales experimentales, con pesos comprendidos entre 24 y 55 kilogramos, con una media de 36 kilogramos. El rango de volumen inyectado osciló entre 10 y 20 centímetros cúbicos (media, 13.33). La distribución por subgrupos fue la siguiente: 2 (016 y 017) pertenecieron al subgrupo precoz; 3, al intermedio (001, 002 y 010); y 1 (012), al tardío (figura 29). A 3 de ellos (012, 016 y 017) se les inyectó Azul de Evans.

#### IV.1.2. DATOS GENERALES DEL GRUPO PROBLEMA

El grupo problema, formado por animales con hematomas evacuados mediante endoscopia, constó de 10 cerdos. Los pesos oscilaron entre 17 y 50 kilogramos, con una media de 29.4 kilogramos. El volumen de sangre inyectado en el cerebro estuvo comprendido entre 7 y 15 centímetros cúbicos (media, 10.35). La distribución por subgrupos fue la siguiente: 4 (004, 014, 018 y 019) pertenecieron al subgrupo precoz; 3, al intermedio (005, 006 y 009); y 3 (007, 008 y

011), al tardío (figura 29). A cuatro animales (011, 014, 018 y 019) se les administró Azul de Evans a través de la vía venosa.

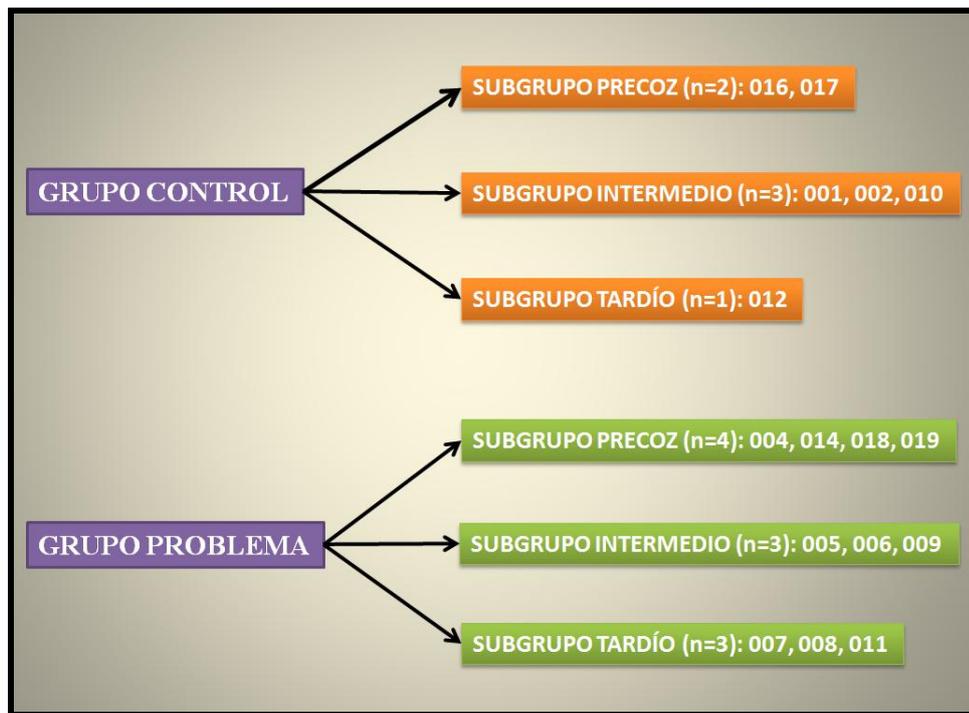


Figura 29. Esquema de los grupos y subgrupos en que se dividieron los animales experimentales del estudio.

#### IV.2. RESULTADOS EN EL VOLUMEN DEL HEMATOMA

La mediana y la media del volumen inyectado en el grupo control fueron de 12.50 y 13.33 centímetros cúbicos, respectivamente, mientras que el grupo problema la mediana y la media fueron de 9.75 y 10.35 centímetros cúbicos, respectivamente (tabla 10). Las diferencias no resultaron significativas ( $p=0.12$ ). No hubo diferencias

significativas en relación al tiempo transcurrido entre la generación del hematoma y el momento de la muerte del animal ( $p=0.91$ ).

Como se vio anteriormente, en 7 (50%) de los 14 cerdos a quienes se detectó hematoma residual tras la fijación de los cerebros tuvieron también hemorragia subaracnoidea. La media y la mediana del volumen inyectado en los animales con hemorragia subaracnoidea fueron de 12.14 y 10 mililitros, respectivamente, con un mínimo de 7 mililitros y un máximo de 20 mililitros. En el caso de los animales experimentales sin sangrado subaracnoideo, la cantidad de sangre inyectada osciló entre 7 y 15 mililitros, con una media de 11.64 y una mediana de 10 mililitros. No existieron diferencias significativas en los volúmenes inyectados de los animales con y sin hemorragia subaracnoidea ( $p=0.90$ ). Cuatro de ellas (57.14% de las hemorragias subaracnoideas) pertenecían al grupo control, mientras que el resto (42.86%) pertenecía al grupo problema. El 66.67% de los animales experimentales pertenecientes al grupo al que no se le realizó evacuación tuvieron hemorragia subaracnoidea, mientras que el 37.5% del grupo problema tuvieron esta forma de sangrado (excluyendo de esta proporción los dos animales pertenecientes a este grupo donde no se detectó ningún tipo de hematoma). Las diferencias de los porcentajes entre estos dos grupos no fueron significativas ( $p=0.59$ ).

Analizando los volúmenes residuales o finales, la mediana y la media del grupo control resultaron ser de 565 milímetros cúbicos y 746.67 centímetros cúbicos, mientras que las del grupo problema, de 56.25 y 223.35 milímetros cúbicos, respectivamente (tabla 10). En esta última variable, las diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p=0.008$ ), en el sentido en que el grupo problema tuvo un menor volumen residual (tablas 10 y 11, figuras 30 y 31). El volumen final

de la aspiración endoscópica fue un 70.09% menor que el del grupo control.

Tabla 10. Tabla comparativa de los grupos control y problema.

		CONTROL	PROBLEMA	p VALOR
<b>NÚMERO</b>		<b>6</b>	<b>10</b>	
<b>PESO (Kg)</b>	<b>Mediana</b>	<b>35 (24-55)</b>	<b>26 (17-50)</b>	
	<b>Media</b>	<b>36</b>	<b>29.4</b>	<b>0.26</b>
<b>INTERVALO HEMATOMA-MUERTE (horas)</b>	<b>Mediana</b>	<b>24 (4-120)</b>	<b>24 (4-120)</b>	
	<b>Media</b>	<b>33.33</b>	<b>44.80</b>	<b>0.91</b>
<b>VOLUMEN INYECTADO (cc)</b>	<b>Mediana</b>	<b>12.50 (10-20)</b>	<b>9.75 (7-15)</b>	
	<b>Media</b>	<b>13.33</b>	<b>10.35</b>	<b>0.12</b>
<b>VOLUMEN TRAS FIJACIÓN (mm<sup>3</sup>)</b>	<b>Mediana</b>	<b>565 (250-1750)</b>	<b>56.25 (0-1350)</b>	
	<b>Media</b>	<b>746.67</b>	<b>223.35</b>	<b>0.008*</b>

Los valores expresados entre paréntesis corresponden a los valores máximos y mínimos de estas variables. El grado de significación p se ha obtenido mediante la prueba de U de Mann-Whitney.

Tabla 11. Estadísticos de posición resumiendo el volumen residual o final en los grupos control y problema.

	MÍNIMO	P25	P50	P75	MÁXIMO
CONTROL	250	287.50	565	1225	1750
PROBLEMA	0	2.25	56.25	258.75	1350

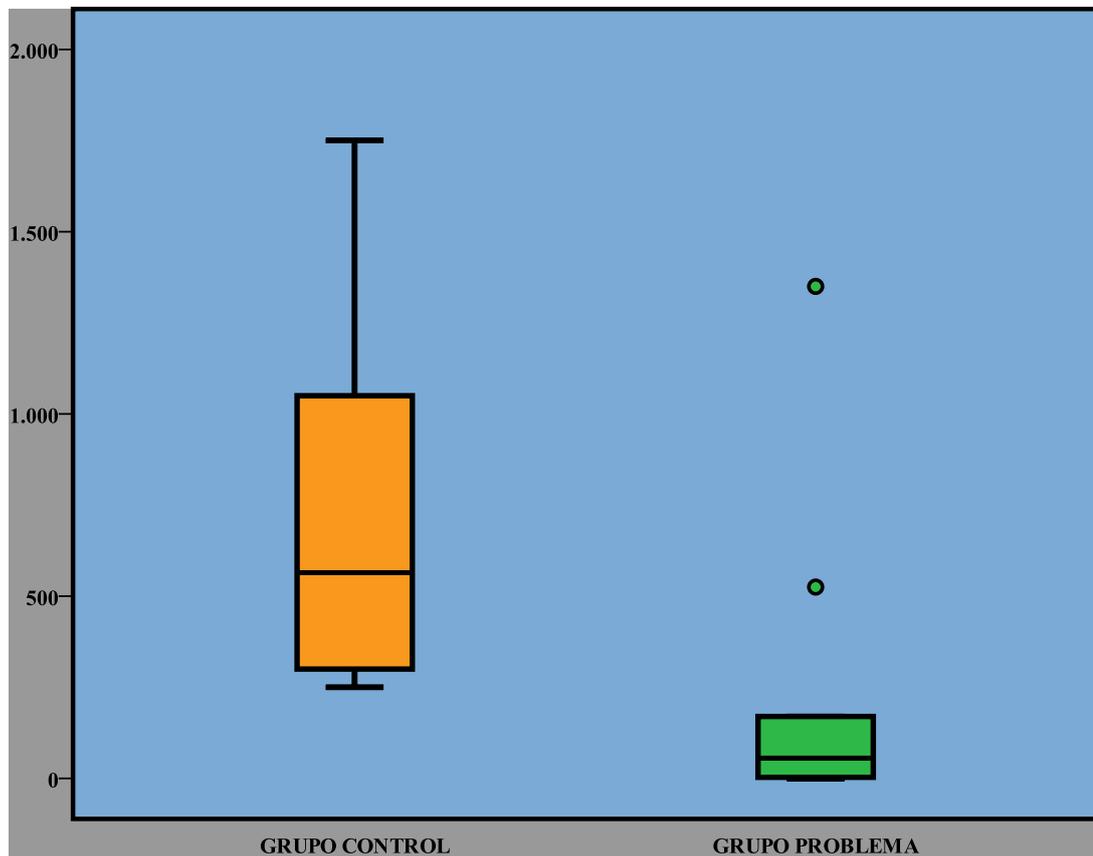


Figura 30. Diagrama de cajas mostrando los volúmenes residuales en el grupo problema y en los controles. Se observa que el volumen final o residual en el grupo donde se evacuó el hematoma por medio de endoscopia es significativamente menor que el de los controles.

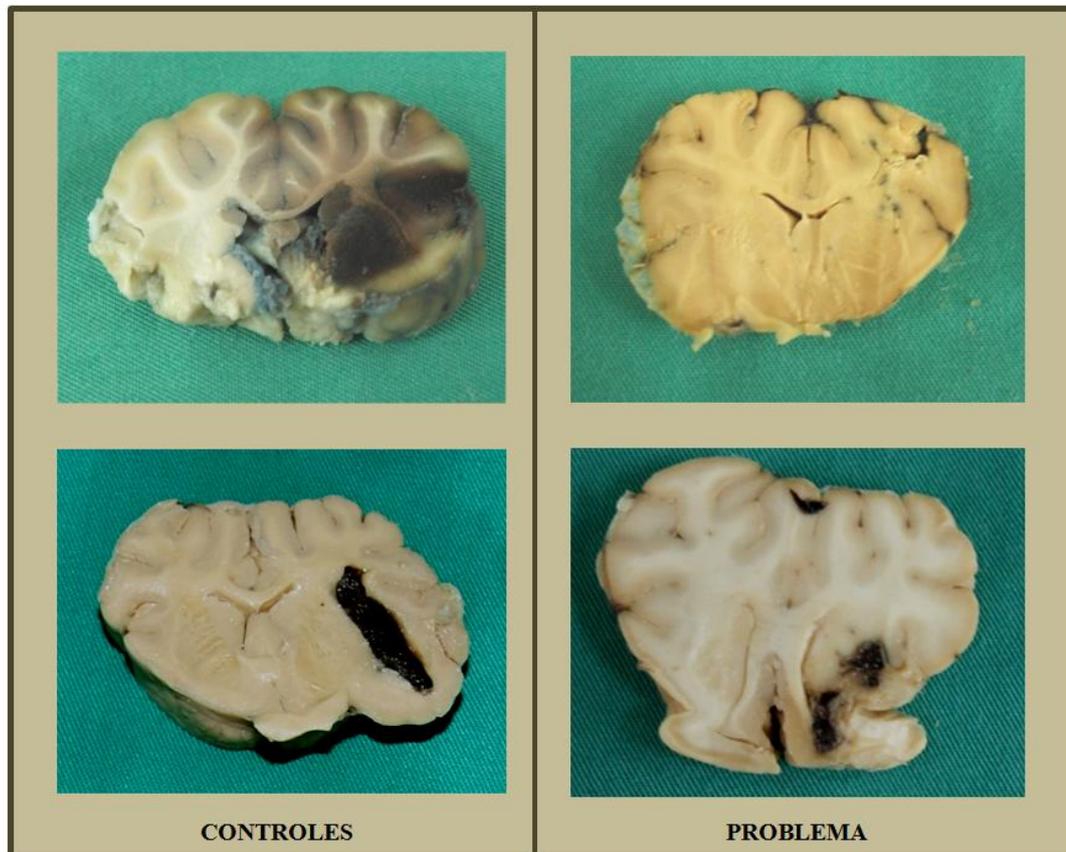


Figura 31. Imágenes de cortes cerebrales mostrando las diferencias entre hematomas no evacuados (izquierda) y tras la evacuación endoscópica (derecha).

Realizando un análisis comparativo de los volúmenes residuales o finales en los subgrupos precoz y en los intermedio y tardío de manera conjunta del grupo problema respecto al grupo control, se observó que el grupo problema mostraba volúmenes finales menores en los subgrupos (figura 32). En un animal del subgrupo tardío (el 007) del grupo experimental se obtuvo un volumen residual elevado. En este animal se comprobó con endoscopia que la evacuación fue

adecuada, por lo que se consideró que presentó una hemorragia como posible complicación del procedimiento.

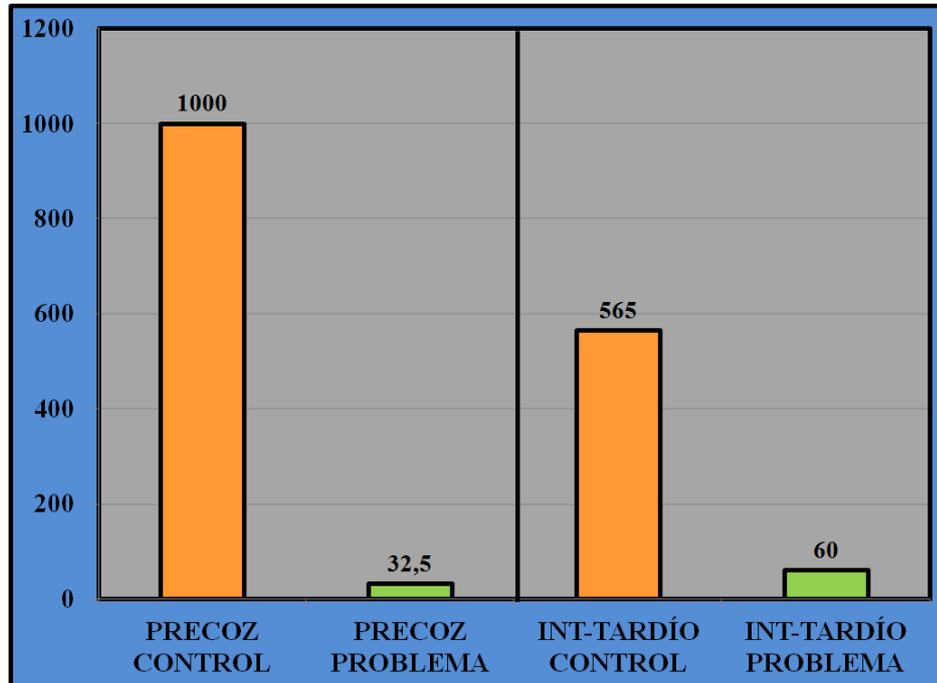


Figura 32. Diagrama de barras en el que se muestra las medianas de los volúmenes residuales en los diferentes subgrupos de los controles y del grupo problema. El volumen residual en los subgrupos del grupo problema es inferior en todos los subgrupos.

### IV.3. RESULTADOS ANATOMOPATOLÓGICOS

En la autopsia de todos los animales a los que se les inyectó azul de Evans (grupo problema de Evans), se comprobó que todos los tejidos se teñían de este colorante, excepto el sistema nervioso central (figura 33). Analizando los cortes histológicos de los cerebros se observó que este colorante teñía la zona perihematoma (figura 34).

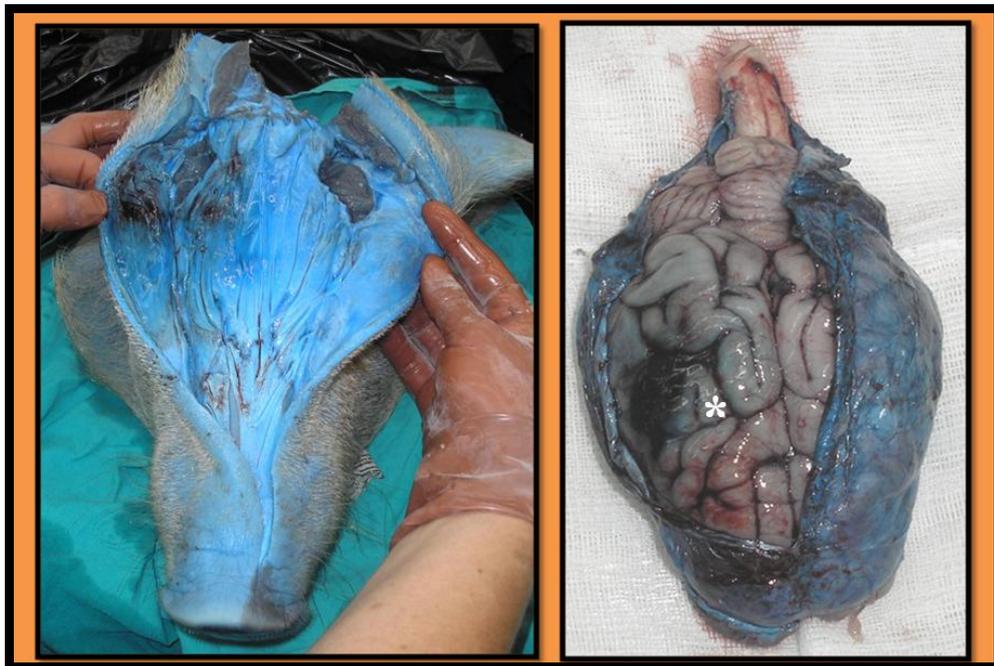


Figura 33. Fases de la autopsia de un animal teñido con Azul de Evans. En la foto de la izquierda se observa el tejido celular subcutáneo y el hueso de color azul, mientras que en la de la derecha, se evidencia la tinción azulada de la duramadre y el parénquima cerebral no teñido, debido a que este colorante no atraviesa la barrera hematoencefálica indemne. Sin embargo, se observa que alrededor del hematoma sí que existe una tenue zona azulada (asterisco blanco), indicativo de disrupción de la barrera a ese nivel.



Figura 34. En el corte histológico de la izquierda (animal 012) se observa alrededor del hematoma una zona azulada de Azul de Evans. En la sección de la derecha (animal 010), no se evidencia esta tinción.

A la hora de analizar los hallazgos anatomopatológicos obtenidos, se consideraron por separado los dos grupos, el control y el problema.

#### IV.3.1. ANATOMÍA PATOLÓGICA EN EL GRUPO CONTROL

En los estudios histológicos del animal 003 (figura 35, página 100), excluido del análisis de los volúmenes debido a que no se detectó hematoma intracerebral, se evidenció sangrado subaracnoideo, sin llegar a penetrar en el parénquima cerebral (figura 36, página 101).

En los animales experimentales que se incluyeron en el subgrupo precoz (muerte a las cuatro horas de haber generado el hematoma) (figura 37, página 101), se observaron pocas modificaciones histológicas en la tinción de H-E (figura 38, página 102). Se visualizaron algunos leucocitos polimorfonucleares entre el tejido nervioso. Se evidenció hemoglobina fuera de los hematíes y sus productos de degradación (figura 39, página 102). Con la tinción de Nissl, se observaron las neuronas teñidas con este pigmento alrededor del hematoma donde se visualizaron corpúsculos de degradación de la hemoglobina (figura 40, página 103). Se apreció poca reacción vital.

En el subgrupo intermedio, cuya eutanasia se produjo a las 24 horas de inducir la hemorragia (figura 41, página 103), existió mayor reacción vital que en el subgrupo precoz. La hemorragia se observó entre los fascículos nerviosos y el neuropilo, tanto con la tinción de H-E (figura 42, página 104) como con la de Nissl (figura 43, página 104). Se evidenció con la tinción de H-E un edema astrocitario (figura 44, página 105) y unas “neuronas oscuras” con la tinción de Nissl (figura 45, página 105).

En el animal experimental perteneciente al subgrupo tardío (012), se observó una manifiesta reacción vital. A diferencia del subgrupo anterior, se evidenció una separación entre la hemorragia y el neuropilo (figura 46, página 106). En la zona hemorrágica, se visualizaron los eritrocitos poco lisados y necrosis. En el tejido nervioso cercano al resto hemático, se observaron numerosas células sanguíneas, signos de edema y los denominados “corpúsculos granuloadiposos”, que son células de núcleo basófilo y bien delimitado, con un citoplasma eosinófilo y con restos neuronales y de mielina en su interior (figura 47, página 106).



Figura 35. Corte coronal del cerebro del animal 003. Se observa la presencia de sangre en el espacio subaracnoideo (flecha) y ausencia de hematoma intraparenquimatoso.



Figura 36. H-E 2x. Animal 003. Imagen en la que se observa hemorragia en el espacio subaracnoideo y tejido nervioso totalmente normal.

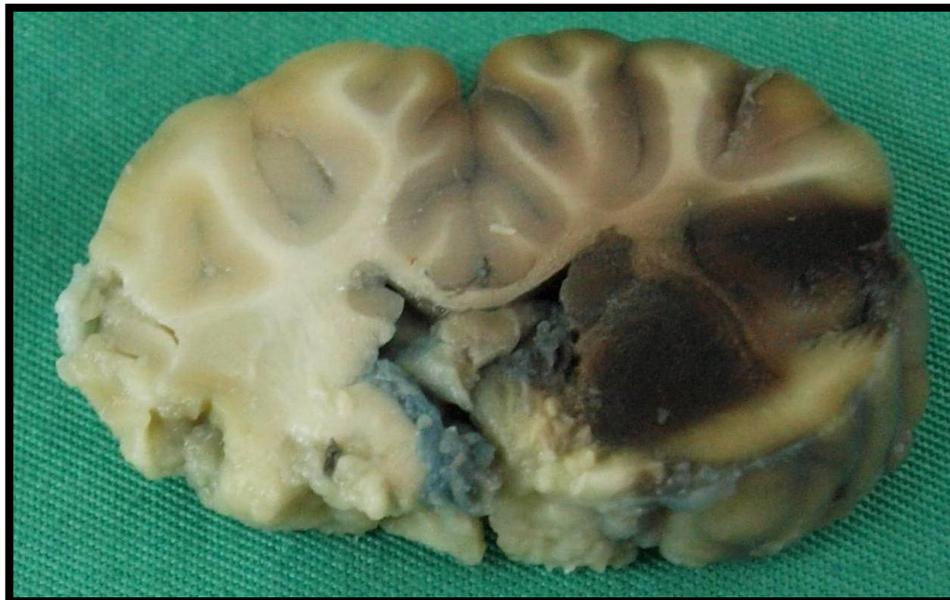


Figura 37. Corte coronal del cerebro del animal 017, perteneciente al subgrupo precoz.

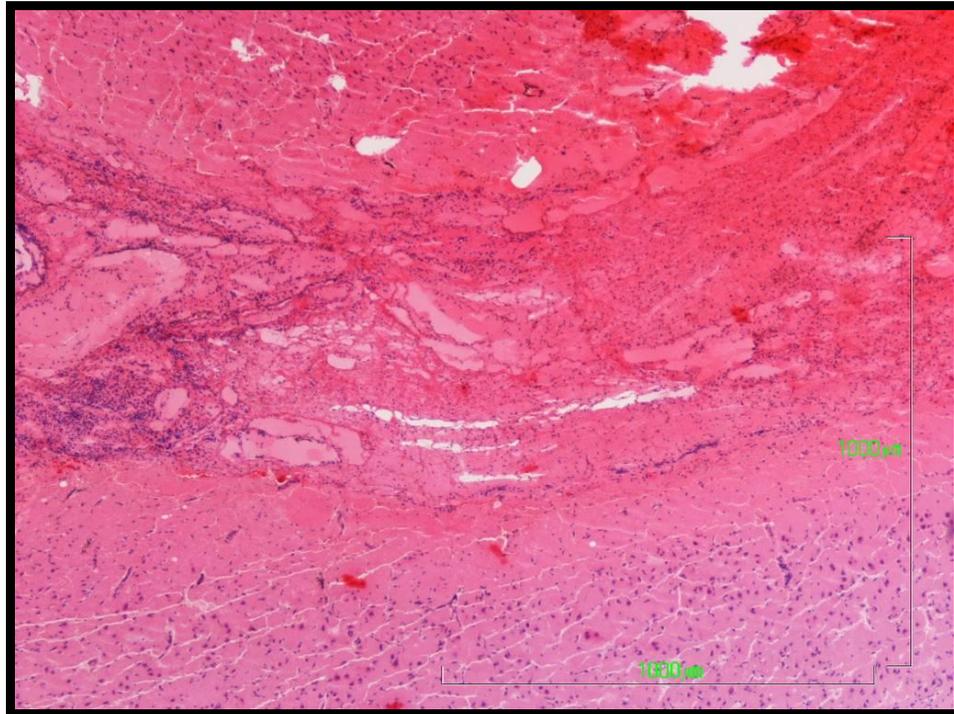


Figura 38. H-E 2x. Subgrupo precoz (animal 017). Se observa la hemorragia situada en la parte superior de la imagen; en la parte inferior, el parénquima cerebral conservado.

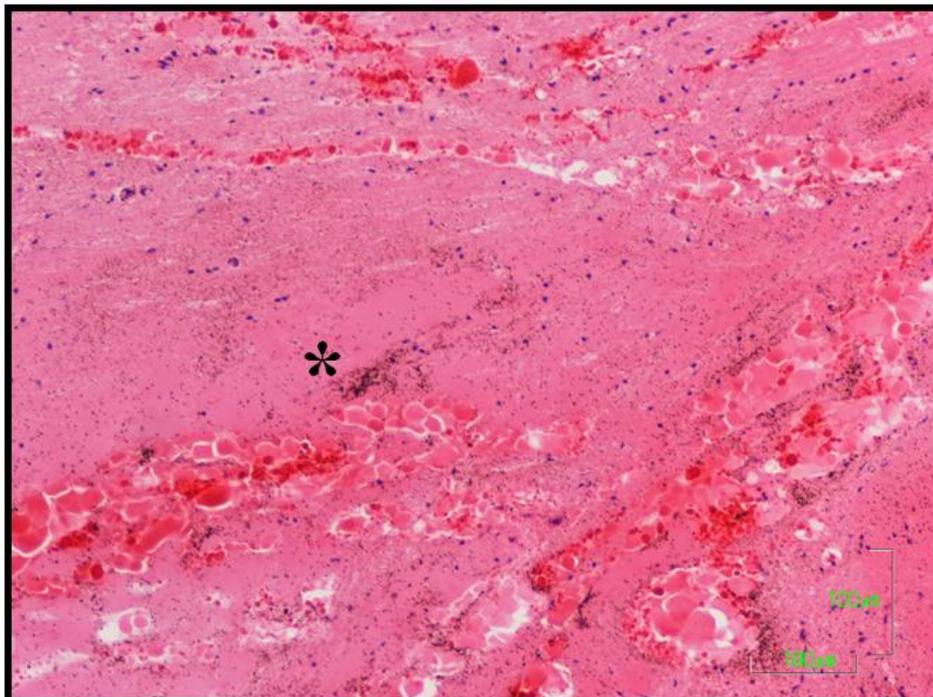


Figura 39. H-E 10x. Subgrupo precoz (animal 017). Zonas de hemorragia con gránulos de degradación de hemoglobina (\*).

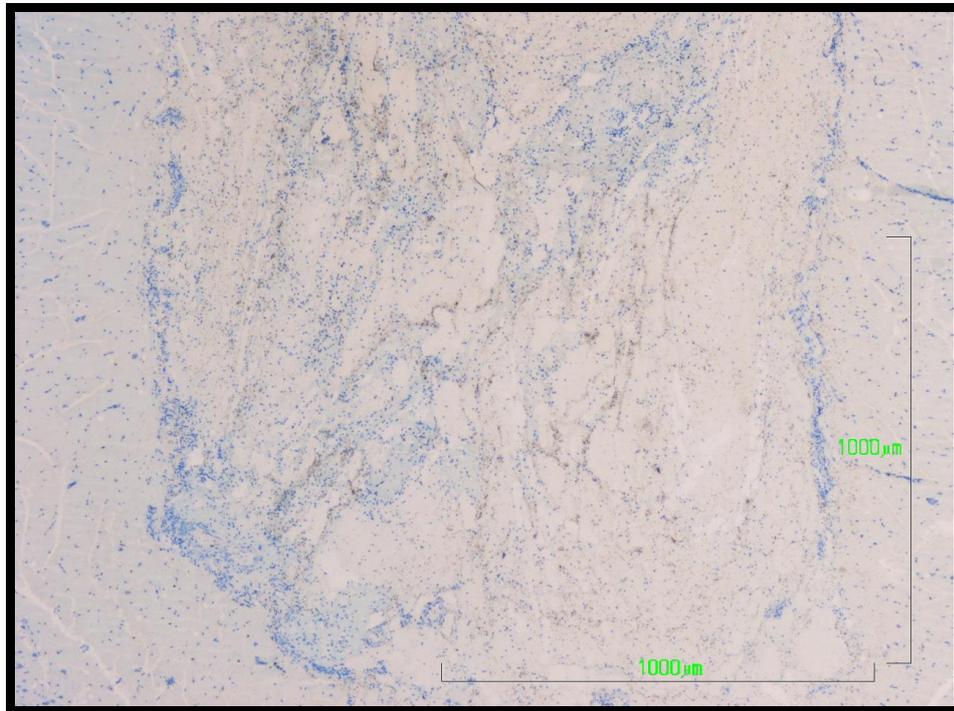


Figura 40. Técnica de Nissl. 4x. Subgrupo precoz (animal 017). Se observan las neuronas en la periferia de la imagen y el hematoma con gránulos de degradación de hemoglobina en el centro de la imagen.



Figura 41. Corte coronal del cerebro del animal 002, perteneciente al subgrupo intermedio.

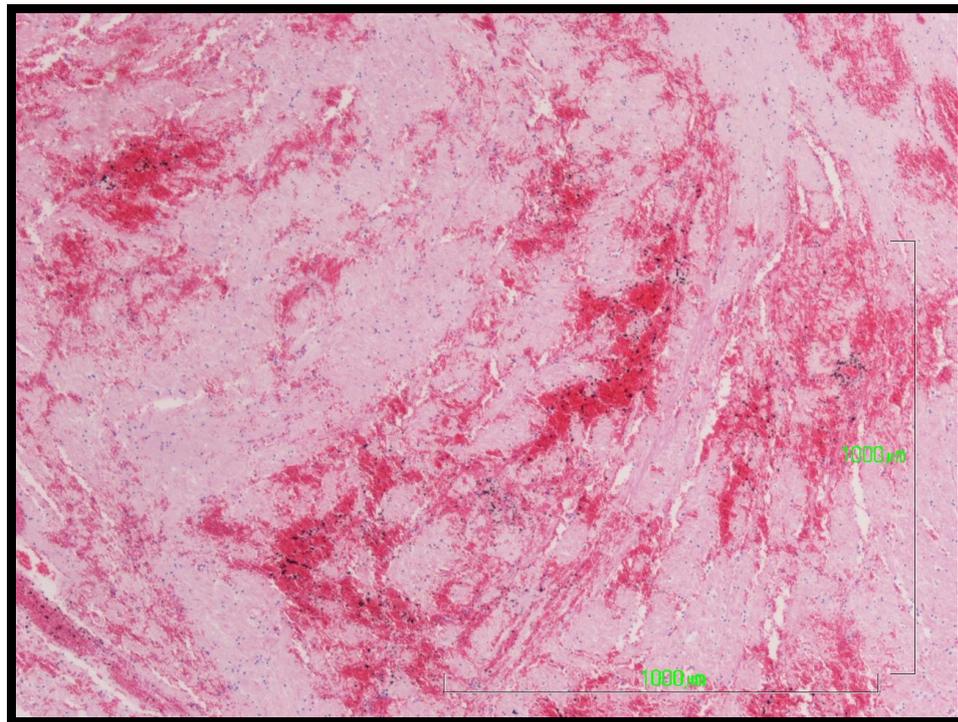


Figura 42. H-E. 4x. Subgrupo intermedio (animal 002). Se observa la hemorragia entre los fascículos.

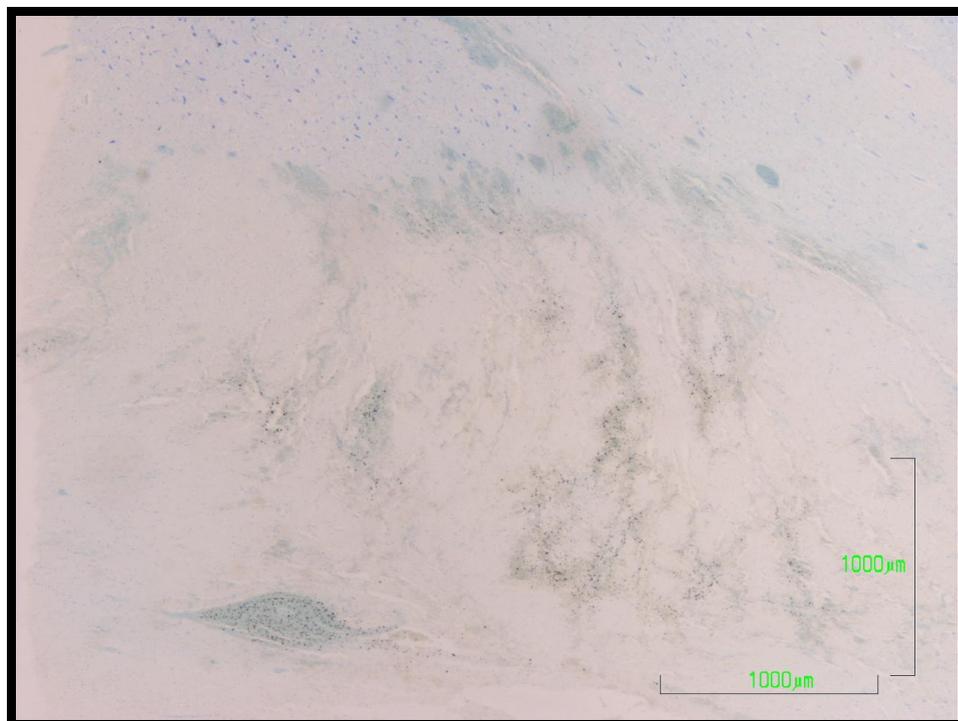


Figura 43. Técnica de Nissl. 2x. Subgrupo intermedio (animal 002). Se observa la hemorragia entre los fascículos nerviosos.

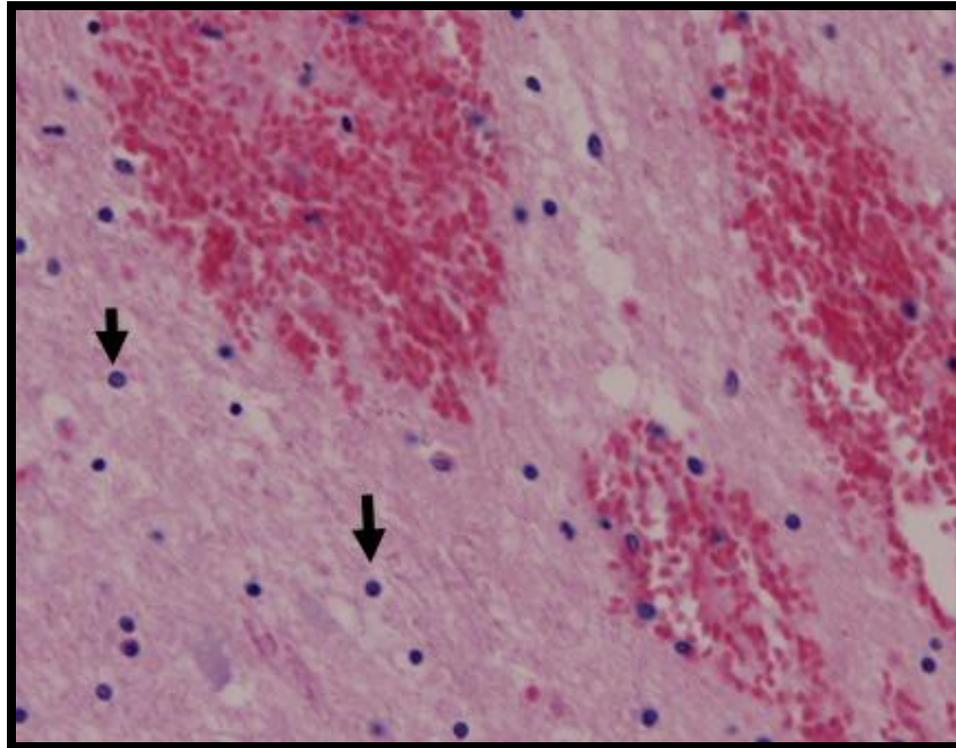


Figura 44. H-E. 20x. Subgrupo intermedio (animal 002). Hemorragia entre los fascículos nerviosos. Las flechas señalan el edema astrocitario.

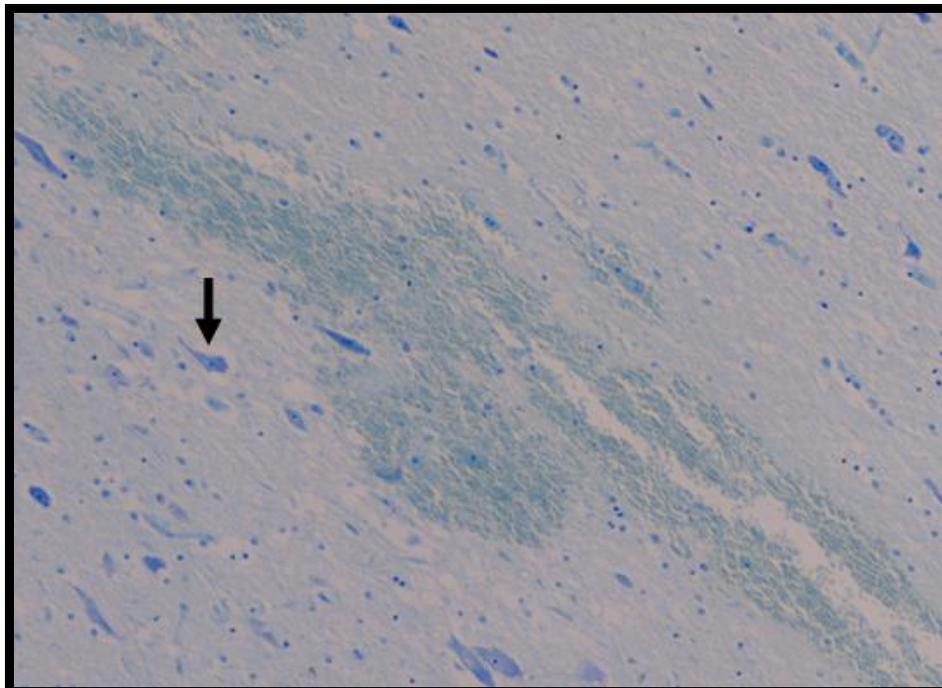


Figura 45. Técnica de Nissl. 10x. Subgrupo intermedio (animal 002). Se evidencia una neurona oscura (flecha) entre los fascículos nerviosos y próxima a la hemorragia.

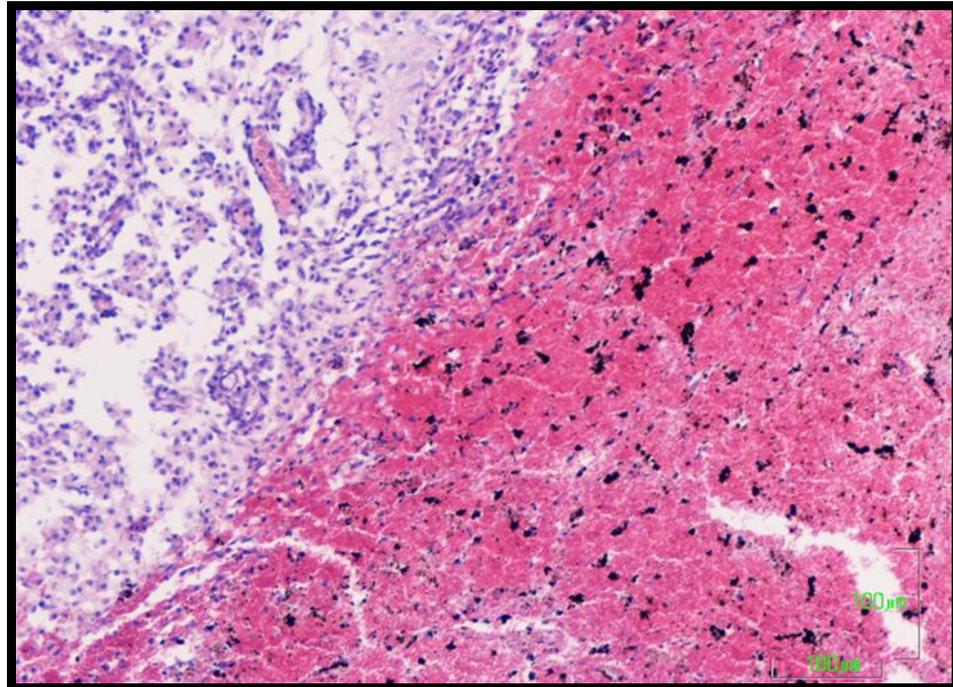


Figura 46. H-E. 10x. Subgrupo tardío (animal 012). A la izquierda de la imagen se observa el tejido nervioso, el cual está separado de la hemorragia con pigmento formólico de la parte derecha.

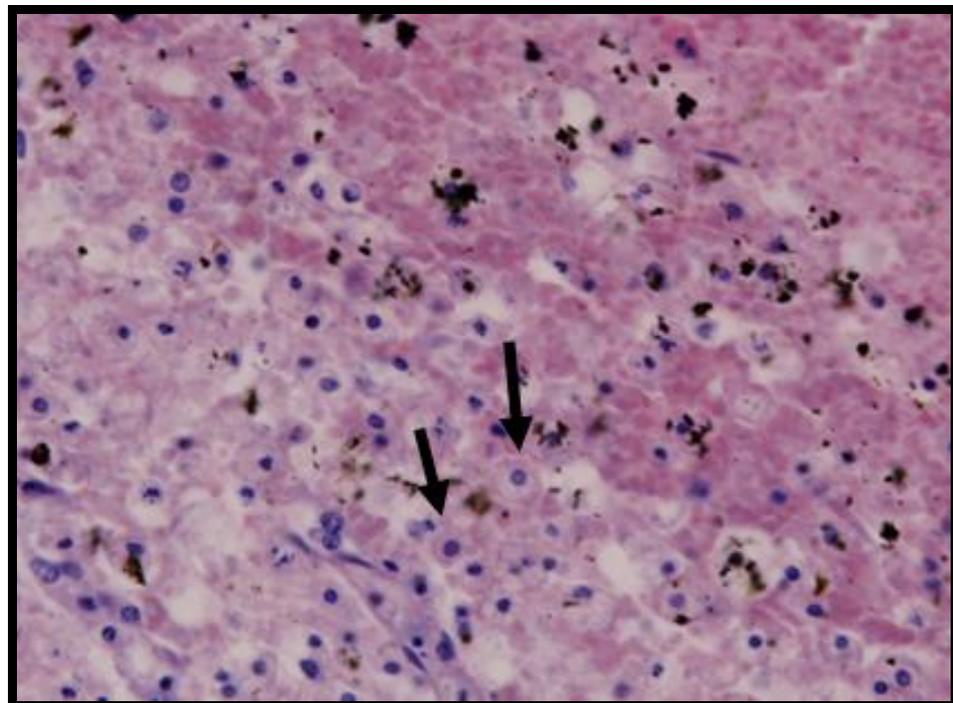


Figura 47. H-E. 10x. Subgrupo tardío (animal 012). En el borde de la hemorragia (parte superior derecha), se observa el tejido nervioso con edema, gran celularidad y corpúsculos granuloadiposos (flechas negras).

#### IV.3.2. ANATOMÍA PATOLÓGICA EN EL GRUPO PROBLEMA

En los cortes histológicos teñidos con H-E de los animales experimentales de este grupo pertenecientes al subgrupo precoz (figura 48, página 108), donde la evacuación endoscópica tuvo lugar a las 2 horas de haber inducido el hematoma y la eutanasia del animal a las 4 horas, se observó la zona de hemorragia residual sin ningún tipo de reacción celular (figuras 49 y 50, página 109, y figura 51, página 110). En las zonas de parénquima cercano al hematoma se apreciaron células microgliales (figura 52, página 110). Con la técnica de Nissl, únicamente se observó la hemorragia con el tejido cerebral (figura 53, página 111).

En el subgrupo intermedio (figura 54, página 111), la evacuación tuvo lugar a las 12 horas de haber generado el hematoma y la muerte del animal, a las 24 horas. En este subgrupo, con técnicas de H-E, se apreciaron bordes irregulares entre el hematoma y el tejido nervioso. Esta interfase estuvo constituida por tejido reactivo, en el que se evidenciaron muchas células microgliales, linfocitos, polimorfonucleares y tejido necrótico (figuras 55 y 56, página 112). En algunas zonas se detectó una ligera exocitosis de linfocitos y polimorfonucleares (figura 57, página 113). Cuando el resto hemático fue mayor, el material sanguíneo apareció entremezclado con el parénquima cerebral (figura 58, página 113), junto con zonas en las que el límite fue más claro. Si el volumen residual era mínimo, el resto se detectó entre el tejido nervioso (figura 59, página 114).

En el subgrupo tardío (figura 60, página 114), la evacuación se realizó también a las 12 horas, mientras que la eutanasia del animal se realizó a los 5 días de haber generado el hematoma. Se observó una delimitación entre el tejido nervioso y el hematoma (figura 61, página 115). En la zona próxima a la hemorragia de esta interfase (figura 61, página 115), se evidenció una zona de necrosis, con restos de tejido nervioso y con escaso número de células, las cuales presentaron un núcleo pálido y mínima apetencia tintorial (figura 62, página 115). En la zona de interfase próxima al tejido nervioso, se apreció una zona reactiva, donde se encontraron los corpúsculos granuloalipos, leucocitos intravasculares con fenómenos de diapedesis y edema perivascular y perineural (figura 63, página 116).



Figura 48. Cortes coronales de los cerebros de los cerdos 014 (izquierda) y 018 (derecha), pertenecientes al subgrupo precoz. En este último cerebro no se observa volumen residual hemorrágico.

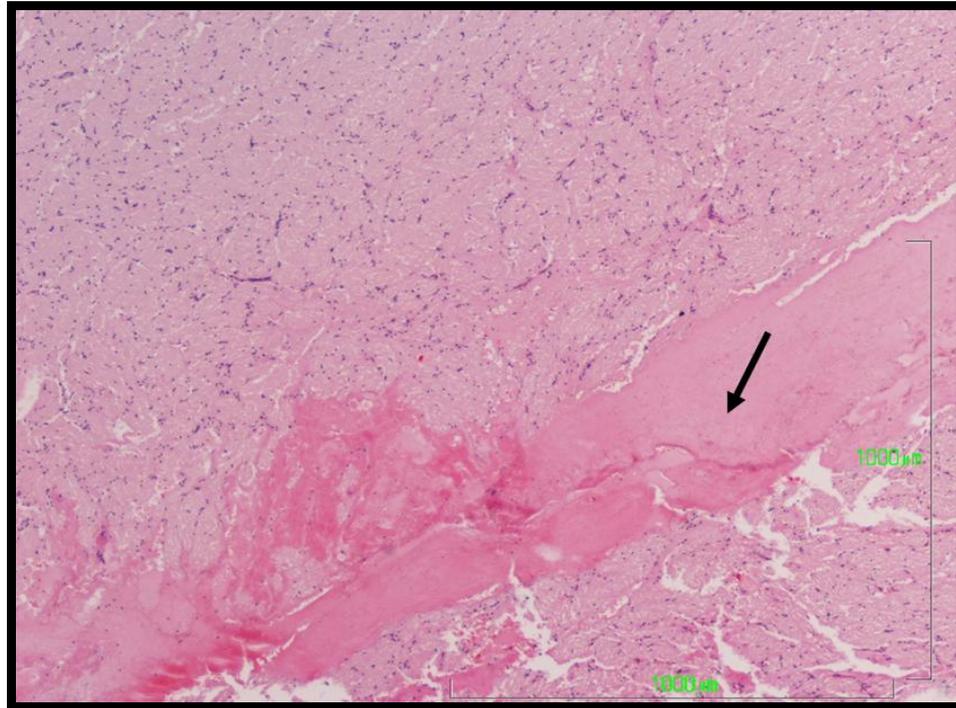


Figura 49. H-E. 4x. Subgrupo precoz (animal 014). Corte en el que se observa el resto de hemorragia tras la evacuación (flecha), con tejido nervioso alrededor de la misma. No se evidencia reacción vital o celular.

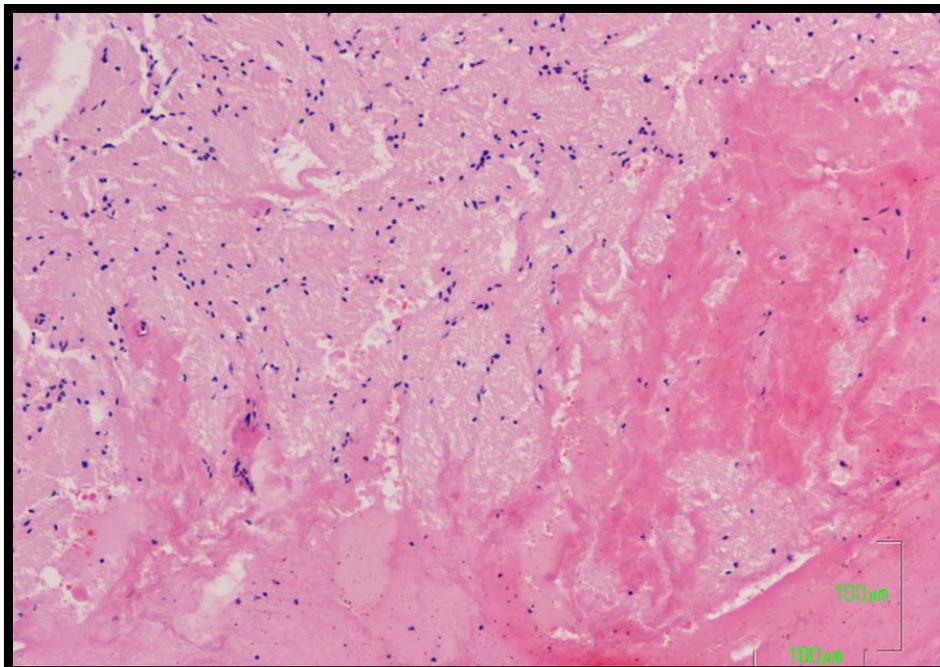


Figura 50. H-E. 10x. Subgrupo precoz (animal 014). Detalle a mayor aumento de la figura 49, evidenciándose que en la zona de transición entre la hemorragia y el parénquima no existe reacción vital.

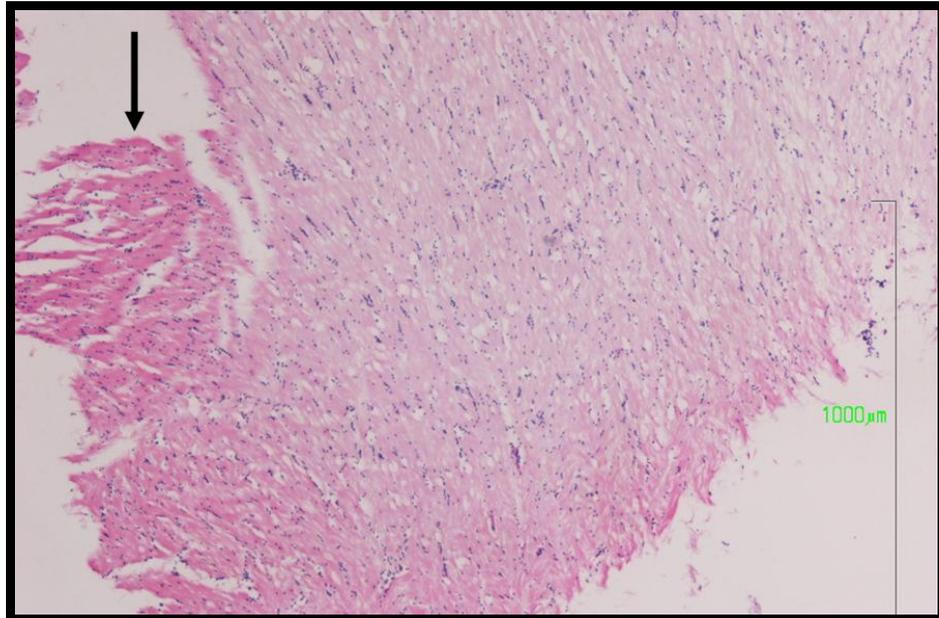


Figura 51. H-E. 4x. Subgrupo precoz (animal 018). Imagen en la que se observa una mínima cantidad de hemorragia en el cuadrante superior izquierdo (flecha). Macroscópicamente, en este animal no se detectó volumen residual.

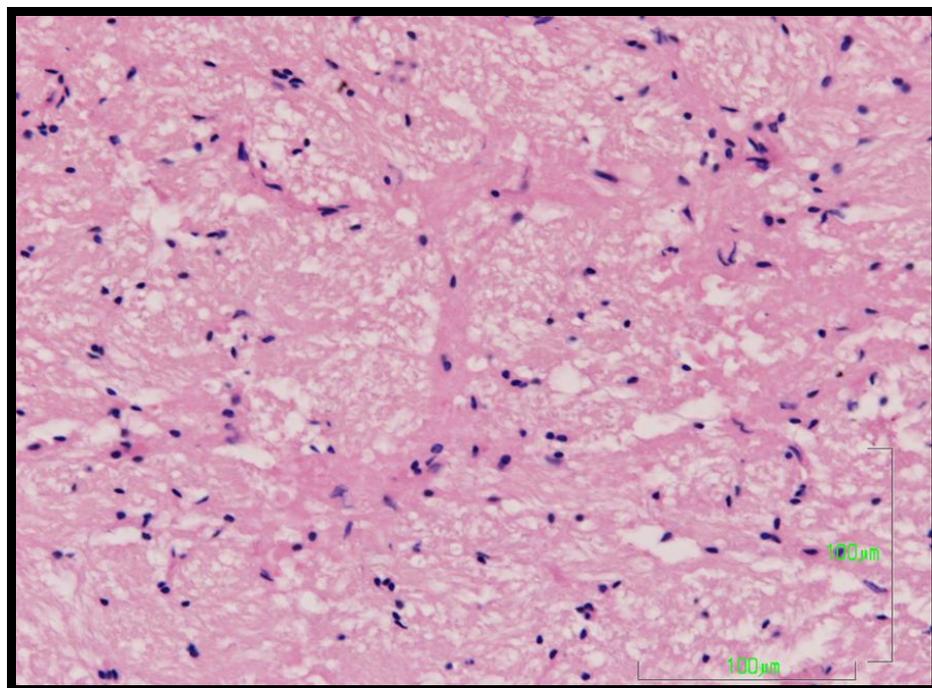


Figura 52. H-E. 20x. Subgrupo precoz (animal 014). Tejido nervioso cercano al resto de hematoma en el que se evidencian múltiples células microgliales.

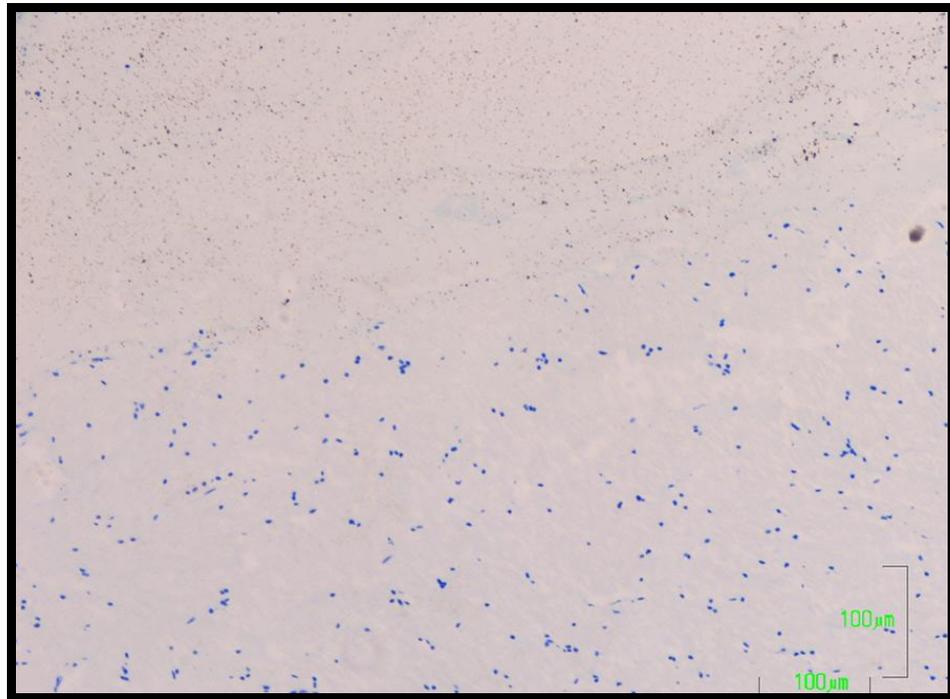


Figura 53. Técnica de Nissl. 4x. Subgrupo precoz (animal 014). Imagen en la que se observa la separación entre el tejido nervioso (parte inferior) y la hemorragia (parte superior).



Figura 54. Cortes coronales de los cerebros de los animales 006 (derecha) y 009 (izquierda), pertenecientes al subgrupo intermedio.



Figura 55. H-E. 2x. Subgrupo intermedio (animal 009). Corte en el que se observa el tejido nervioso (izquierda), la hemorragia (derecha) y el tejido reactivo entre ellos (delimitado por paréntesis).

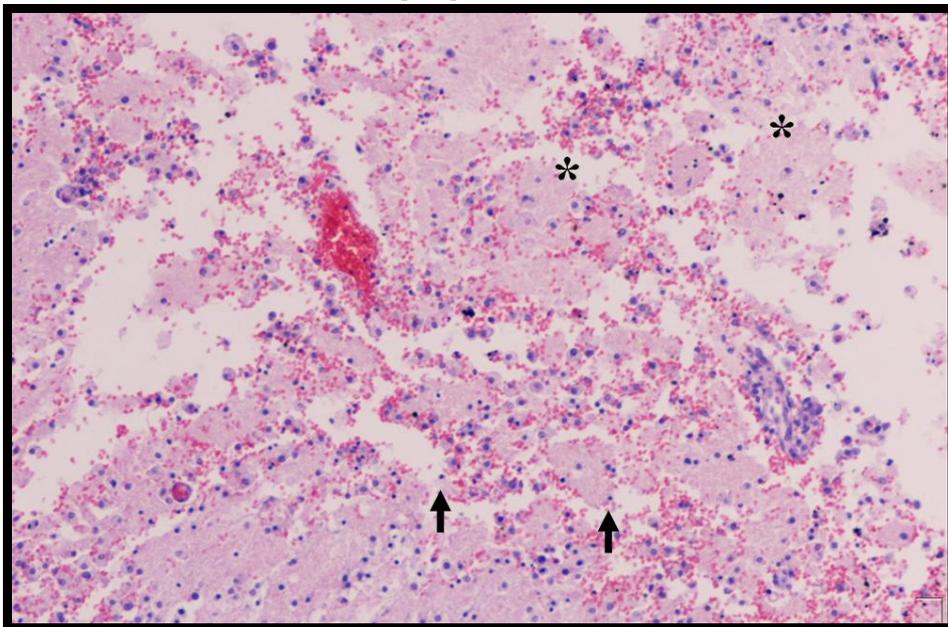


Figura 56. H-E. 10x. Subgrupo intermedio (animal 009). Zona reactiva de la figura 55 donde se observan muchas células microgliales (flechas), linfocitos y polimorfonucleares, junto con tejido necrótico (asteriscos).

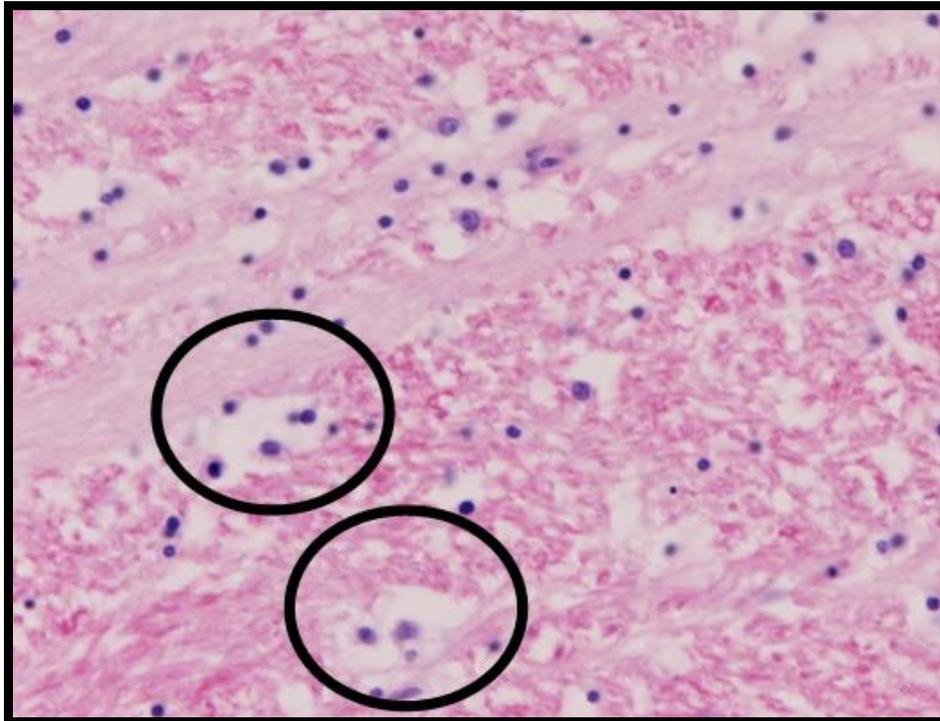


Figura 57. H-E. 10x. Subgrupo intermedio (animal 009). Corte histológico en el que se evidencia la exocitosis de linfocitos y polimorfonucleares (englobada en círculos).

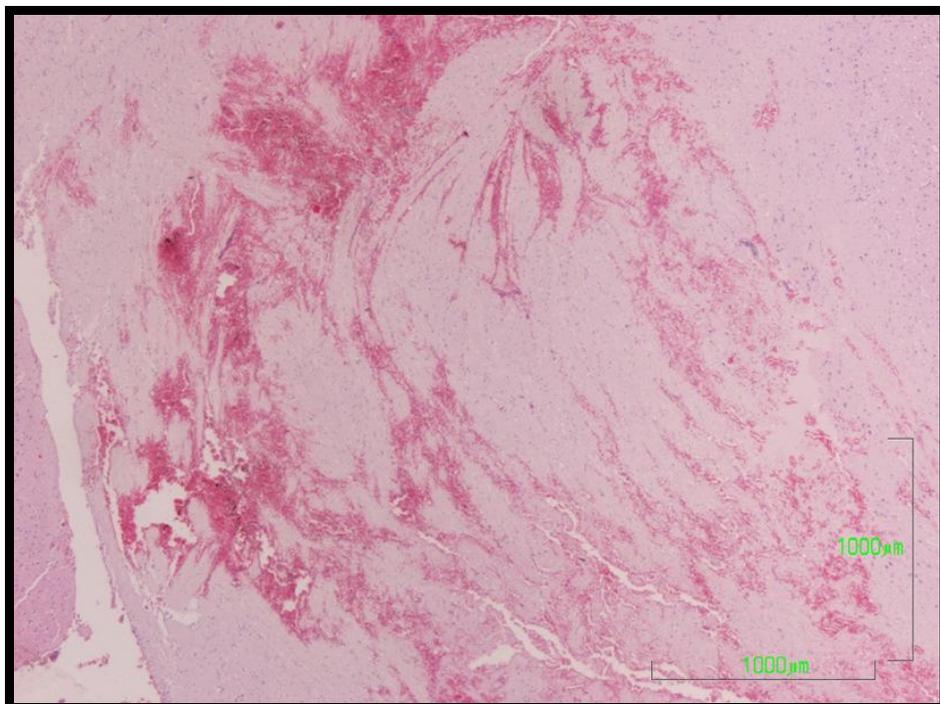


Figura 58. H-E. 2x. Subgrupo intermedio (animal 005). Se observa la hemorragia entre el tejido nervioso.

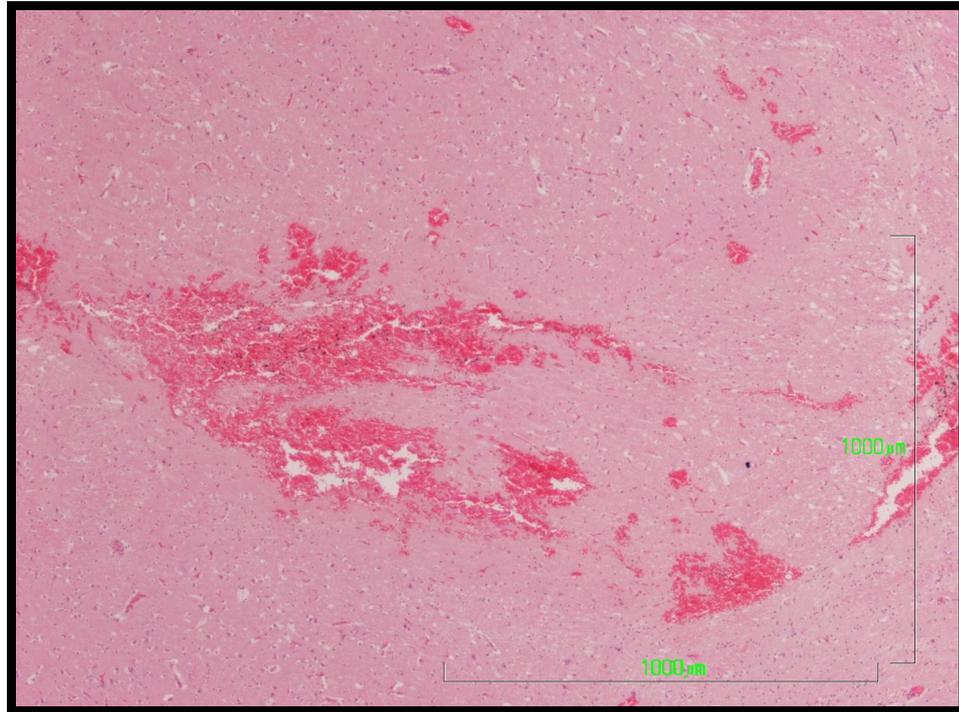


Figura 59. H-E. 4x. Subgrupo intermedio (animal 006). Se observa la hemorragia entre el tejido nervioso en mínima cuantía. El volumen residual estimado en este animal fue insignificante.



Figura 60. Corte coronal del cerebro del animal 008, perteneciente al subgrupo tardío.

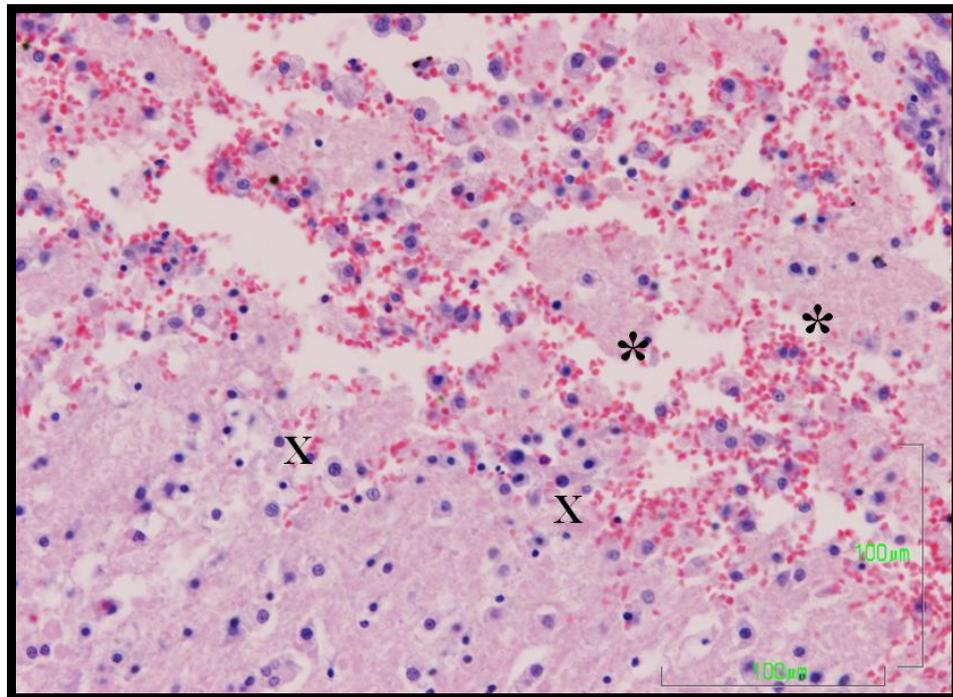


Figura 61. H-E. 10x. Subgrupo tardío (animal 008). Corte histológico donde se evidencia la zona de necrosis (asteriscos) y la zona reactiva (x).

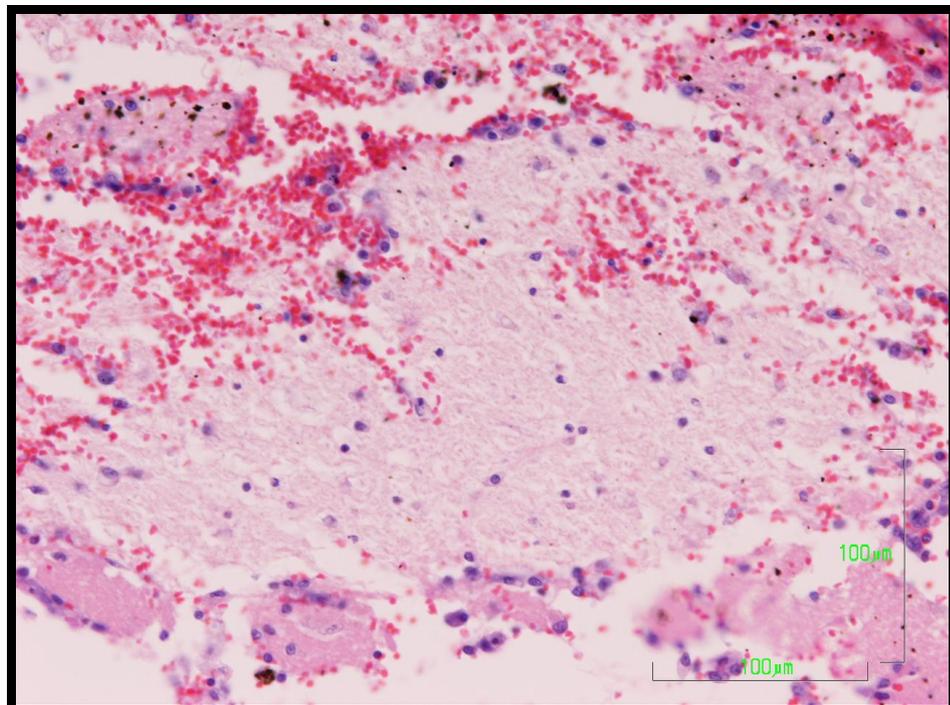


Figura 62. H-E. 20x. Subgrupo tardío (animal 008). Zona de necrosis, con escasas células con mínima apetencia tintorial.

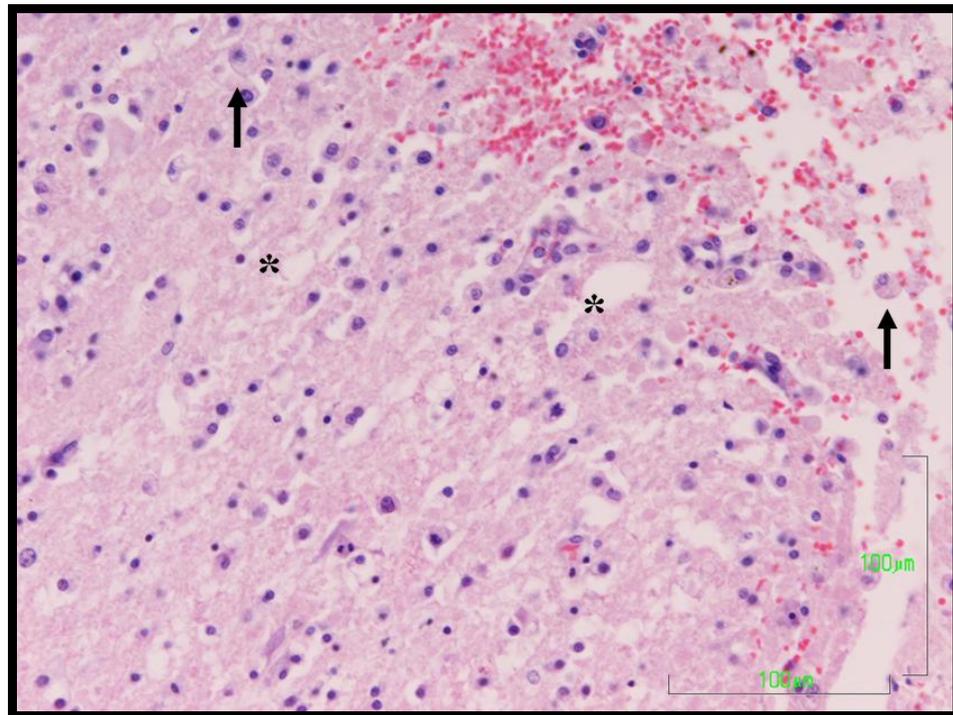


Figura 63. H-E. 10x. Subgrupo tardío (animal 008). Zonas de edema perineural (asteriscos) con corpúsculos granulo-lipídicos (flechas).

## *V. DISCUSIÓN*

El tratamiento quirúrgico de los hematomas intracerebrales supratentoriales espontáneos continúa siendo un tema controvertido, especialmente aquellos que se localizan en estructuras profundas como son los hematomas localizados a nivel de los ganglios basales y el tálamo <sup>(6;87)</sup>.

En la mayor parte de los estudios realizados, se han comparado los resultados de la terapia médica frente a la craneotomía convencional <sup>(2)</sup>. Esta técnica quirúrgica puede implicar una lesión tisular añadida a la generada por la propia hemorragia, especialmente en localizaciones profundas a las que se tiene que acceder por un parénquima que no está afectado <sup>(9;87)</sup>. Por ello, se han desarrollado técnicas de evacuación mínimamente invasivas, entre las que destacan la fibrinólisis con aspiración estereotáctica y la aspiración endoscópica.

Si se compara con la fibrinólisis, el número de estudios realizados sobre la evacuación endoscópica de hematomas intracerebrales ha sido claramente menor <sup>(84)</sup>. Consideramos que la causa fundamental de esta diferencia es un menor desarrollo de esta técnica, motivado probablemente por los inconvenientes que conlleva, especialmente la dificultad de visualización que puede provocar la presencia del hematoma en el campo quirúrgico <sup>(18;21;107;110)</sup>.

El cerdo es un modelo experimental muy útil para el estudio de la evacuación quirúrgica de hematomas intracerebrales, debido fundamentalmente a que se pueden generar volúmenes de suficiente entidad para realizar estos procedimientos <sup>(112;155)</sup>. Por ello, se ha utilizado con éxito para evaluar la aspiración estereotáctica con sustancias fibrinolíticas <sup>(113;165;168)</sup>. Sin embargo, no hemos encontrado

en la literatura modelos preclínicos de evacuación endoscópica de hematomas intracerebrales.

A continuación, planteamos la discusión de nuestro trabajo en tres grandes apartados, siguiendo los objetivos planteados. En primer lugar, el desarrollo de un modelo experimental en el estudio de la evacuación endoscópica de hematomas intracerebrales profundos. En segundo lugar, valorar la eficacia de la utilización de la endoscopia en el tratamiento quirúrgico de la hemorragia parenquimatosa cerebral. Por último, valorar la utilidad de la vaina transparente como herramienta auxiliar a la endoscopia.

### **V.1. CONSIDERACIONES SOBRE EL MODELO EXPERIMENTAL.**

El cerdo constituye un excelente modelo experimental de hemorragia cerebral. Una de las grandes ventajas de este modelo frente a otros como los roedores es el tamaño cerebral, que permite la introducción de volúmenes sanguíneos lo suficientemente significativos para poder realizar estudios relacionados con la evacuación de los hematomas generados <sup>(112;155;163)</sup>. En diferentes estudios realizados sobre este animal en los que se generaba una hemorragia intraparenquimatosa, el volumen de sangre inyectado osciló entre 1 mililitro y 10 mililitros, dependiendo del peso del animal (tabla 12) <sup>(155-160;163-170;389;390)</sup>. En las cinco publicaciones revisadas en las que tuvo lugar la evacuación del hematoma mediante fibrinólisis y aspiración <sup>(165-169)</sup>, el volumen de sangre autóloga que se introdujo a nivel cerebral estuvo comprendido entre un mínimo de 2.5 mililitros y un máximo de alrededor de 9 mililitros (tabla 12).

Tabla 12. Estudios experimentales de hemorragia intracerebral en el cerdo con sus conclusiones.

AUTOR Y AÑO	PESO	VOLUMEN	CONCLUSIÓN
Wagner 1996 <sup>(155)</sup>	6-8	1.7	Edema relacionado proteínas séricas
Wagner 1998 <sup>(158)</sup>	6-8	1.7	Disminución metabolismo edema
Xi 1998 <sup>(159)</sup>	10	2.5	Sangre y trombina relacionados con edema
Wagner 1999 <sup>(168)</sup>	8-10	2.5	Disminución volumen y aumento edema con fibrinólisis y aspiración
Rohde 2001 <sup>(164)</sup>	30-35	3.5-7	Detección precoz de sangre con secuencia eco-gradiente de resonancia
Rohde 2002 <sup>(165)</sup>	30-35	3.5-7	Disminución volumen y aumento edema con fibrinólisis y aspiración
Wagner 2002 <sup>(160)</sup>	1	2.5	Estrés oxidativo con sangre o plasma
Thiex 2003 <sup>(166)</sup>	ND	7.6 ± 1.6	Disminución volumen y aumento infiltrado inflamatorio con fibrinólisis y aspiración
Wagner 2006 <sup>(390)</sup>	20	3	Hipotermia local protege barrera hematoencefálica
Thiex 2007 <sup>(167)</sup>	30-35	3.5-7	Mejora edema tras fibrinólisis añadido antagonistas receptor NMDA
Loftspring 2007 <sup>(157)</sup>	ND	3	Cuantificar proteínas plasmáticas en edema con ELISA Dúplex
Arakana 2008 <sup>(389)</sup>	20-40	1.5-10	Detección hematomas pequeños por C-Arm CT
Clark 2008 <sup>(156)</sup>	ND	3	Implicación bilirrubina en lesión tras hemorragia
Gu 2009 <sup>(170)</sup>	8-10	1	Deferoxamina reduce acumulación hierro tras hemorragia
Shi 2010 <sup>(163)</sup>	6-8.8	2.5	Modelo hemorragia supratentorial
Keric 2012 <sup>(169)</sup>	30-35	7	Disminución del edema tardío y actividad lítica de tPA con inhibidor del activador del plasminógeno

El peso de los animales viene expresado en kilogramos, mientras que el volumen, en mililitros o centímetros cúbicos. ND: No disponible.

En el modelo que hemos desarrollado, el volumen es mayor, con una media de 11.47 mililitros, llegando hasta los 20 mililitros. Creemos que estos volúmenes no son letales para estos animales, ya que no existieron fallecimientos espontáneos en los primeros cinco días de hemorragia. Si revisamos la literatura, vemos que escogimos animales con pesos claramente mayores, entre 17 y 50 kilogramos, lo que implica que tienen encéfalos más grandes y por tanto, toleran volúmenes más elevados. Esto tiene una enorme ventaja para el modelo de evacuación endoscópica creado, ya que el diámetro mayor del instrumento que se introduce en el cerebro, que es la vaina transparente externa, es de 10 milímetros y, por tanto, se necesitan hematomas de mayor tamaño para comprobar la eficacia del sistema. Como se ha comentado antes, en los estudios sobre la instilación de sustancias fibrinolíticas y posterior aspiración, se utilizaron menores volúmenes sanguíneos, si bien los catéteres utilizados para la evacuación tenían diámetros de 20G (0.81 milímetros de diámetro) <sup>(168)</sup>.

Los modelos experimentales revisados sitúan el trépano tomando como referencias la sutura coronal y sagital, de tal manera que lo localizan a 7 <sup>(164;165;167;169)</sup>, 8 <sup>(163)</sup>, 10 <sup>(155;391)</sup> y 11 <sup>(170)</sup> mm lateral a la sutura sagital y, en relación a la sutura coronal, a 10 <sup>(155)</sup>, 11 <sup>(170)</sup> y 17 <sup>(164;165;167;169)</sup> mm anterior a la misma o a 2 <sup>(163;391)</sup> mm posterior a dicha sutura. Con una mínima incisión cutánea, el trépano se situó a 15 mm de la línea media y justo a nivel del epicanto lateral del ojo derecho del cerdo, sin necesidad de identificar la sutura coronal.

Hay pocos estudios en la literatura que reflejan la profundidad de la inyección de sangre autóloga en el parénquima cerebral para generar el hematoma intracerebral. En dos de estas publicaciones, se señalaba que dicha hemorragia la generaban a 20 <sup>(163)</sup> y 25 <sup>(389)</sup> mm de

la superficie cortical. En nuestro estudio, se estableció la profundidad de forma constante a 20 mm de la superficie cortical. Teniendo esta referencia, el hematoma se localizó a nivel de la sustancia blanca del hemisferio derecho en el 100% de los animales incluidos en el estudio. Al introducir la sangre a suficiente distancia de la corteza cerebral, disminuye el riesgo de que haya una hemorragia cortical superficial que difunda al espacio subaracnoideo y se produzca una pérdida de volumen inyectado, lo cual podría interferir con los resultados <sup>(392)</sup>. De hecho, hubo una extensión del hematoma hacia la corteza cerebral en sólo 2 animales (14.28%).

Un aspecto a resaltar de nuestro modelo fue el elevado número de animales donde se evidenció hemorragia subaracnoidea, que llegó al 50% de aquellos en los que se detectó volumen residual o final. Si bien en la clínica la hemorragia subaracnoidea puede acompañar al hematoma intraparenquimatoso, en los modelos experimentales se pueden producir tamaños variables de hematoma con volúmenes inyectados iguales, afectando a la reproductibilidad del modelo <sup>(392;393)</sup>. Sin embargo, la presencia de este hecho no afectó a los resultados de nuestro estudio, ya que no se obtuvieron diferencias significativas en porcentajes de sangrado subaracnoideo entre el grupo control y el grupo problema. Este elevado número de hemorragia en esta localización puede tener varios factores relacionados. En primer lugar, el volumen de sangre inyectado; en nuestro estudio experimental no encontramos diferencias significativas en la cantidad de volumen inyectado entre los animales con sangre en el espacio subaracnoideo y aquellos en los que no estaba presente. En segundo lugar, la inyección superficial de la sangre, a nivel cortical. Como comentamos anteriormente, consideramos que la inyección a 20 mm de la superficie cortical es lo suficientemente profunda como para que

sólo el 14.28% de nuestros animales tengan sangrado a nivel de la sustancia gris. Y, en tercer lugar, una elevada velocidad de inyección de la sangre que provoca un flujo retrógrado a través del catéter <sup>(394)</sup>. Una posible solución para disminuir este fenómeno es la denominada técnica de “la doble inyección” que se ha utilizado en la rata, en la que se inyecta inicialmente una pequeña cantidad de sangre y se espera un tiempo para permitir que se produzca la coagulación a lo largo de la aguja; posteriormente se inyecta el resto del volumen sanguíneo en la zona cerebral elegida <sup>(112;113;392;393;395)</sup>. El método de la “doble inyección” se ha usado en algunos estudios experimentales con el cerdo <sup>(163;169;391)</sup>. Creemos que el volumen de sangre utilizado y el alto flujo empleado para producir el hematoma son los principales factores responsables de este alto porcentaje de sangrado subaracnoideo en nuestro estudio, debido a que pretendimos simular una situación real próxima a la clínica en la que la hemorragia se produce rápidamente por ruptura de un vaso sanguíneo y crear un volumen lo suficientemente consistente como para ser evacuado mediante técnicas endoscópicas.

El hecho de que a todos los animales experimentales a los que se les administró azul de Evans tuvieran un halo azulado alrededor del hematoma o del resto del mismo en el caso de los evacuados es indicativo de una alteración de la barrera hematoencefálica <sup>(155;168)</sup>.

Los resultados anatomopatológicos de nuestro estudio revelaron una clara secuencia temporal de las reacciones que se producen tras la generación del hematoma intracerebral. La reacción vital que conlleva apenas es perceptible a las 4 horas, evidente a las 24 horas y alcanza su máxima expresión a los 5 días. Asimismo, parece que la evacuación endoscópica aumenta la reacción vital a las 24 horas, si bien es similar a la del grupo control a los 5 días. De las dos técnicas de tinción que

utilizamos, la H-E es la que nos proporcionó más información. La tinción de Nissl apenas aportó datos relevantes para este estudio.

Tras la generación de un hematoma intracerebral, se desarrolla una infiltración leucocitaria en su periferia <sup>(8;28;44;54;153;165;167;396-400)</sup>. Se ha descrito que esta reacción celular comienza en las primeras 24 horas, alcanzando un pico máximo a las 48-72 horas y empezando a disminuir progresivamente entre el 3<sup>er</sup> y 7<sup>o</sup> día de haberse producido el sangrado <sup>(8;44;54;153;396;397;400)</sup>. Los neutrófilos son las primeras células leucocitarias que llegan a un cerebro que ha sufrido una hemorragia. De hecho, se han detectado en pequeño número en las primeras 4-6 horas <sup>(153;396)</sup>. Esta secuencia temporal se observa en nuestro estudio, ya que en los subgrupos precoces (muerte a las 4 horas de generar el hematoma) hemos observado una mínima cantidad de leucocitos, mientras que los intermedios y tardíos (muerte a las 24 horas y 5 días, respectivamente) se caracterizan por el incremento progresivo en número de estas células.

Los macrófagos son otras células leucocitarias presentes en los cerebros hemorrágicos <sup>(28;396;400)</sup>. En nuestro estudio, pensamos que los corpúsculos granuloadiposos realizan funciones fagocíticas, ya que en su interior se detectan restos celulares y de mielina (como esfingolípidos). Estas células están presentes de forma diferida o tardía, al quinto día de generar el hematoma.

En nuestro trabajo, se ha detectado microglía activada en el subgrupo precoz del grupo problema <sup>(8;163;396;400)</sup>. Probablemente, se trate de las primeras células no neuronales en reaccionar ante la presencia de sangre en el cerebro, ya que se han llegado a observar a la primera hora <sup>(396)</sup>. Se ha visto que a las 24 horas están claramente presentes y alcanzan su máxima expresión hacia el 7<sup>o</sup> día <sup>(400)</sup>. De

hecho, hemos observado que el número de células microgliales aumenta en los subgrupos intermedio y tardío.

Un dato llamativo ha sido el escaso número de eritrocitos lisados que hemos observado en nuestros resultados. La mayoría de ellos mantienen su estructura, por lo que existen poca hemoglobina y material de degradación de su metabolismo. Debido a que estas sustancias están relacionadas con la lesión cerebral secundaria que se produce tras la hemorragia (edema, estrés oxidativo, muerte neuronal, inflamación) <sup>(28;53;54;396)</sup>, en nuestro modelo podrían tener una menor implicación en generar esta lesión.

Por último, en los subgrupos intermedios, hemos comprobado que el hematoma se dispone entremezclándose con el parénquima cerebral. Se cree que la sangre diseca la sustancia blanca, por lo que esta puede disponerse íntegra tanto dentro como alrededor del hematoma, sufriendo una mínima destrucción <sup>(42;48)</sup>.

## **V.2. CONSIDERACIONES SOBRE LOS RESULTADOS DE LA EVACUACIÓN ENDOSCÓPICA**

Auer publicó por vez primera en el año 1985 la evacuación de hematomas intracerebrales mediante la utilización de endoscopia <sup>(16)</sup>. Desde entonces se han publicado artículos en los que se analizan los resultados de esta técnica y en los que se compara con el tratamiento médico, la craneotomía convencional y la fibrinólisis con posterior aspiración. Asimismo, han ido apareciendo modificaciones técnicas que han ido aportando mejoras a este tipo de cirugía.

Revisando la literatura existente, hemos encontrado 20 artículos clínicos en los que se refleja la tasa de evacuación a través de esta

técnica, que osciló entre un 54.1% y un 100% (tabla 13) <sup>(17-23;83;101;104-111;401-403)</sup>. Si bien en nuestro estudio no pudimos obtener la tasa de evacuación de manera individual a partir de pruebas de diagnóstico por imagen (tomografía computerizada o resonancia magnética), el volumen residual o final fue un 70.09% menor que el del grupo control, sin existir diferencias significativas respecto al volumen inyectado. Esto sugiere que en el modelo descrito, nuestra técnica también es eficaz para la evacuación de hematomas intracerebrales.

Los ganglios basales <sup>(17;18;20-23;66;101;102;104-107;109;110;404)</sup> y el tálamo <sup>(17-19;23;66;101;102;109;404)</sup> son las localizaciones de los hematomas más habituales para analizar el papel de la evacuación endoscópica, debido a que el tratamiento quirúrgico convencional no ha conseguido disminuir la mortalidad ni mejorar el pronóstico funcional del tratamiento médico <sup>(6;87)</sup>. Por esta razón, en nuestro modelo, los hematomas se localizaron en profundidad, a dos centímetros de la superficie cortical, a nivel de la sustancia blanca. Del total, un 28.57% afectó al núcleo caudado y en un 7.14%, al tálamo.

Analizando los resultados de las publicaciones clínicas que recogen evacuaciones endoscópicas en las que no se comparaban con otro tipo de terapias, es de destacar el escaso número de pacientes de los que constan estos estudios (entre 7 y 25) <sup>(18;19;21;105;106;401)</sup>, salvo el artículo de Kuo que cuenta con 68 individuos <sup>(102)</sup>. Ello hace que no se puedan extraer conclusiones significativas, si bien de manera global se evidencia una mejoría de la situación neurológica de los enfermos tras el tratamiento endoscópico, valorado según la escala de Glasgow <sup>(21;401)</sup> y la de Rankin <sup>(106)</sup>. Las cifras de mortalidad oscilan entre un 0 y un 30% <sup>(18;19;21;401)</sup>.

**Tabla 13. Tasa de evacuación de hematomas intracerebrales mediante la técnica endoscópica.**

AUTOR	NÚMERO	LOCALIZACIÓN	TASA EVACUACIÓN
Auer 1989	50	Subcortical (24), putamen (17), tálamo (9)	>50%
Kim 1996	14	Ganglios basales	54.1%
Nishihara 2000	9	Putamen	86-100%
Qiu 2003	25	Putamen y tálamo (17), subcortical (8)	>86%
Bakshi 2004	13	Tálamo, putamen	>80%
Hsieh 2005	9	Putamen	91-97%
Chen 2005	7	Putamen	90-97%
Nishihara 2005	82	Putamen (44), tálamo (12), subcortical (8), cerebelo (8), intraventricular (10)	86-100%
Cho 2006	30	Ganglios basales	87 ± 8%
Yamamoto 2006	10	Cerebelo	95.2%
Nishihara 2007	27	Putamen (17), tálamo (1), cerebelo (3), subcortical (6)	95.4 ± 4.6%
Chen 2007	7	Tálamo	60-90%
Miller 2008	6	Subcortical	80 ± 13%
Nagasaka 2008	14	Putamen (9), cerebelo (5)	60-100%
Nagasaka 2009	15	Putamen (10), cerebelo (4), combinado (1)	98-100%
Chen 2009	25	Putamen	90-97%
Nagasaka 2011	23	Putamen (15), cerebelo (6), tálamo (2)	99%
Orakcioglu 2011	4	No disponible	90%
Dye 2012	6	Ganglios basales	79.2%
Zhu 2012	28	Ganglios basales	92 ± 3.9%

En el apartado de “localización” figura entre paréntesis el número de hematomas por situación anatómica.

Existen dos pruebas randomizadas en las que se comparan el tratamiento médico frente a la evacuación endoscópica de hematomas intracerebrales <sup>(17;83)</sup>. En un meta-análisis publicado en el año 2012 <sup>(84)</sup>, se realiza una valoración conjunta de estos dos estudios, concluyendo que el tratamiento endoscópico tiende a conseguir mejores resultados funcionales que el tratamiento conservador [OR=0.45, IC 95%: 0.19-1.04, p=0.06].

A pesar de la importante heterogeneidad de los diferentes estudios clínicos publicados en los que se compara el tratamiento endoscópico de los hematomas intracerebrales con la aspiración estereotáctica <sup>(20;22;22;23;23;66)</sup> y la craneotomía convencional <sup>(20;66;101;104;109;403)</sup> (tabla 14), se pueden extraer algunas conclusiones generales. En primer lugar, la endoscopia consigue mayor tasa de evacuación de las hemorragias que otras formas de tratamiento <sup>(22;23;101;104;109;403)</sup>, lo que implica que se trata de una técnica eficaz. En segundo lugar, parece ser que los resultados funcionales de la técnica endoscópica son similares (o incluso mejores en algunos estudios) a los de las otras terapias <sup>(20;23;66)</sup>. Y en tercer lugar, el tiempo quirúrgico empleado en la evacuación es menor que con otras formas de tratamiento quirúrgico de la hemorragia intracerebral <sup>(20;23;101;104;403)</sup>. Un inconveniente de estas pruebas es el escaso número de pacientes incluidos en las mismas. Un aumento en el número de individuos podría aclarar alguna de las tendencias que se observan.

Tabla 14. Tabla comparativa entre la endoscopia y otras técnicas quirúrgicas de evacuación de hematomas intracerebrales

ESTUDIO	TRATAMIENTO	TASA EVACUACIÓN	PRONÓSTICO
Kim 1996	Endoscopia/aspiración estereotáctica	54.1%/23.9%	GOS 4-5 a 6 meses: 62.5%/60%
Qiu 2003	Endoscopia/craneotomía	Volumen residual (ml): 15.6/23.5 p<0.05	GOS 4-5 a 6 meses: 72%/59.1%
Cho 2006	Endoscopia/aspiración estereotáctica/craneotomía	87%/75%/75% p<0.01	Barthel a 6 meses (media): 50/31/16.39 p=0.006
Yamamoto 2006	Endoscopia/craneotomía	95.2%/90.6% no signif.	No disponible
Nishihara 2007	Endoscopia/aspiración	95.4%/72.2% p<0.01	GOS 5 a 6 meses: 33%/5% p<0.05
Nagasaka 2011	Endoscopia/craneotomía	99%/95.9% p<0.01	GOS 4-5 al alta: 17.3%/0% p=0.28
Zhu 2012	Endoscopia/craneotomía	92.1%/86.5% p=0.004	GOS 4-5 a 3 meses: 25%/10% no signific.

GOS: Glasgow Outcome Scale

Tal y como se ha comentado en el apartado de Introducción, la evacuación endoscópica de hematomas intracerebrales tiene una serie de ventajas respecto a otras técnicas empleadas para la evacuación como la mínima lesión que se produce sobre el parénquima sano, el tiempo quirúrgico más reducido, la menor tasa de resangrado o un

tiempo de estancia inferior en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) (tabla 15).

Sin embargo, la utilización de la endoscopia en la hemorragia cerebral presenta varios inconvenientes, como se recoge en la tabla 15. En ocasiones, la visualización no es adecuada <sup>(18;19;21;66;105;107;110)</sup>, especialmente cuando se produce hemorragia durante el procedimiento, lo cual dificulta la evacuación. El pequeño diámetro de la vaina de endoscopia dificulta la maniobrabilidad de los instrumentos <sup>(107)</sup>. En nuestro modelo, el diámetro interno de la vaina externa es de 8 mm, lo que permite sólo que se trabaje con un único instrumento (el aspirador) junto con el endoscopio con su vaina correspondiente. A medida que se va evacuando el hematoma, la pared cerebral va ocupando la cavidad, posibilitando que queden restos de hemorragia no visibles con el endoscopio <sup>(107)</sup>. Este hecho puede subsanarse llenando nuevamente la cavidad con suero introducido a través de la vaina endoscópica <sup>(107)</sup>. Otra forma de evitar el colapso de la cavidad sería mediante el método descrito por Kuo <sup>(102)</sup>, que consiste en evacuar el hematoma empezando desde la parte más profunda hacia la superficie retirando progresivamente la vaina hacia el exterior mientras el cerebro va ocupando la cavidad en la que se situaba la hemorragia. Por último, las hemorragias que superan las 24 horas de evolución pueden tener una importante consistencia, dificultando la evacuación por medios endoscópicos, e incluso impidiéndola si pasan 48 horas desde la creación de la misma <sup>(402)</sup>. Kuo considera que la cirugía endoscópica consigue mejores tasas de evacuación cuando la cirugía se realiza en las primeras 12 horas <sup>(102)</sup>. En nuestro estudio, se observó que los volúmenes residuales o finales de los animales experimentales cuyos hematomas se evacuaron a las 12 horas eran similares a los del grupo que se había evacuado a las 2

horas, por lo que también consideramos que la cirugía endoscópica en estos intervalos de tiempo es efectiva.

Tabla 15. Resumen de las ventajas e inconvenientes de la evacuación de hematomas intracerebrales mediante técnica endoscópica.

<b>VENTAJAS</b>	<b>INCONVENIENTES</b>
<b>Mínima lesión cerebro sano</b>	<b>Ocasional visualización deficiente</b>
<b>Corto tiempo quirúrgico</b>	<b>Pequeño espacio de trabajo</b>
<b>Mínimo sangrado intraoperatorio</b>	<b>Restos de hematoma por colapso</b>
<b>Baja tasa de resangrado</b>	<b>Hematomas &gt; 24-48 horas de evolución</b>
<b>Corta estancia en UCI</b>	<b>Curva de aprendizaje</b>
<b>Identificación punto de sangrado</b>	
<b>Posibilidad anestesia local</b>	

La indicación fundamental de la evacuación endoscópica sería la hemorragia intracerebral cuya causa no sea aneurismática u otra malformación vascular <sup>(402)</sup>, y que se localice a nivel subcortical <sup>(402)</sup>, putaminal <sup>(402;404)</sup>, talámico <sup>(402;404)</sup> o cerebeloso <sup>(402)</sup>. Asimismo, también podría aplicarse en pacientes cuya situación basal suponga una contraindicación para la anestesia general requerida en una craneotomía convencional <sup>(404)</sup>.

### V.3. DESARROLLO DE UNA NUEVA VAINA TRANSPARENTE COMO COMPLEMENTO DE LA ENDOSCOPIA

Cuando se quieren realizar abordajes endoscópicos sobre patologías parenquimatosas, es necesario labrar una cavidad mediante vainas para introducir el endoscopio. En nuestro caso, la imagen se forma en un medio aéreo, lo cual hace que sea mucho más nítida que si fuera a través de un medio acuoso y, además, no necesita suero para aclarar en el caso en que la visibilidad se viese reducida por un sangrado o por otra causa <sup>(19;105)</sup>.

El diámetro interno de las vainas de endoscopia utilizadas en la literatura para la evacuación de hematomas intracerebrales es variable, oscilando entre 6 y 10 milímetros <sup>(19;104;105;402)</sup>. Si a esto se le añade que carecen de canales de trabajo, el espacio creado dentro de las vainas forma un pasillo lo suficientemente amplio para facilitar la manipulación de instrumentos destinados a aspirar del hematoma y coagular los vasos que pudieran sangrar durante el acto quirúrgico <sup>(19;21;405)</sup>.

Se han utilizado vainas de endoscopia opacas para la evacuación de hematomas intracerebrales con muy buenos resultados en cuanto a la tasa de eliminación <sup>(19;21;105)</sup>. El gran inconveniente de este tipo de vainas es su limitada visualización, ya que solamente permiten tener control visual de la parte distal y no, en la parte lateral <sup>(110;401)</sup>. El desarrollo de vainas transparentes (realizadas con plástico acrílico) ha supuesto una gran mejora en la visualización del campo quirúrgico, aportando una serie de ventajas importantes (tabla 16). En primer lugar, proporcionan una excelente visión de la transición entre el hematoma y el parénquima sano <sup>(23;107;110;383;401;402;406)</sup>, tal y como hemos mostrado al describir la técnica quirúrgica en nuestra serie

experimental. En segundo lugar, permiten realizar una inspección completa del campo quirúrgico, desde la superficie hasta la profundidad <sup>(406)</sup>. En tercer lugar, facilita la obtención en todo momento de una orientación intraoperatoria <sup>(110)</sup>. Para facilitar este punto, Oi ha diseñado una vaina que posee marcas separadas por un centímetro unas de otras que señalan la profundidad de la vaina, junto con dos líneas que se disponen a lo largo de su longitud y separadas ambas 180°, que indican la parte medial y lateral del campo quirúrgico; los dos grupos de marcas son visibles con el endoscopio sin ninguna dificultad <sup>(406)</sup>. Y en cuarto lugar, gracias a su transparencia y a su pequeño diámetro, puede modificarse varias veces la dirección y profundidad bajo control visual continuo para poder dirigirse a cualquier zona y aumentar así la tasa de evacuación y realizar una comprobación final de la cavidad en la que se situaba el hematoma, buscando restos del mismo o puntos sangrantes en los que es necesario emplear medios hemostáticos <sup>(23;110;401)</sup>.

Además de ser utilizadas para la evacuación de hematomas intracerebrales, las vainas transparentes se han utilizado como elemento accesorio a la endoscopia para la exéresis de tumores intraparenquimatosos, como glioblastomas multiformes, metástasis y hemangioblastomas, y malformaciones cavernosas <sup>(383)</sup>. Asimismo, también se ha empleado para la realización de ventriculostomías endoscópicas del suelo del tercer ventrículo en casos de hidrocefalia <sup>(407)</sup>. En esta indicación, se observó que la vaina proporcionaba una excelente visión de las cavidades ventriculares, lo cual era una ventaja en el caso de anatomías complejas, protegía el foramen de Monro y protegía al plexo coroideo y venas endodimarias de los pasos del endoscopio e instrumentos <sup>(407)</sup>.

Tabla 16. Resumen de las ventajas de la vaina transparente en la evacuación endoscópica de hematomas intracerebrales.

#### **VENTAJAS DE LA VAINA TRANSPARENTE**

**Inspección inicial general**

**Visualización de transición hematoma-parénquima**

**Facilitar orientación intraoperatoria**

**Visualización mientras se realiza movimientos de la vaina**

**Inspección final para observar grado de evacuación y búsqueda de restos**

Se han desarrollado algunos modelos particulares de vainas transparentes. El creado por Chen consiste en una jeringa de plástico que tiene un diámetro externo de 8 milímetros<sup>(401)</sup>. Destaca sobre todo por su mínimo coste económico y su facilísima disponibilidad<sup>(401)</sup>. Con ella, ha evacuado 25 hematomas putaminales con una tasa de evacuación comprendida entre el 90 y 97%<sup>(401)</sup>. Por otro lado, Oi ha ideado una vaina con un obturador transparente la cual, una vez situada en la posición elegida, se abre en dos hojas en el exterior y se extrae el obturador para comenzar a trabajar en el interior de la misma<sup>(406)</sup>.

La vaina diseñada por nuestro equipo aporta una serie de modificaciones técnicas respecto a las mencionadas previamente. Nuestro dispositivo consta de una vaina externa y una interna, a través de la cual se introduce el endoscopio. La *vaina externa* tiene unos diámetros externo e interno de 10 y 8 milímetros, respectivamente,

medidas que están dentro de los parámetros de las vainas descritas previamente <sup>(19;104;105;402)</sup>.

Sin embargo, a diferencia de otras vainas, el final es romo y está cerrado, y posee un orificio lateral destinado a la aspiración. Esto supone una serie de ventajas. Así, al introducirla en el parénquima cerebral no es necesario un obturador, facilitando que desde el inicio del procedimiento, antes de tomar contacto con el cerebro, el endoscopio esté en el interior de la vaina y así, pueda mantenerse continuamente un control visual de las zonas por donde progresa la vaina. Esta idea está en consonancia con la vaina desarrollada por Oi <sup>(406)</sup>, que tiene un obturador transparente a través del cual puede meterse un endoscopio para guiarse desde el posicionamiento inicial. Además el borde romo del extremo distal es menos traumático en los movimientos de la vaina durante la inspección de la cavidad del hematoma. Por otro lado, se evita que el endoscopio y los instrumentos de trabajo puedan producir lesiones en el parénquima por movimientos no deseados de los mismos. Por último, durante la evacuación del hematoma, el aspirador no está en contacto directo con el coágulo, sino que lo aspira desde el interior de la vaina, lo cual evita una posible traumatización del parénquima. Debido a que el aspirador trabaja dentro de la vaina, es necesario que disponga de una potencia de aspiración elevada.

Aunque en nuestro estudio no fue necesaria la hemostasia, ya que el hematoma estaba inducido mediante la inyección de sangre autóloga, el mayor inconveniente que probablemente tiene esta vaina externa de extremo distal cerrado es la dificultad para la hemostasia cuando la situación lo requiera, ya que es técnicamente difícil pasar los coaguladores a través del orificio lateral para acceder a los vasos que pudieran sangrar y, además, sería complicado situar con precisión

sustancias hemostáticas en la zona de sangrado. Evidentemente, es un aspecto a mejorar en nuevos ajustes del diseño del sistema.

Otra de las innovaciones que hemos incorporado en nuestro modelo es la *vaina interna* con extremo distal cerrado. Como el sistema de endoscopia se introduce a través de esta vaina y es totalmente independiente del resto de instrumentos, no existe posibilidad de que la cámara se manche durante el paso de los restos de coágulo aspirados, por los movimientos de los instrumentos utilizados y durante las maniobras de inspección tanto en profundidad como de rotación del endoscopio y, por tanto, sea necesario retirarla para su limpieza. El principal inconveniente que ofrece es que reduce el espacio de trabajo dentro de la vaina externa, ya que al tener 6 milímetros de diámetro externo, se añaden 2 milímetros más a los 4 milímetros de diámetro del endoscopio. Hemos subsanado en nuestro estudio esta dificultad utilizando aspiradores de 18G de diámetro (1.270 milímetros), que son bastante menores que los aspiradores de 2 y 2.5 milímetros descritos en la literatura <sup>(19;21;105;401;402)</sup>. Sin embargo, creemos que reduciendo los diámetros tanto de la vaina interna como del endoscopio se mejoraría el diseño y la eficacia de nuestro sistema.

Por último, hemos utilizado un *endoscopio de 30°*, a diferencia de otros autores que utilizaron el de 0° <sup>(21;102;105;401)</sup>. Esta mayor angulación de la cámara facilita una visión más amplia de las zonas laterales del campo que la proporcionada con el endoscopio de 0°.

\* \* \*

En definitiva, creemos que el modelo experimental empleado es válido para analizar la utilidad de la evacuación endoscópica de hematomas intracerebrales. Sin embargo, el estudio tiene una serie de limitaciones. Una de ellas, ya comentada anteriormente, es el elevado porcentaje de animales con hemorragia subaracnoidea acompañante. Por otro lado, no hemos podido valorar la repercusión neurológica que el hematoma generado ha producido en el animal de experimentación ni tampoco la evolución tras la práctica de la técnica endoscópica <sup>(163)</sup>, aspectos que necesitarían mayor número de animales en cada grupo y, sobre todo, más controles a largo plazo. Por otro lado, hubiera sido de gran interés la utilización de técnicas de imagen (tomografía computerizada o resonancia magnética) para determinar el volumen del hematoma inmediatamente posterior a su generación, así como el grado de evacuación en cada animal como control previo a la extracción del cerebro para su estudio. Por último, aunque no existieron diferencias significativas entre los dos grupos en relación al intervalo entre la generación del hematoma y el fallecimiento del animal, no hemos considerado la implicación que dicho intervalo pudiera tener en la tasa de reabsorción de la hemorragia en el grupo problema <sup>(165;167)</sup>.

Sin embargo, a pesar de las limitaciones comentadas, consideramos que se ha alcanzado el objetivo fundamental del estudio, esto es, validar un nuevo diseño de vaina endoscópica transparente en el modelo experimental propuesto, demostrando tanto la utilidad como la facilidad de manejo del sistema de evacuación endoscópica.

## ***VI. CONCLUSIONES***

**En relación al primer objetivo del estudio, que pretende desarrollar un modelo experimental de evacuación endoscópica de hematomas intracerebrales profundos en el cerdo, se concluye:**

1. La inyección de sangre autóloga en la sustancia blanca del hemisferio cerebral derecho del cerdo constituye un modelo útil para realizar estudios relacionados con la evacuación endoscópica de hematomas intracerebrales.
2. Las referencias utilizadas para la realización del trépano y la profundidad desde la superficie cortical elegida son coordenadas útiles y sencillas para la ubicación del hematoma.
3. Para realizar una evacuación endoscópica de hematomas intracerebrales son necesarios volúmenes de sangre mayores que los utilizados en los casos de aspiración y fibrinólisis.
4. La presencia de una hemorragia cerebral implica una reacción vital progresiva observada en los estudios anatomopatológicos, prácticamente inexistente en las primeras horas, evidente a las 24 horas y muy llamativa a los 5 días (con la presencia de corpúsculos granuloaliposos). La evacuación endoscópica genera más reacción a las 24 horas, aunque a los 5 días es similar a la de los controles.

**En relación al segundo objetivo, valorar la eficacia de la evacuación endoscópica de hematomas intracerebrales profundos:**

5. La utilización de la endoscopia constituye una técnica útil para la evacuación de hematomas intracerebrales profundos en este modelo experimental, mostrando unas diferencias significativas en el volumen residual respecto al volumen de los hematomas del grupo control.

**En relación al tercer objetivo, que trata de evaluar la eficacia del diseño de un nuevo modelo de vaina transparente como instrumento complementario de la endoscopia:**

6. La vaina transparente mejora la eficacia de la evacuación endoscópica de hematomas intracerebrales, ya que permite observar la zona de transición entre el parénquima y el hematoma, facilita la orientación intraoperatoria y ayuda a realizar una comprobación final de la cavidad quirúrgica, buscando restos de hemorragia.
7. La vaina externa con extremo final romo no necesita obturador, por lo que desde el principio del procedimiento puede introducirse el endoscopio y así visualizar el campo quirúrgico constantemente.
8. El extremo romo de la vaina transparente traumatiza menos el parénquima durante los movimientos de la misma.

9. La vaina interna impide que la cámara de endoscopio se puede manchar durante la aspiración del hematoma o con los movimientos del instrumental.
10. El endoscopio de 30° amplía el campo visual lateralmente en comparación con el de 0°.

\* \* \*

### **CONCLUSIÓN FINAL**

Consideramos que resulta probada la utilidad de la vaina transparente diseñada para la evacuación endoscópica de hematomas intracerebrales en el modelo experimental planteado.

## ***VII. BIBLIOGRAFÍA***

- (1) Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol* 2009 Apr;8(4):355-69.
- (2) Broderick J, Connolly S, Feldmann E, Hanley D, Kase C, Krieger D, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke* 2007 Jun;38(6):2001-23.
- (3) Christensen MC, Mayer S, Ferran JM. Quality of life after intracerebral hemorrhage: results of the Factor Seven for Acute Hemorrhagic Stroke (FAST) trial. *Stroke* 2009 May;40(5):1677-82.
- (4) Christensen MC, Previgiano I, Capparelli FJ, Lerman D, Lee WC, Wainsztein NA. Acute treatment costs of intracerebral hemorrhage and ischemic stroke in Argentina. *Acta Neurol Scand* 2009 Apr;119(4):246-53.
- (5) Weimar C, Weber C, Wagner M, Busse O, Haberl RL, Lauterbach KW, et al. Management patterns and health care use after intracerebral hemorrhage. a cost-of-illness study from a societal perspective in Germany. *Cerebrovasc Dis* 2003;15(1-2):29-36.
- (6) Gregson BA, Broderick JP, Auer LM, Batjer H, Chen XC, Juvela S, et al. Individual patient data subgroup meta-analysis of surgery for spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2012 Jun;43(6):1496-504.
- (7) Pouratian N, Kassell NF, Dumont AS. Update on management of intracerebral hemorrhage. *Neurosurg Focus* 2003 Oct 15;15(4):E2.
- (8) Testai FD, Aiyagari V. Acute hemorrhagic stroke pathophysiology and medical interventions: blood pressure control, management of anticoagulant-associated brain hemorrhage and general management principles. *Neurol Clin* 2008 Nov;26(4):963-ix.

- (9) Morgenstern LB, Hemphill JC, III, Anderson C, Becker K, Broderick JP, Connolly ES, Jr., et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2010 Sep;41(9):2108-29.
- (10) Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, Murray GD, Teasdale GM, Hope DT, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet* 2005 Jan 29;365(9457):387-97.
- (11) Zuccarello M, Andaluz N, Wagner KR. Minimally invasive therapy for intracerebral hematomas. *Neurosurg Clin N Am* 2002 Jul;13(3):349-54.
- (12) Carhuapoma JR, Barrett RJ, Keyl PM, Hanley DF, Johnson RR. Stereotactic aspiration-thrombolysis of intracerebral hemorrhage and its impact on perihematoma brain edema. *Neurocrit Care* 2008;8(3):322-9.
- (13) Teernstra OP, Evers SM, Lodder J, Leffers P, Franke CL, Blaauw G. Stereotactic treatment of intracerebral hematoma by means of a plasminogen activator: a multicenter randomized controlled trial (SICHPA). *Stroke* 2003 Apr;34(4):968-74.
- (14) Thiex R, Rohde V, Rohde I, Mayfrank L, Zeki Z, Thron A, et al. Frame-based and frameless stereotactic hematoma puncture and subsequent fibrinolytic therapy for the treatment of spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Neurol* 2004 Dec;251(12):1443-50.
- (15) Vespa P, McArthur D, Miller C, O'Phelan K, Frazee J, Kidwell C, et al. Frameless stereotactic aspiration and thrombolysis of deep intracerebral hemorrhage is associated with reduction of hemorrhage volume and neurological improvement. *Neurocrit Care* 2005;2(3):274-81.
- (16) Auer LM. Endoscopic evacuation of intracerebral haemorrhage. High-tec-surgical treatment--a new approach to the problem? *Acta Neurochir (Wien)* 1985;74(3-4):124-8.

- (17) Auer LM, Deinsberger W, Niederkorn K, Gell G, Kleinert R, Schneider G, et al. Endoscopic surgery versus medical treatment for spontaneous intracerebral hematoma: a randomized study. *J Neurosurg* 1989 Apr;70(4):530-5.
- (18) Bakshi A, Bakshi A, Banerji AK. Neuroendoscope-assisted evacuation of large intracerebral hematomas: introduction of a new, minimally invasive technique. Preliminary report. *Neurosurg Focus* 2004 Jun 15;16(6):e9.
- (19) Chen CC, Lin HL, Cho DY. Endoscopic surgery for thalamic hemorrhage: a technical note. *Surg Neurol* 2007 Oct;68(4):438-42.
- (20) Cho DY, Chen CC, Chang CS, Lee WY, Tso M. Endoscopic surgery for spontaneous basal ganglia hemorrhage: comparing endoscopic surgery, stereotactic aspiration, and craniotomy in noncomatose patients. *Surg Neurol* 2006 Jun;65(6):547-55.
- (21) Hsieh PC, Cho DY, Lee WY, Chen JT. Endoscopic evacuation of putaminal hemorrhage: how to improve the efficiency of hematoma evacuation. *Surg Neurol* 2005 Aug;64(2):147-53.
- (22) Kim MH, Song JH, Kim SH, Park DB, Shin KM. A new trend in operative technique for intracerebral hemorrhage: a comparative study of stereotactic endoscopic removal and stereotactic catheter drainage. *Neurosurg Focus* 1996 Oct 15;1(4):e2.
- (23) Nishihara T, Morita A, Teraoka A, Kirino T. Endoscopy-guided removal of spontaneous intracerebral hemorrhage: comparison with computer tomography-guided stereotactic evacuation. *Childs Nerv Syst* 2007 Jun;23(6):677-83.
- (24) Morita A, Shin M, Sekhar LN, Kirino T. Endoscopic microneurosurgery: usefulness and cost-effectiveness in the consecutive experience of 210 patients. *Neurosurgery* 2006;58(2):315-21.
- (25) Cappabianca P, Decq P, Schroeder HW. Future of endoscopy in neurosurgery. *Surg Neurol* 2007 May;67(5):496-8.

- (26) Fries G, Perneczky A. Endoscope-assisted brain surgery: part 2--analysis of 380 procedures. *Neurosurgery* 1998 Feb;42(2):226-31.
- (27) Schroeder HW, Gaab MR. Intracranial endoscopy. *Neurosurg Focus* 1999 Apr 15;6(4):e1.
- (28) Fewel ME, Thompson BG, Jr., Hoff JT. Spontaneous intracerebral hemorrhage: a review. *Neurosurg Focus* 2003 Oct 15;15(4):E1.
- (29) Quinones-Hinojosa A, Gulati M, Singh V, Lawton MT. Spontaneous intracerebral hemorrhage due to coagulation disorders. *Neurosurg Focus* 2003 Oct 15;15(4):E3.
- (30) Corso G, Bottacchi E, Giardini G, De la Pierre F, Meloni T, Pesenti CM, et al. Community-based study of stroke incidence in the Valley of Aosta, Italy. *CARE-cerebrovascular Aosta Registry: years 2004-2005. Neuroepidemiology* 2009;32(3):186-95.
- (31) Arias-Rivas S, Vivancos-Mora J, Castillo J. [Epidemiology of the subtypes of stroke in hospitalised patients attended by neurologists: results of the EPICES registry (I)]. *Rev Neurol* 2012 Apr 1;54(7):385-93.
- (32) Ferro JM. Update on intracerebral haemorrhage. *J Neurol* 2006 Aug;253(8):985-99.
- (33) Fogelholm R, Murros K, Rissanen A, Avikainen S. Long term survival after primary intracerebral haemorrhage: a retrospective population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005 Nov;76(11):1534-8.
- (34) Flaherty ML, Haverbusch M, Sekar P, Kissela B, Kleindorfer D, Moomaw CJ, et al. Long-term mortality after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2006 Apr 25;66(8):1182-6.
- (35) Sacco S, Marini C, Toni D, Olivieri L, Carolei A. Incidence and 10-year survival of intracerebral hemorrhage in a population-based registry. *Stroke* 2009 Feb;40(2):394-9.

- (36) Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. A prospective study of acute cerebrovascular disease in the community: the Oxfordshire Community Stroke Project--1981-86. 2. Incidence, case fatality rates and overall outcome at one year of cerebral infarction, primary intracerebral and subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990 Jan;53(1):16-22.
- (37) Inagawa T, Shibukawa M, Inokuchi F, Tokuda Y, Okada Y, Okada K. Primary intracerebral and aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Izumo City, Japan. Part II: management and surgical outcome. *J Neurosurg* 2000 Dec;93(6):967-75.
- (38) Rost NS, Smith EE, Chang Y, Snider RW, Chanderraj R, Schwab K, et al. Prediction of functional outcome in patients with primary intracerebral hemorrhage: the FUNC score. *Stroke* 2008 Aug;39(8):2304-9.
- (39) Kelly PJ, Crispino G, Sheehan O, Kelly L, Marnane M, Merwick A, et al. Incidence, event rates, and early outcome of stroke in Dublin, Ireland: the North Dublin population stroke study. *Stroke* 2012 Aug;43(8):2042-7.
- (40) Priorities for clinical research in intracerebral hemorrhage: report from a National Institute of Neurological Disorders and Stroke workshop. *Stroke* 2005 Mar;36(3):e23-e41.
- (41) Butcher K, Laidlaw J. Current intracerebral haemorrhage management. *J Clin Neurosci* 2003 Mar;10(2):158-67.
- (42) Telleria-Diaz A. [Management and predictors in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage]. *Rev Neurol* 2006 Mar 16;42(6):341-9.
- (43) Wasserman JK, Yang H, Schlichter LC. Glial responses, neuron death and lesion resolution after intracerebral hemorrhage in young vs. aged rats. *Eur J Neurosci* 2008 Oct;28(7):1316-28.
- (44) Xi G, Keep RF, Hoff JT. Mechanisms of brain injury after intracerebral haemorrhage. *Lancet Neurol* 2006 Jan;5(1):53-63.

- (45) Wijman CA, Venkatasubramanian C. The effect of blood pressure on hematoma and perihematomal area in acute intracerebral hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am* 2006 Sep;17 Suppl 1:11-24.
- (46) Brott T, Broderick J, Kothari R, Barsan W, Tomsick T, Sauerbeck L, et al. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1997 Jan;28(1):1-5.
- (47) Kazui S, Naritomi H, Yamamoto H, Sawada T, Yamaguchi T. Enlargement of spontaneous intracerebral hemorrhage. Incidence and time course. *Stroke* 1996 Oct;27(10):1783-7.
- (48) Escudero AD, Marques AL, Taboada CF. [Up-date in spontaneous cerebral hemorrhage]. *Med Intensiva* 2008 Aug;32(6):282-95.
- (49) Manno EM, Atkinson JL, Fulgham JR, Wijdicks EF. Emerging medical and surgical management strategies in the evaluation and treatment of intracerebral hemorrhage. *Mayo Clin Proc* 2005 Mar;80(3):420-33.
- (50) Qureshi AI, Tuhim S, Broderick JP, Batjer HH, Hondo H, Hanley DF. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2001 May 10;344(19):1450-60.
- (51) Qureshi AI, Mendelow AD, Hanley DF. Intracerebral haemorrhage. *Lancet* 2009 May 9;373(9675):1632-44.
- (52) Ronning P, Sorteberg W, Nakstad P, Russell D, Helseth E. Aspects of intracerebral hematomas--an update. *Acta Neurol Scand* 2008 Dec;118(6):347-61.
- (53) Thiex R, Tsirka SE. Brain edema after intracerebral hemorrhage: mechanisms, treatment options, management strategies, and operative indications. *Neurosurg Focus* 2007;22(5):E6.
- (54) Xi G, Fewel ME, Hua Y, Thompson BG, Jr., Hoff JT, Keep RF. Intracerebral hemorrhage: pathophysiology and therapy. *Neurocrit Care* 2004;1(1):5-18.

- (55) Hanggi D, Steiger HJ. Spontaneous intracerebral haemorrhage in adults: a literature overview. *Acta Neurochir (Wien)* 2008 Apr;150(4):371-9.
- (56) Hanley D. Expansion in intracerebral hematoma. *Neurocrit Care* 2004;1(1):3-4.
- (57) Mendelow AD, Unterberg A. Surgical treatment of intracerebral haemorrhage. *Curr Opin Crit Care* 2007 Apr;13(2):169-74.
- (58) Minematsu K. Evacuation of intracerebral hematoma is likely to be beneficial. *Stroke* 2003 Jun;34(6):1567-8.
- (59) Naval NS, Nyquist PA, Carhuapoma JR. Management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurol Clin* 2008 May;26(2):373-84, vii.
- (60) Pantazis G, Tsitsopoulos P, Mihas C, Katsiva V, Stavrianos V, Zymaris S. Early surgical treatment vs conservative management for spontaneous supratentorial intracerebral hematomas: A prospective randomized study. *Surg Neurol* 2006 Nov;66(5):492-501.
- (61) Teernstra OP, Evers SM, Kessels AH. Meta analyses in treatment of spontaneous supratentorial intracerebral haematoma. *Acta Neurochir (Wien)* 2006 May;148(5):521-8.
- (62) Hankey GJ. Evacuation of intracerebral hematoma is likely to be beneficial--against. *Stroke* 2003 Jun;34(6):1568-9.
- (63) Prasad K, Mendelow AD, Gregson B. Surgery for Primary Supratentorial Intracerebral Hematoma. A Meta-Analysis of 10 Randomized Controlled Trials. *Stroke* 2009 Sep 24;40:e624-e626.
- (64) Broderick JP, Adams HP, Jr., Barsan W, Feinberg W, Feldmann E, Grotta J, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1999 Apr;30(4):905-15.

- (65) Juvela S, Heiskanen O, Poranen A, Valtonen S, Kuurne T, Kaste M, et al. The treatment of spontaneous intracerebral hemorrhage. A prospective randomized trial of surgical and conservative treatment. *J Neurosurg* 1989 May;70(5):755-8.
- (66) Cho DY, Chen CC, Lee HC, Lee WY, Lin HL. Glasgow Coma Scale and hematoma volume as criteria for treatment of putaminal and thalamic intracerebral hemorrhage. *Surg Neurol* 2008 Dec;70(6):628-33.
- (67) Jianwei G, Weiqiao Z, Xiaohua Z, Qizhong L, Jiyao J, Yongming Q. Our experience of transsylvian-transinsular microsurgical approach to hypertensive putaminal hematomas. *J Craniofac Surg* 2009 Jul;20(4):1097-9.
- (68) Shin DS, Yoon SM, Kim SH, Shim JJ, Bae HG, Yun IG. Open Surgical Evacuation of Spontaneous Putaminal Hematomas: Prognostic Factors and Comparison of Outcomes between Transsylvian and Transcortical Approaches. *J Korean Neurosurg Soc* 2008;44(1):1-7.
- (69) Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, Murray GD, Gholkar A, Mitchell PM. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. *Lancet* 2013 May 29.
- (70) Tan SH, Ng PY, Yeo TT, Wong SH, Ong PL, Venketasubramanian N. Hypertensive basal ganglia hemorrhage: a prospective study comparing surgical and nonsurgical management. *Surg Neurol* 2001 Nov;56(5):287-92.
- (71) Morioka J, Fujii M, Kato S, Fujisawa H, Akimura T, Suzuki M, et al. Surgery for spontaneous intracerebral hemorrhage has greater remedial value than conservative therapy. *Surg Neurol* 2006 Jan;65(1):67-72.
- (72) Fujitsu K, Muramoto M, Ikeda Y, Inada Y, Kim I, Kuwabara T. Indications for surgical treatment of putaminal hemorrhage. Comparative study based on serial CT and time-course analysis. *J Neurosurg* 1990 Oct;73(4):518-25.

- (73) Kanaya H, Kuroda K. Development in neurosurgical approaches to hypertensive intracerebral hemorrhage in Japan. In: Kaufman HH, editor. Intracerebral Hematomas. New York: Raven Press; 1992. p. 197-210.
- (74) Kaneko M, Tanaka K, Shimada T, Sato K, Uemura K. Long-term evaluation of ultra-early operation for hypertensive intracerebral hemorrhage in 100 cases. *J Neurosurg* 1983 Jun;58(6):838-42.
- (75) Kaya RA, Turkmenoglu O, Ziyal IM, Dalkilic T, Sahin Y, Aydin Y. The effects on prognosis of surgical treatment of hypertensive putaminal hematomas through transsylvian transinsular approach. *Surg Neurol* 2003 Mar;59(3):176-83.
- (76) Kanno T, Sano H, Shinomiya Y, Katada K, Nagata J, Hoshino M, et al. Role of surgery in hypertensive intracerebral hematoma. A comparative study of 305 nonsurgical and 154 surgical cases. *J Neurosurg* 1984 Dec;61(6):1091-9.
- (77) Waga S, Miyazaki M, Okada M, Tochio H, Matsushima S, Tanaka Y. Hypertensive putaminal hemorrhage: analysis of 182 patients. *Surg Neurol* 1986 Aug;26(2):159-66.
- (78) Lee JI, Nam DH, Kim JS, Hong SC, Shin HJ, Park K, et al. Stereotactic aspiration of intracerebral haematoma: significance of surgical timing and haematoma volume reduction. *J Clin Neurosci* 2003 Jul;10(4):439-43.
- (79) Morgenstern LB, Demchuk AM, Kim DH, Frankowski RF, Grotta JC. Rebleeding leads to poor outcome in ultra-early craniotomy for intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2001 May 22;56(10):1294-9.
- (80) Prasad K, Shrivastava A. Surgery for primary supratentorial intracerebral haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000200.
- (81) Naval NS, Nyquist P, Carhuapoma JR. ICH aspiration and thrombolysis. *J Neurol Sci* 2007 Oct 15;261(1-2):80-3.

- (82) Marquardt G, Wolff R, Janzen RW, Seifert V. Basal ganglia haematomas in non-comatose patients: subacute stereotactic aspiration improves long-term outcome in comparison to purely medical treatment. *Neurosurg Rev* 2005 Jan;28(1):64-9.
- (83) Miller CM, Vespa P, Saver JL, Kidwell CS, Carmichael ST, Alger J, et al. Image-guided endoscopic evacuation of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Surg Neurol* 2008 May;69(5):441-6.
- (84) Zhou X, Chen J, Li Q, Ren G, Yao G, Liu M, et al. Minimally invasive surgery for spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2012 Nov;43(11):2923-30.
- (85) Samadani U, Rohde V. A review of stereotaxy and lysis for intracranial hemorrhage. *Neurosurg Rev* 2009 Jan;32(1):15-21.
- (86) Umebayashi D, Mandai A, Osaka Y, Nakahara Y, Tenjin H. Effects and complications of stereotactic aspiration for spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2010;50(7):538-44.
- (87) Abdu E, Hanley DF, Newell DW. Minimally invasive treatment for intracerebral hemorrhage. *Neurosurg Focus* 2012 Apr;32(4):E3.
- (88) Backlund EO, von HH. Controlled subtotal evacuation of intracerebral haematomas by stereotactic technique. *Surg Neurol* 1978 Feb;9(2):99-101.
- (89) Donauer E, Faubert C. Management of spontaneous intracerebral and cerebellar hemorrhage. In: Kaufman HH, editor. *Intracerebral hematomas*. New York: Raven Press; 1992. p. 211-27.
- (90) Nguyen JP, Decq P, Brugieres P, Yepes C, Melon E, Gaston A, et al. A technique for stereotactic aspiration of deep intracerebral hematomas under computed tomographic control using a new device. *Neurosurgery* 1992 Aug;31(2):330-4.
- (91) Niizuma H, Suzuki J. Stereotactic aspiration of putaminal hemorrhage using a double track aspiration technique. *Neurosurgery* 1988 Feb;22(2):432-6.

- (92) Barrett RJ, Hussain R, Coplin WM, Berry S, Keyl PM, Hanley DF, et al. Frameless stereotactic aspiration and thrombolysis of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care* 2005;3(3):237-45.
- (93) Montes JM, Wong JH, Fayad PB, Awad IA. Stereotactic computed tomographic-guided aspiration and thrombolysis of intracerebral hematoma : protocol and preliminary experience. *Stroke* 2000 Apr;31(4):834-40.
- (94) Niizuma H, Shimizu Y, Yonemitsu T, Nakasato N, Suzuki J. Results of stereotactic aspiration in 175 cases of putaminal hemorrhage. *Neurosurgery* 1989 Jun;24(6):814-9.
- (95) Rohde V, Uzma N, Rohde I, St CE, Samadani U. Fibrinolytic therapy versus craniotomy for anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg* 2009 Jul;111(6):518-22.
- (96) Kim YZ, Kim KH. Even in patients with a small hemorrhagic volume, stereotactic-guided evacuation of spontaneous intracerebral hemorrhage improves functional outcome. *J Korean Neurosurg Soc* 2009 Aug;46(2):109-15.
- (97) Wang WZ, Jiang B, Liu HM, Li D, Lu CZ, Zhao YD, et al. Minimally invasive craniopuncture therapy vs. conservative treatment for spontaneous intracerebral hemorrhage: results from a randomized clinical trial in China. *Int J Stroke* 2009 Feb;4(1):11-6.
- (98) Morgan T, Zuccarello M, Narayan R, Keyl P, Lane K, Hanley D. Preliminary findings of the minimally-invasive surgery plus rtPA for intracerebral hemorrhage evacuation (MISTIE) clinical trial. *Acta Neurochir Suppl* 2008;105:147-51.
- (99) Nagasaka T, Tsugeno M, Ikeda H, Okamoto T, Inao S, Wakabayashi T. Early Recovery and Better Evacuation Rate in Neuroendoscopic Surgery for Spontaneous Intracerebral Hemorrhage Using a Multifunctional Cannula: Preliminary Study in Comparison With Craniotomy. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2010 Jul 10.

- (100) Zan X, Li H, Liu W, Fang Y, Ma J, Lan Z, et al. Endoscopic surgery versus conservative treatment for the moderate-volume hematoma in spontaneous basal ganglia hemorrhage (ECMOH): study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Neurol* 2012;12:34.
- (101) Qiu Y, Lin Y, Tian X, Luo Q. Hypertensive intracranial hematomas: endoscopic-assisted keyhole evacuation and application of patent viewing dissector. *Chin Med J (Engl)* 2003 Feb;116(2):195-9.
- (102) Kuo LT, Chen CM, Li CH, Tsai JC, Chiu HC, Liu LC, et al. Early endoscope-assisted hematoma evacuation in patients with supratentorial intracerebral hemorrhage: case selection, surgical technique, and long-term results. *Neurosurg Focus* 2011 Apr;30(4):E9.
- (103) Nagasaka T, Inao S, Wakabayashi T. What does the CT angiography "spot sign" of intracerebral hemorrhage mean in modern neurosurgical settings with minimally invasive endoscopic techniques? *Neurosurg Rev* 2012 Dec 16.
- (104) Zhu H, Wang Z, Shi W. Keyhole endoscopic hematoma evacuation in patients. *Turk Neurosurg* 2012;22(3):294-9.
- (105) Chen CC, Cho DY, Chang CS, Chen JT, Lee WY, Lee HC. A stainless steel sheath for endoscopic surgery and its application in surgical evacuation of putaminal haemorrhage. *J Clin Neurosci* 2005 Nov;12(8):937-40.
- (106) Dye JA, Dusick JR, Lee DJ, Gonzalez NR, Martin NA. Frontal bur hole through an eyebrow incision for image-guided endoscopic evacuation of spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg* 2012 Oct;117(4):767-73.
- (107) Nagasaka T, Inao S, Ikeda H, Tsugeno M, Okamoto T. Inflation-deflation method for endoscopic evacuation of intracerebral haematoma. *Acta Neurochir (Wien)* 2008 Jul;150(7):685-90.
- (108) Nagasaka T, Tsugeno M, Ikeda H, Okamoto T, Takagawa Y, Inao S, et al. Balanced irrigation-suction technique with a multifunctional suction cannula and its application

- for intraoperative hemorrhage in endoscopic evacuation of intracerebral hematomas: technical note. *Neurosurgery* 2009 Oct;65(4):E826-E827.
- (109) Nagasaka T, Tsugeno M, Ikeda H, Okamoto T, Inao S, Wakabayashi T. Early recovery and better evacuation rate in neuroendoscopic surgery for spontaneous intracerebral hemorrhage using a multifunctional cannula: preliminary study in comparison with craniotomy. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2011 May;20(3):208-13.
- (110) Nishihara T, Teraoka A, Morita A, Ueki K, Takai K, Kirino T. A transparent sheath for endoscopic surgery and its application in surgical evacuation of spontaneous intracerebral hematomas. Technical note. *J Neurosurg* 2000 Jun;92(6):1053-5.
- (111) Orakcioglu B, Uozumi Y, Unterberg A. Endoscopic intra-hematoma evacuation of intracerebral hematomas - a suitable technique for patients with coagulopathies. *Acta Neurochir Suppl* 2011;112:3-8.
- (112) Andaluz N, Zuccarello M, Wagner KR. Experimental animal models of intracerebral hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am* 2002 Jul;13(3):385-93.
- (113) James ML, Warner DS, Laskowitz DT. Preclinical models of intracerebral hemorrhage: a translational perspective. *Neurocrit Care* 2008;9(1):139-52.
- (114) Rosenberg GA, Mun-Bryce S, Wesley M, Kornfeld M. Collagenase-induced intracerebral hemorrhage in rats. *Stroke* 1990 May;21(5):801-7.
- (115) Grossetete M, Rosenberg GA. Bacterial Collagenase Injection Intracerebral Hemorrhage Rat Model. In: Chen J, Xu XM, Xu ZC, Zhang JH, editors. *Animal Models of Acute Neurological Injuries*. Totowa, New Jersey, USA: Humana Press; 2009. p. 337-48.
- (116) Rosenberg GA, Estrada E, Kelley RO, Kornfeld M. Bacterial collagenase disrupts extracellular matrix and opens blood-brain barrier in rat. *Neurosci Lett* 1993 Sep 17;160(1):117-9.

- (117) Del Bigio MR, Yan HJ, Buist R, Peeling J. Experimental intracerebral hemorrhage in rats. Magnetic resonance imaging and histopathological correlates. *Stroke* 1996 Dec;27(12):2312-9.
- (118) Leonardo CC, Robbins S, Dore S. Translating basic science research to clinical application: models and strategies for intracerebral hemorrhage. *Front Neurol* 2012;3:85.
- (119) Shi W, Wang Z, Pu J, Wang R, Guo Z, Liu C, et al. Changes of blood-brain barrier permeability following intracerebral hemorrhage and the therapeutic effect of minocycline in rats. *Acta Neurochir Suppl* 2011;110(2):61-7.
- (120) Lei C, Lin S, Zhang C, Tao W, Dong W, Hao Z, et al. Activation of cerebral recovery by matrix metalloproteinase-9 after intracerebral hemorrhage. *Neuroscience* 2012 Nov 29;230C:86-93.
- (121) Manaenko A, Chen H, Kammer J, Zhang JH, Tang J. Comparison Evans Blue injection routes: Intravenous versus intraperitoneal, for measurement of blood-brain barrier in a mice hemorrhage model. *J Neurosci Methods* 2011 Feb 15;195(2):206-10.
- (122) Wu H, Wu T, Xu X, Wang J, Wang J. Iron toxicity in mice with collagenase-induced intracerebral hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab* 2010 Nov 24.
- (123) Mun-Bryce S, Wilkerson A, Pacheco B, Zhang T, Rai S, Wang Y, et al. Depressed cortical excitability and elevated matrix metalloproteinases in remote brain regions following intracerebral hemorrhage. *Brain Res* 2004 Nov 12;1026(2):227-34.
- (124) Mun-Bryce S, Roberts L, Bartolo A, Okada Y. Transhemispheric depolarizations persist in the intracerebral hemorrhage swine brain following corpus callosal transection. *Brain Res* 2006 Feb 16;1073-1074:481-90.
- (125) Mun-Bryce S, Wilkerson AC, Papuashvili N, Okada YC. Recurring episodes of spreading depression are spontaneously elicited by an intracerebral hemorrhage in the swine. *Brain Res* 2001 Jan 12;888(2):248-55.

- (126) Mun-Bryce S, Roberts LJ, Hunt WC, Bartolo A, Okada Y. Acute changes in cortical excitability in the cortex contralateral to focal intracerebral hemorrhage in the swine. *Brain Res* 2004 Nov 12;1026(2):218-26.
- (127) O'Lynnger T, Hua Y, Xi G. Blood Injection Intracerebral Hemorrhage Rat Model. In: Chen J, Xu XM, Xu ZC, Zhang JH, editors. *Animal Models of Acute Neurological Injuries*. Totowa, New Jersey, USA: Humana Press; 2009. p. 331-6.
- (128) Hua Y, Gu Y, Xi G. Blood Injection Intracerebral Hemorrhage Pig Model. In: Chen J, Xu XM, Xu ZC, Zhang JH, editors. *Animal Models of Acute Neurological Injuries*. Totowa, New Jersey, USA: Humana Press; 2009. p. 359-64.
- (129) Kirkman MA, Allan SM, Parry-Jones AR. Experimental intracerebral hemorrhage: avoiding pitfalls in translational research. *J Cereb Blood Flow Metab* 2011 Nov;31(11):2135-51.
- (130) Bullock R, Brock-Utne J, van DJ, Blake G. Intracerebral hemorrhage in a primate model: effect on regional cerebral blood flow. *Surg Neurol* 1988 Feb;29(2):101-7.
- (131) Feng M, Zhu H, Zhu Z, Wei J, Lu S, Li Q, et al. Serial 18F-FDG PET demonstrates benefit of human mesenchymal stem cells in treatment of intracerebral hematoma: a translational study in a primate model. *J Nucl Med* 2011 Jan;52(1):90-7.
- (132) Qureshi AI, Wilson DA, Hanley DF, Traystman RJ. No evidence for an ischemic penumbra in massive experimental intracerebral hemorrhage. *Neurology* 1999 Jan 15;52(2):266-72.
- (133) Qureshi AI, Suri MF, Ringer AJ, Guterman LR, Hopkins LN. Regional intraparenchymal pressure differences in experimental intracerebral hemorrhage: effect of hypertonic saline. *Crit Care Med* 2002 Feb;30(2):435-41.
- (134) Takasugi S, Ueda S, Matsumoto K. Chronological changes in spontaneous intracerebral hematoma--an experimental and clinical study. *Stroke* 1985 Jul;16(4):651-8.

- (135) Wu G, Zhong W. Effect of minimally invasive surgery for cerebral hematoma evacuation in different stages on motor evoked potential and thrombin in dog model of intracranial hemorrhage. *Neurol Res* 2010 Mar;32(2):127-33.
- (136) Yague L, Garcia-March G, Paniagua C, Sanchez-Ledesma MJ, Diaz P, Ludena D, et al. Stereotactic evacuation and local administration in intracerebral haematomas. A comparative study. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1987;39:45-8.
- (137) Qureshi AI, Wilson DA, Traystman RJ. Treatment of elevated intracranial pressure in experimental intracerebral hemorrhage: comparison between mannitol and hypertonic saline. *Neurosurgery* 1999 May;44(5):1055-63.
- (138) Qureshi AI, Wilson DA, Traystman RJ. Treatment of transtentorial herniation unresponsive to hyperventilation using hypertonic saline in dogs: effect on cerebral blood flow and metabolism. *J Neurosurg Anesthesiol* 2002 Jan;14(1):22-30.
- (139) Qureshi AI, Suri MF, Ringer AJ, Guterman LR, Hopkins LN. Regional intraparenchymal pressure differences in experimental intracerebral hemorrhage: effect of hypertonic saline. *Crit Care Med* 2002 Feb;30(2):435-41.
- (140) Qureshi AI, Wilson DA, Hanley DF, Traystman RJ. Pharmacologic reduction of mean arterial pressure does not adversely affect regional cerebral blood flow and intracranial pressure in experimental intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med* 1999 May;27(5):965-71.
- (141) Lin X, Tang Y, Sun B, Hou Z, Meng H, Li Z, et al. Cerebral glucose metabolism: Influence on perihematomal edema formation after intracerebral hemorrhage in cat models. *Acta Radiol* 2010 Jun;51(5):549-54.
- (142) Tomita H, Ito U, Ohno K, Hirakawa K. Chronological changes in brain edema induced by experimental intracerebral hematoma in cats. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1994;60:558-60.

- (143) Gustafsson O, Rossitti S, Ericsson A, Raininko R. MR imaging of experimentally induced intracranial hemorrhage in rabbits during the first 6 hours. *Acta Radiol* 1999 Jul;40(4):360-8.
- (144) Narayan RK, Narayan TM, Katz DA, Kornblith PL, Murano G. Lysis of intracranial hematomas with urokinase in a rabbit model. *J Neurosurg* 1985 Apr;62(4):580-6.
- (145) Thai QA, Pradilla G, Legnani FG, Kretzer RM, Hsu W, Tamargo RJ. Lysis of intracerebral hematoma with stereotactically implanted tissue plasminogen activator polymers in a rabbit model. *J Neurosurg* 2006 Sep;105(3):424-9.
- (146) Wu G, Sheng F, Wang L, Wang F. The pathophysiological time window study of performing minimally invasive procedures for the intracerebral hematoma evacuation in rabbit. *Brain Res* 2012 Jul 17;1465:57-65.
- (147) Wu G, Wang L, Wang F, Feng A, Sheng F. Minimally invasive procedures for intracerebral hematoma evacuation in early stages decrease perihematomal glutamate level and improve neurological function in a rabbit model of ICH. *Brain Res* 2013 Jan 25;1492:140-7.
- (148) Belayev L. Blood Injection Intracerebral Hemorrhage Mouse Model. In: Chen J, Xu XM, Xu ZC, Zhang JH, editors. *Animals Models of Acute Neurological Injuries*. Totowa, New Jersey, USA: Humana Press; 2009. p. 349-57.
- (149) Gong Y, Xi G, Hu H, Gu Y, Huang F, Keep RF, et al. Increase in brain thrombin activity after experimental intracerebral hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl* 2008;105:47-50.
- (150) Guan JX, Sun SG, Cao XB, Chen ZB, Tong ET. Effect of thrombin on blood brain barrier permeability and its mechanism. *Chin Med J (Engl)* 2004 Nov;117(11):1677-81.
- (151) Huang FP, Xi G, Keep RF, Hua Y, Nemoianu A, Hoff JT. Brain edema after experimental intracerebral hemorrhage: role of hemoglobin degradation products. *J Neurosurg* 2002 Feb;96(2):287-93.

- (152) Hua Y, Xi G, Keep RF, Hoff JT. Complement activation in the brain after experimental intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg* 2000 Jun;92(6):1016-22.
- (153) Zhang X, Li H, Hu S, Zhang L, Liu C, Zhu C, et al. Brain edema after intracerebral hemorrhage in rats: the role of inflammation. *Neurol India* 2006 Dec;54(4):402-7.
- (154) Han N, Ding SJ, Wu T, Zhu YL. Correlation of free radical level and apoptosis after intracerebral hemorrhage in rats. *Neurosci Bull* 2008 Dec;24(6):351-8.
- (155) Wagner KR, Xi G, Hua Y, Kleinholz M, de Court, Myers RE, et al. Lobar intracerebral hemorrhage model in pigs: rapid edema development in perihematomal white matter. *Stroke* 1996 Mar;27(3):490-7.
- (156) Clark JF, Loftspring M, Wurster WL, Beiler S, Beiler C, Wagner KR, et al. Bilirubin oxidation products, oxidative stress, and intracerebral hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl* 2008;105:7-12.
- (157) Loftspring MC, Clark JF, Wagner KR. A novel duplex ELISA method for quantitation of plasma proteins in areas of brain edema. *Brain Res* 2007 Aug 8;1162:130-2.
- (158) Wagner KR, Xi G, Hua Y, Kleinholz M, de Court, Myers RE. Early metabolic alterations in edematous perihematomal brain regions following experimental intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg* 1998 Jun;88(6):1058-65.
- (159) Xi G, Wagner KR, Keep RF, Hua Y, de Court, Broderick JP, et al. Role of blood clot formation on early edema development after experimental intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1998 Dec;29(12):2580-6.
- (160) Wagner KR, Packard BA, Hall CL, Smulian AG, Linke MJ, de Court, et al. Protein oxidation and heme oxygenase-1 induction in porcine white matter following intracerebral infusions of whole blood or plasma. *Dev Neurosci* 2002;24(2-3):154-60.
- (161) Wagner KR, Dean C, Beiler S, Bryan DW, Packard BA, Smulian AG, et al. Plasma infusions into porcine cerebral white matter induce early edema, oxidative stress, pro-inflammatory cytokine gene expression and DNA fragmentation: implications for white

- matter injury with increased blood-brain-barrier permeability. *Curr Neurovasc Res* 2005 Apr;2(2):149-55.
- (162) Hall NC, Packard BA, Hall CL, de Court, Wagner KR. Protein oxidation and enzyme susceptibility in white and gray matter with in vitro oxidative stress: relevance to brain injury from intracerebral hemorrhage. *Cell Mol Biol (Noisy -le-grand)* 2000 May;46(3):673-83.
- (163) Shi Y, Li Z, Zhang S, Xie M, Meng X, Xu J, et al. Establishing a model of supratentorial hemorrhage in the piglet. *Tohoku J Exp Med* 2010 Jan;220(1):33-40.
- (164) Rohde V, Rohde I, Thiex R, Kuker W, Ince A, Gilsbach JM. The role of intraoperative magnetic resonance imaging for the detection of hemorrhagic complications during surgery for intracerebral lesions an experimental approach. *Surg Neurol* 2001 Oct;56(4):266-74.
- (165) Rohde V, Rohde I, Thiex R, Ince A, Jung A, Duckers G, et al. Fibrinolysis therapy achieved with tissue plasminogen activator and aspiration of the liquefied clot after experimental intracerebral hemorrhage: rapid reduction in hematoma volume but intensification of delayed edema formation. *J Neurosurg* 2002 Oct;97(4):954-62.
- (166) Thiex R, Kuker W, Muller HD, Rohde I, Schroder JM, Gilsbach JM, et al. The long-term effect of recombinant tissue-plasminogen-activator (rt-PA) on edema formation in a large-animal model of intracerebral hemorrhage. *Neurol Res* 2003 Apr;25(3):254-62.
- (167) Thiex R, Weis J, Krings T, Barreiro S, Yakisikli-Alemi F, Gilsbach JM, et al. Addition of intravenous N-methyl-D-aspartate receptor antagonists to local fibrinolytic therapy for the optimal treatment of experimental intracerebral hemorrhages. *J Neurosurg* 2007 Feb;106(2):314-20.
- (168) Wagner KR, Xi G, Hua Y, Zuccarello M, de Court, Broderick JP, et al. Ultra-early clot aspiration after lysis with tissue plasminogen activator in a porcine model of intracerebral hemorrhage: edema reduction and blood-brain barrier protection. *J Neurosurg* 1999 Mar;90(3):491-8.

- (169) Keric N, Maier GS, Samadani U, Kallenberg K, Dechent P, Brueck W, et al. Tissue Plasminogen Activator Induced Delayed Edema in Experimental Porcine Intracranial Hemorrhage: Reduction with Plasminogen Activator Inhibitor-1 Administration. *Transl Stroke Res* 2012 Jul;3(Suppl 1):88-93.
- (170) Gu Y, Hua Y, Keep RF, Morgenstern LB, Xi G. Deferoxamine reduces intracerebral hematoma-induced iron accumulation and neuronal death in piglets. *Stroke* 2009 Jun;40(6):2241-3.
- (171) Kriss TC, Kriss VM. History of the operating microscope: from magnifying glass to microneurosurgery. *Neurosurgery* 1998 Apr;42(4):899-907.
- (172) Perneczky A, Fries G. Endoscope-assisted brain surgery: part 1--evolution, basic concept, and current technique. *Neurosurgery* 1998 Feb;42(2):219-24.
- (173) Dandy WE. An operative procedure fro hydrocephalus. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1922;33:189-90.
- (174) Mixter WJ. Ventriculostomy and puncture of the floor of the third ventricle. *Boston Med Surg J* 1923;188:277-8.
- (175) Fay T, Grant F. Ventriculostomy and intraventricular photography in internal hydrocephalus. *JAMA* 1923;80:461-3.
- (176) Putnam TJ. Treatment of hydrocephalus by endoscopic coagulation of the choroid plexus. *N Engl J Med* 1934;210:1373-6.
- (177) Guiot G, Rougerie J, Fourestier M. Explorations endoscopiques intracrâniennes. *Presse Med* 1963;71:1225-8.
- (178) Fukushima T. Endoscopic biopsy of intraventricular tumors with the use of a ventriculofiberscope. *Neurosurgery* 1978 Mar;2(2):110-3.

- (179) Pople IK, Athanasiou TC, Sandeman DR, Coakham HB. The role of endoscopic biopsy and third ventriculostomy in the management of pineal region tumours. *Br J Neurosurg* 2001 Aug;15(4):305-11.
- (180) Powers SK. Fenestration of intraventricular cysts using a flexible, steerable endoscope and the argon laser. *Neurosurgery* 1986 May;18(5):637-41.
- (181) Heilman CB, Cohen AR. Endoscopic ventricular fenestration using a "saline torch". *J Neurosurg* 1991 Feb;74(2):224-9.
- (182) Jho HD, Carrau RL. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery: experience with 50 patients. *J Neurosurg* 1997 Jul;87(1):44-51.
- (183) Hsu W, Li KW, Bookland M, Jallo GI. Keyhole to the brain: Walter Dandy and neuroendoscopy. *J Neurosurg Pediatr* 2009 May;3(5):439-42.
- (184) Abbott R. History of neuroendoscopy. *Neurosurg Clin N Am* 2004 Jan;15(1):1-7.
- (185) Enchev Y, Oi S. Historical trends of neuroendoscopic surgical techniques in the treatment of hydrocephalus. *Neurosurg Rev* 2008 Jul;31(3):249-62.
- (186) Li KW, Nelson C, Suk I, Jallo GI. Neuroendoscopy: past, present, and future. *Neurosurg Focus* 2005 Dec 15;19(6):E1.
- (187) Grunert P, Gaab MR, Hellwig D, Oertel JM. German neuroendoscopy above the skull base. *Neurosurg Focus* 2009 Sep;27(3):E7.
- (188) Davis L. *Neurological surgery*. Philadelphia, PA, USA: Lea and Febiger; 1936.
- (189) Nulsen FE, Spitz EB. Treatment of hydrocephalus by direct shunt from ventricle to jugular vein. *Surgical Forum* 1952;2:399-403.
- (190) Optics Overview. In: Warren J Smith, editor. *Modern Optical Engineering: The Design of Optical Systems*. 4 ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 1-20.

- (191) Cinalli G, Cappabianca P, de FR, Spennato P, Cianciulli E, Cavallo LM, et al. Current state and future development of intracranial neuroendoscopic surgery. *Expert Rev Med Devices* 2005 May;2(3):351-73.
- (192) Liu CY, Wang MY, Apuzzo ML. The physics of image formation in the neuroendoscope. *Childs Nerv Syst* 2004 Nov;20(11-12):777-82.
- (193) Gaussian Optics: The Cardinal Points. In: Warren J Smith, editor. *Modern Optics Engineering*. 4 ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 21-34.
- (194) Freedman RA. *Optica Geométrica e Instrumentos Opticos*. In: Sears SA, Zemansky MW, Young HD, editors. *Física Universitaria con Física Moderna*. 11 ed. México DF: Prentice Hall Mexico; 2005. p. 1285-337.
- (195) Optical System Layout. In: Warren J Smith, editor. *Modern Optical Engineering: The Design of Optical Systems*. 4 ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 287-338.
- (196) Leiner DC. Miniature Optics in the Hospital Operating Room. [www.lighthouseoptics.com/tutorials.htm](http://www.lighthouseoptics.com/tutorials.htm). 2002. Portland, USA, Lighthouse Imaging Corporation.
- (197) Max Nitze MD. *Br Med J* 1906;2361(1):777.
- (198) Nobles AA. The physics of neuroendoscopic systems and the instrumentation. In: Jimenez DF, editor. *Intracranial Endoscopic Neurosurgery*. Illinois: The American Association of Neurological Surgeons (AANS); 1998. p. 1-12.
- (199) Berci G, Forde KA. History of endoscopy: what lessons have we learned from the past? *Surg Endosc* 2000 Jan;14(1):5-15.
- (200) Cockett WS, Cockett AT. The Hopkins rod-lens system and the Storz cold light illumination system. *Urology* 1998 May;51(5A Suppl):1-2.
- (201) Siomin V, Constantini S. Basic principles and equipment in neuroendoscopy. *Neurosurg Clin N Am* 2004 Jan;15(1):19-31.

- (202) [www.nsgeurope.com/grin\\_selfoc.shtml](http://www.nsgeurope.com/grin_selfoc.shtml). 2010. Temse, Belgium, NSG Europe.
- (203) [www.nsgeurope.com/physics.shtml](http://www.nsgeurope.com/physics.shtml). 2010. Temse, Belgium, NSG Europe.
- (204) Ray Optics. In: Knight RD, editor. *Physics for scientists and engineers: a strategic approach*. 2 ed. San Francisco, USA: Pearson- Addison Wesley; 2008. p. 700-38.
- (205) Shiau JSC, King WA. Neuroendoscopes and Instruments. In: Jimenez DF, editor. *Intracranial endoscopic Neurosurgery*. Illinois: The American Association of Neurological Surgeons (AANS); 1998. p. 13-28.
- (206) Levy ML, Lavine SD, Mendel E, McComb JG. The endoscopic stylet: technical notes. *Neurosurgery* 1994 Aug;35(2):335-6.
- (207) Ambesh SP, Kumar R. Neuroendoscopic procedures: anesthetic considerations for a growing trend: a review. *J Neurosurg Anesthesiol* 2000 Jul;12(3):262-70.
- (208) Buxton N. Neuroendoscopic third ventriculostomy. *Neurosurg Focus* 1999 Apr 15;6(4):e2.
- (209) Kunwar S. Endoscopic adjuncts to intraventricular surgery. *Neurosurg Clin N Am* 2003 Oct;14(4):547-57.
- (210) Gaab MR, Schroeder HW. Neuroendoscopic approach to intraventricular lesions. *J Neurosurg* 1998 Mar;88(3):496-505.
- (211) Harris AE, Hadjipanayis CG, Lunsford LD, Lunsford AK, Kassam AB. Microsurgical removal of intraventricular lesions using endoscopic visualization and stereotactic guidance. *Neurosurgery* 2005 Jan;56(1 Suppl):125-32.
- (212) Mayberg MR, LaPresto E, Cunningham EJ. Image-guided endoscopy: description of technique and potential applications. *Neurosurg Focus* 2005 Jul 15;19(1):E10.
- (213) Rhoten RL, Luciano MG, Barnett GH. Computer-assisted endoscopy for neurosurgical procedures: technical note. *Neurosurgery* 1997 Mar;40(3):632-7.

- (214) Zamorano L, Chavantes C, Moure F. Endoscopic stereotactic interventions in the treatment of brain lesions. *Acta Neurochir Suppl* 1994;61:92-7.
- (215) Zimmermann M. Robot-assisted navigated neuroendoscopy. 2002 Dec.
- (216) Hopf NJ, Grunert P, Darabi K, Busert C, Bettag M. Frameless neuronavigation applied to endoscopic neurosurgery. *Minim Invasive Neurosurg* 1999 Dec;42(4):187-93.
- (217) Nonaka Y, Oi S, Samii A, Paterno V, Feigl GC, Ludemann W, et al. Neuronavigational neuroendoscopic surgery. Frameless free-hand maneuvering of a handy rigid-rod neuroendoscope on visualized three-dimensional computerized image guidance: trajectory to the prepontine cistern in cadaver study. *Childs Nerv Syst* 2006 Jan;22(1):18-27.
- (218) Schroeder HW, Wagner W, Tschiltshcke W, Gaab MR. Frameless neuronavigation in intracranial endoscopic neurosurgery. *J Neurosurg* 2001 Jan;94(1):72-9.
- (219) Tirakotai W, Bozinov O, Sure U, Riegel T, Bertalanffy H, Hellwig D. The evolution of stereotactic guidance in neuroendoscopy. *Childs Nerv Syst* 2004 Nov;20(11-12):790-5.
- (220) Abbott R. The endoscopic management of arachnoidal cysts. *Neurosurg Clin N Am* 2004 Jan;15(1):9-17.
- (221) Schulz M, Bohner G, Knaus H, Haberl H, Thomale UW. Navigated endoscopic surgery for multiloculated hydrocephalus in children. *J Neurosurg Pediatr* 2010 May;5(5):434-42.
- (222) Cappabianca P, Cinalli G, Gangemi M, Brunori A, Cavallo LM, de DE, et al. Application of neuroendoscopy to intraventricular lesions. *Neurosurgery* 2008 Feb;62 Suppl 2:575-97.
- (223) Riegel T, Alberti O, Hellwig D, Bertalanffy H. Operative management of third ventriculostomy in cases of thickened, non-translucent third ventricular floor: technical note. *Minim Invasive Neurosurg* 2001 Jun;44(2):65-9.

- (224) Souweidane MM. Endoscopic surgery for intraventricular brain tumors in patients without hydrocephalus. *Neurosurgery* 2008 Jun;62(6 Suppl 3):1042-8.
- (225) Vougioukas VI, Hubbe U, Hochmuth A, Gellrich NC, Van V, V. Perspectives and limitations of image-guided neurosurgery in pediatric patients. *Childs Nerv Syst* 2003 Dec;19(12):783-91.
- (226) Ryan RW, Spetzler RF, Preul MC. Aura of technology and the cutting edge: a history of lasers in neurosurgery. *Neurosurg Focus* 2009 Sep;27(3):E6.
- (227) Ludwig HC, Kruschat T, Knobloch T, Teichmann HO, Rostasy K, Rohde V. First experiences with a 2.0-microm near infrared laser system for neuroendoscopy. *Neurosurg Rev* 2007 Jul;30(3):195-201.
- (228) Oertel JM, Baldauf J, Schroeder HW, Gaab MR. Endoscopic options in children: experience with 134 procedures. *J Neurosurg Pediatr* 2009 Feb;3(2):81-9.
- (229) Schroeder HW, Oertel J, Gaab MR. Incidence of complications in neuroendoscopic surgery. *Childs Nerv Syst* 2004 Nov;20(11-12):878-83.
- (230) Iantosca MR, Hader WJ, Drake JM. Results of endoscopic third ventriculostomy. *Neurosurg Clin N Am* 2004 Jan;15(1):67-75.
- (231) Jimenez-Leon JC, Jimenez-Betancourt CS. [Indications for neuroendoscopy]. *Rev Neurol* 2003 Feb 1;36(3):274-81.
- (232) Cinalli G, Sainte-Rose C, Chumas P, Zerah M, Brunelle F, Lot G, et al. Failure of third ventriculostomy in the treatment of aqueductal stenosis in children. *Neurosurg Focus* 1999 Apr 15;6(4):e3.
- (233) Cinalli G. Alternatives to shunting. *Childs Nerv Syst* 1999 Nov;15(11-12):718-31.
- (234) Hellwig D, Grotenhuis JA, Tirakotai W, Riegel T, Schulte DM, Bauer BL, et al. Endoscopic third ventriculostomy for obstructive hydrocephalus. *Neurosurg Rev* 2005 Jan;28(1):1-34.

- (235) Kelly PJ. Stereotactic third ventriculostomy in patients with nontumoral adolescent/adult onset aqueductal stenosis and symptomatic hydrocephalus. *J Neurosurg* 1991 Dec;75(6):865-73.
- (236) Li KW, Roonprapunt C, Lawson HC, Abbott IR, Wisoff J, Epstein F, et al. Endoscopic third ventriculostomy for hydrocephalus associated with tectal gliomas. *Neurosurg Focus* 2005 Jun 15;18(6A):E2.
- (237) Macarthur DC, Buxton N, Vloeberghs M, Punt J. The effectiveness of neuroendoscopic interventions in children with brain tumours. *Childs Nerv Syst* 2001 Oct;17(10):589-94.
- (238) Oi S, Shibata M, Tominaga J, Honda Y, Shinoda M, Takei F, et al. Efficacy of neuroendoscopic procedures in minimally invasive preferential management of pineal region tumors: a prospective study. *J Neurosurg* 2000 Aug;93(2):245-53.
- (239) Oka K, Yamamoto M, Nagasaka S, Tomonaga M. Endoneurosurgical treatment for hydrocephalus caused by intraventricular tumors. *Childs Nerv Syst* 1994 Apr;10(3):162-6.
- (240) Oka K, Kin Y, Go Y, Ueno Y, Hirakawa K, Tomonaga M, et al. Neuroendoscopic approach to tectal tumors: a consecutive series. *J Neurosurg* 1999 Dec;91(6):964-70.
- (241) Shono T, Natori Y, Morioka T, Torisu R, Mizoguchi M, Nagata S, et al. Results of a long-term follow-up after neuroendoscopic biopsy procedure and third ventriculostomy in patients with intracranial germinomas. *J Neurosurg* 2007 Sep;107(3 Suppl):193-8.
- (242) Sainte-Rose C, Cinalli G, Roux FE, Maixner R, Chumas PD, Mansour M, et al. Management of hydrocephalus in pediatric patients with posterior fossa tumors: the role of endoscopic third ventriculostomy. *J Neurosurg* 2001 Nov;95(5):791-7.
- (243) Bhatia R, Tahir M, Chandler CL. The management of hydrocephalus in children with posterior fossa tumours: the role of pre-resectional endoscopic third ventriculostomy. *Pediatr Neurosurg* 2009;45(3):186-91.

- (244) El Beltagy MA, Kamal HM, Taha H, Awad M, El KN. Endoscopic third ventriculostomy before tumor surgery in children with posterior fossa tumors, CCH experience. *Childs Nerv Syst* 2010 May 26.
- (245) Ruggiero C, Cinalli G, Spennato P, Aliberti F, Cianciulli E, Trischitta V, et al. Endoscopic third ventriculostomy in the treatment of hydrocephalus in posterior fossa tumors in children. *Childs Nerv Syst* 2004 Nov;20(11-12):828-33.
- (246) Schijman E, Peter JC, Rekatte HL, Sgouros S, Wong TT. Management of hydrocephalus in posterior fossa tumors: how, what, when? *Childs Nerv Syst* 2004 Mar;20(3):192-4.
- (247) Tamburrini G, Massimi L, Caldarelli M, Di RC. Antibiotic impregnated external ventricular drainage and third ventriculostomy in the management of hydrocephalus associated with posterior cranial fossa tumours. *Acta Neurochir (Wien)* 2008 Oct;150(10):1049-55.
- (248) Oertel JM, Mondorf Y, Schroeder HW, Gaab MR. Endoscopic diagnosis and treatment of far distal obstructive hydrocephalus. *Acta Neurochir (Wien)* 2010 Feb;152(2):229-40.
- (249) Cartmill M, Jaspan T, McConachie N, Vloeberghs M. Neuroendoscopic third ventriculostomy in dysmorphic brains. *Childs Nerv Syst* 2001 Jun;17(7):391-4.
- (250) Mohanty A. Endoscopic third ventriculostomy with cystoventricular stent placement in the management of dandy-walker malformation: technical case report of three patients. *Neurosurgery* 2003 Nov;53(5):1223-8.
- (251) Mohanty A, Biswas A, Satish S, Praharaj SS, Sastry KV. Treatment options for Dandy-Walker malformation. *J Neurosurg* 2006 Nov;105(5 Suppl):348-56.
- (252) Mohanty A, Biswas A, Satish S, Vollmer DG. Efficacy of endoscopic third ventriculostomy in fourth ventricular outlet obstruction. *Neurosurgery* 2008 Nov;63(5):905-13.

- (253) Hopf NJ, Grunert P, Fries G, Resch KD, Perneczky A. Endoscopic third ventriculostomy: outcome analysis of 100 consecutive procedures. *Neurosurgery* 1999 Apr;44(4):795-804.
- (254) Feng H, Huang G, Liao X, Fu K, Tan H, Pu H, et al. Endoscopic third ventriculostomy in the management of obstructive hydrocephalus: an outcome analysis. *J Neurosurg* 2004 Apr;100(4):626-33.
- (255) Gangemi M, Mascari C, Maiuri F, Godano U, Donati P, Longatti PL. Long-term outcome of endoscopic third ventriculostomy in obstructive hydrocephalus. *Minim Invasive Neurosurg* 2007 Oct;50(5):265-9.
- (256) Jenkinson MD, Hayhurst C, Al-Jumaily M, Kandasamy J, Clark S, Mallucci CL. The role of endoscopic third ventriculostomy in adult patients with hydrocephalus. *J Neurosurg* 2009 May;110(5):861-6.
- (257) O'Brien DF, Javadpour M, Collins DR, Spennato P, Mallucci CL. Endoscopic third ventriculostomy: an outcome analysis of primary cases and procedures performed after ventriculoperitoneal shunt malfunction. *J Neurosurg* 2005 Nov;103(5 Suppl):393-400.
- (258) Sacko O, Boetto S, Lauwers-Cances V, Dupuy M, Roux FE. Endoscopic third ventriculostomy: outcome analysis in 368 procedures. *J Neurosurg Pediatr* 2010 Jan;5(1):68-74.
- (259) Santamarta D, Diaz AA, Goncalves JM, Hernandez J. Outcome of endoscopic third ventriculostomy. Results from an unselected series with noncommunicating hydrocephalus. *Acta Neurochir (Wien)* 2005 Apr;147(4):377-82.
- (260) Fukuhara T, Vorster SJ, Luciano MG. Risk factors for failure of endoscopic third ventriculostomy for obstructive hydrocephalus. *Neurosurgery* 2000 May;46(5):1100-9.
- (261) Aldana PR, Kestle JR, Brockmeyer DL, Walker ML. Results of endoscopic septal fenestration in the treatment of isolated ventricular hydrocephalus. *Pediatr Neurosurg* 2003 Jun;38(6):286-94.

- (262) Hamada H, Hayashi N, Kurimoto M, Umemura K, Hirashima Y, Endo S. Neuroendoscopic septostomy for isolated lateral ventricle. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2003 Dec;43(12):582-7.
- (263) Oertel JM, Schroeder HW, Gaab MR. Endoscopic stomy of the septum pellucidum: indications, technique, and results. *Neurosurgery* 2009 Mar;64(3):482-91.
- (264) Schroeder HW, Oertel J, Gaab MR. Endoscopic treatment of cerebrospinal fluid pathway obstructions. *Neurosurgery* 2007 Feb;60(2 Suppl 1):ONS44-ONS51.
- (265) Cinalli G, Spennato P, Savarese L, Ruggiero C, Aliberti F, Cuomo L, et al. Endoscopic aqueductoplasty and placement of a stent in the cerebral aqueduct in the management of isolated fourth ventricle in children. *J Neurosurg* 2006 Jan;104(1 Suppl):21-7.
- (266) da Silva LR, Cavalheiro S, Zymberg ST. Endoscopic aqueductoplasty in the treatment of aqueductal stenosis. *Childs Nerv Syst* 2007 Nov;23(11):1263-8.
- (267) Ersahin Y. Endoscopic aqueductoplasty. *Childs Nerv Syst* 2007 Feb;23(2):143-50.
- (268) Schroeder HW, Gaab MR. Endoscopic aqueductoplasty: technique and results. *Neurosurgery* 1999 Sep;45(3):508-15.
- (269) Schroeder HW, Oertel J, Gaab MR. Endoscopic aqueductoplasty in the treatment of aqueductal stenosis. *Childs Nerv Syst* 2004 Nov;20(11-12):821-7.
- (270) Bucholz RD, Pittman T. Endoscopic coagulation of the choroid plexus using the Nd:YAG laser: initial experience and proposal for management. *Neurosurgery* 1991 Mar;28(3):421-6.
- (271) Morota N, Fujiyama Y. Endoscopic coagulation of choroid plexus as treatment for hydrocephalus: indication and surgical technique. *Childs Nerv Syst* 2004 Nov;20(11-12):816-20.
- (272) Pople IK, Ettles D. The role of endoscopic choroid plexus coagulation in the management of hydrocephalus. *Neurosurgery* 1995 Apr;36(4):698-701.

- (273) Tamburrini G, Caldarelli M, Di RF, Massimi L, D'Angelo L, Fasano T, et al. The role of endoscopic choroid plexus coagulation in the surgical management of bilateral choroid plexuses hyperplasia. *Childs Nerv Syst* 2006 Jun;22(6):605-8.
- (274) Warf BC, Campbell JW. Combined endoscopic third ventriculostomy and choroid plexus cauterization as primary treatment of hydrocephalus for infants with myelomeningocele: long-term results of a prospective intent-to-treat study in 115 East African infants. *J Neurosurg Pediatr* 2008 Nov;2(5):310-6.
- (275) El-Ghandour NM. Endoscopic cyst fenestration in the treatment of multiloculated hydrocephalus in children. *J Neurosurg Pediatr* 2008 Mar;1(3):217-22.
- (276) Lewis AI, Keiper GL, Jr., Crone KR. Endoscopic treatment of loculated hydrocephalus. *J Neurosurg* 1995 May;82(5):780-5.
- (277) Nowoslawska E, Polis L, Kaniewska D, Mikolajczyk W, Krawczyk J, Szymanski W, et al. Effectiveness of neuroendoscopic procedures in the treatment of complex compartmentalized hydrocephalus in children. *Childs Nerv Syst* 2003 Sep;19(9):659-65.
- (278) Spennato P, Cinalli G, Ruggiero C, Aliberti F, Trischitta V, Cianciulli E, et al. Neuroendoscopic treatment of multiloculated hydrocephalus in children. *J Neurosurg* 2007 Jan;106(1 Suppl):29-35.
- (279) Oi S, Abbott R. Loculated ventricles and isolated compartments in hydrocephalus: their pathophysiology and the efficacy of neuroendoscopic surgery. *Neurosurg Clin N Am* 2004 Jan;15(1):77-87.
- (280) Greenfield JP, Souweidane MM. Endoscopic management of intracranial cysts. *Neurosurg Focus* 2005 Dec 15;19(6):E7.
- (281) Zada G, Krieger MD, McNatt SA, Bowen I, McComb JG. Pathogenesis and treatment of intracranial arachnoid cysts in pediatric patients younger than 2 years of age. *Neurosurg Focus* 2007;22(2):E1.

- (282) Pradilla G, Jallo G. Arachnoid cysts: case series and review of the literature. *Neurosurg Focus* 2007;22(2):E7.
- (283) Choi JU, Kim DS, Huh R. Endoscopic approach to arachnoid cyst. *Childs Nerv Syst* 1999 Jul;15(6-7):285-91.
- (284) Shim KW, Lee YH, Park EK, Park YS, Choi JU, Kim DS. Treatment option for arachnoid cysts. *Childs Nerv Syst* 2009 Nov;25(11):1459-66.
- (285) Hinojosa J, Esparza J, Munoz MJ, Valencia J. [Endoscopic treatment of suprasellar arachnoid cysts]. *Neurocirugia (Astur)* 2001 Dec;12(6):482-8.
- (286) Tamburrini G, D'Angelo L, Paternoster G, Massimi L, Caldarelli M, Di RC. Endoscopic management of intra and paraventricular CSF cysts. *Childs Nerv Syst* 2007 Jun;23(6):645-51.
- (287) Tirakotai W, Schulte DM, Bauer BL, Bertalanffy H, Hellwig D. Neuroendoscopic surgery of intracranial cysts in adults. *Childs Nerv Syst* 2004 Nov;20(11-12):842-51.
- (288) Schroeder HW, Gaab MR, Niendorf WR. Neuroendoscopic approach to arachnoid cysts. *J Neurosurg* 1996 Aug;85(2):293-8.
- (289) Ahmad F, Sandberg DI. Endoscopic management of intraventricular brain tumors in pediatric patients: a review of indications, techniques, and outcomes. *J Child Neurol* 2010 Mar;25(3):359-67.
- (290) Teo C, Nakaji P. Neuro-oncologic applications of endoscopy. *Neurosurg Clin N Am* 2004 Jan;15(1):89-103.
- (291) Oi S, Shibata M, Tominaga J, Honda Y, Shinoda M, Takei F, et al. Efficacy of neuroendoscopic procedures in minimally invasive preferential management of pineal region tumors: a prospective study. *J Neurosurg* 2000 Aug;93(2):245-53.

- (292) Ahn ES, Goumnerova L. Endoscopic biopsy of brain tumors in children: diagnostic success and utility in guiding treatment strategies. *J Neurosurg Pediatr* 2010 Mar;5(3):255-62.
- (293) Badie B, Brooks N, Souweidane MM. Endoscopic and minimally invasive microsurgical approaches for treating brain tumor patients. *J Neurooncol* 2004 Aug;69(1-3):209-19.
- (294) Chernov MF, Kamikawa S, Yamane F, Ishihara S, Kubo O, Hori T. Neurofiberscopic biopsy of tumors of the pineal region and posterior third ventricle: indications, technique, complications, and results. *Neurosurgery* 2006 Aug;59(2):267-77.
- (295) Depreitere B, Dasi N, Rutka J, Dirks P, Drake J. Endoscopic biopsy for intraventricular tumors in children. *J Neurosurg* 2007 May;106(5 Suppl):340-6.
- (296) Fiorindi A, Longatti P. A restricted neuroendoscopic approach for pathological diagnosis of intraventricular and paraventricular tumours. *Acta Neurochir (Wien)* 2008 Dec;150(12):1235-9.
- (297) Song JH, Kong DS, Shin HJ. Feasibility of neuroendoscopic biopsy of pediatric brain tumors. *Childs Nerv Syst* 2010 Apr 14.
- (298) Yurtseven T, Ersahin Y, Demirtas E, Mutluer S. Neuroendoscopic biopsy for intraventricular tumors. *Minim Invasive Neurosurg* 2003 Oct;46(5):293-9.
- (299) Luther N, Cohen A, Souweidane MM. Hemorrhagic sequelae from intracranial neuroendoscopic procedures for intraventricular tumors. *Neurosurg Focus* 2005 Jul 15;19(1):E9.
- (300) Souweidane MM, Luther N. Endoscopic resection of solid intraventricular brain tumors. *J Neurosurg* 2006 Aug;105(2):271-8.
- (301) Abdullah J, Caemaert J. Endoscopic management of craniopharyngiomas: a review of 3 cases. *Minim Invasive Neurosurg* 1995 Jun;38(2):79-84.

- (302) Beems T, Grotenhuis JA. Subependymal giant-cell astrocytoma in tuberous sclerosis: endoscopic images and the implications for therapy. *Minim Invasive Neurosurg* 2001 Mar;44(1):58-60.
- (303) Cheng CH, Liu CL, Chen CC, Lin SZ, Cho DY. Single-port endoscopic removal of intraventricular central neurocytoma. *J Clin Neurosci* 2010 Jul 22.
- (304) Cinalli G, Spennato P, Cianciulli E, Fiorillo A, Di MS, Maggi G. The role of transventricular neuroendoscopy in the management of craniopharyngiomas: three patient reports and review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006 Apr;19 Suppl 1:341-54.
- (305) Tirakotai W, Hellwig D, Bertalanffy H, Riegel T. The role of neuroendoscopy in the management of solid or solid-cystic intra- and periventricular tumours. *Childs Nerv Syst* 2007 Jun;23(6):653-8.
- (306) Decq P, Le GC, Brugieres P, Djindjian M, Silva D, Keravel Y, et al. Endoscopic management of colloid cysts. *Neurosurgery* 1998 Jun;42(6):1288-94.
- (307) Greenlee JD, Teo C, Ghahreman A, Kwok B. Purely endoscopic resection of colloid cysts. *Neurosurgery* 2008 Mar;62(3 Suppl 1):51-5.
- (308) Grondin RT, Hader W, MacRae ME, Hamilton MG. Endoscopic versus microsurgical resection of third ventricle colloid cysts. *Can J Neurol Sci* 2007 May;34(2):197-207.
- (309) Horn EM, Feiz-Erfan I, Bristol RE, Lekovic GP, Goslar PW, Smith KA, et al. Treatment options for third ventricular colloid cysts: comparison of open microsurgical versus endoscopic resection. *Neurosurgery* 2007 Apr;60(4):613-8.
- (310) Kehler U, Brunori A, Gliemroth J, Nowak G, Delitala A, Chiappetta F, et al. Twenty colloid cysts--comparison of endoscopic and microsurgical management. *Minim Invasive Neurosurg* 2001 Sep;44(3):121-7.

- (311) King WA, Ullman JS, Frazee JG, Post KD, Bergsneider M. Endoscopic resection of colloid cysts: surgical considerations using the rigid endoscope. *Neurosurgery* 1999 May;44(5):1103-9.
- (312) Levine NB, Miller MN, Crone KR. Endoscopic resection of colloid cysts: indications, technique, and results during a 13-year period. *Minim Invasive Neurosurg* 2007 Dec;50(6):313-7.
- (313) Schroeder HW, Gaab MR. Endoscopic resection of colloid cysts. *Neurosurgery* 2002 Dec;51(6):1441-4.
- (314) Charalampaki P, Filippi R, Welschehold S, Conrad J, Perneczky A. Tumors of the lateral and third ventricle: removal under endoscope-assisted keyhole conditions. *Neurosurgery* 2008 Jun;62(6 Suppl 3):1049-58.
- (315) Matula C, Tschabitscher M, Day JD, Reinprecht A, Koos WT. Endoscopically assisted microneurosurgery. *Acta Neurochir (Wien)* 1995;134(3-4):190-5.
- (316) Kalavakonda C, Sekhar LN, Ramachandran P, Hechl P. Endoscope-assisted microsurgery for intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 2002 Nov;51(5):1119-26.
- (317) Kinouchi H, Yanagisawa T, Suzuki A, Ohta T, Hirano Y, Sugawara T, et al. Simultaneous microscopic and endoscopic monitoring during surgery for internal carotid artery aneurysms. *J Neurosurg* 2004 Dec;101(6):989-95.
- (318) Profeta G, de FR, Ambrosio G, Profeta L. Endoscope-assisted microneurosurgery for anterior circulation aneurysms using the angle-type rigid endoscope over a 3-year period. *Childs Nerv Syst* 2004 Nov;20(11-12):811-5.
- (319) Taniguchi M, Takimoto H, Yoshimine T, Shimada N, Miyao Y, Hirata M, et al. Application of a rigid endoscope to the microsurgical management of 54 cerebral aneurysms: results in 48 patients. *J Neurosurg* 1999 Aug;91(2):231-7.
- (320) Wang E, Yong NP, Ng I. Endoscopic assisted microneurosurgery for cerebral aneurysms. *J Clin Neurosci* 2003 Mar;10(2):174-6.

- (321) Gerganov VM, Romansky KV, Bussarsky VA, Noutchev LT, Iliev IN. Endoscope-assisted microsurgery of large vestibular schwannomas. *Minim Invasive Neurosurg* 2005 Feb;48(1):39-43.
- (322) Hori T, Okada Y, Maruyama T, Chernov M, Attia W. Endoscope-controlled removal of intrameatal vestibular schwannomas. *Minim Invasive Neurosurg* 2006 Feb;49(1):25-9.
- (323) King WA, Wackym PA. Endoscope-assisted surgery for acoustic neuromas (vestibular schwannomas): early experience using the rigid Hopkins telescope. *Neurosurgery* 1999 May;44(5):1095-100.
- (324) Tatagiba M, Matthies C, Samii M. Microendoscopy of the internal auditory canal in vestibular schwannoma surgery. *Neurosurgery* 1996 Apr;38(4):737-40.
- (325) Wackym PA, King WA, Poe DS, Meyer GA, Ojemann RG, Barker FG, et al. Adjunctive use of endoscopy during acoustic neuroma surgery. *Laryngoscope* 1999 Aug;109(8):1193-201.
- (326) Badr-El-Dine M, El-Garem HF, Talaat AM, Magnan J. Endoscopically assisted minimally invasive microvascular decompression of hemifacial spasm. *Otol Neurotol* 2002 Mar;23(2):122-8.
- (327) Chen MJ, Zhang WJ, Yang C, Wu YQ, Zhang ZY, Wang Y. Endoscopic neurovascular perspective in microvascular decompression of trigeminal neuralgia. *J Craniomaxillofac Surg* 2008 Dec;36(8):456-61.
- (328) Cheng WY, Chao SC, Shen CC. Endoscopic microvascular decompression of the hemifacial spasm. *Surg Neurol* 2008 Dec;70 Suppl 1:S1-S6.
- (329) Jarrahy R, Berci G, Shahinian HK. Endoscope-assisted microvascular decompression of the trigeminal nerve. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000 Sep;123(3):218-23.
- (330) Rak R, Sekhar LN, Stimac D, Hechl P. Endoscope-assisted microsurgery for microvascular compression syndromes. *Neurosurgery* 2004 Apr;54(4):876-81.

- (331) Teo C, Nakaji P, Mobbs RJ. Endoscope-assisted microvascular decompression for trigeminal neuralgia: technical case report. *Neurosurgery* 2006 Oct;59(4 Suppl 2):ONSE489-ONSE490.
- (332) Jane JA, Jr., Han J, Prevedello DM, Jagannathan J, Dumont AS, Laws ER, Jr. Perspectives on endoscopic transsphenoidal surgery. *Neurosurg Focus* 2005 Dec 15;19(6):E2.
- (333) Al-Mefty O, Kadri PA, Hasan DM, Isolan GR, Pravdenkova S. Anterior clivectomy: surgical technique and clinical applications. *J Neurosurg* 2008 Nov;109(5):783-93.
- (334) Badie B, Nguyen P, Preston JK. Endoscopic-guided direct endonasal approach for pituitary surgery. *Surg Neurol* 2000 Feb;53(2):168-72.
- (335) Cook SW, Smith Z, Kelly DF. Endonasal transsphenoidal removal of tuberculum sellae meningiomas: technical note. *Neurosurgery* 2004 Jul;55(1):239-44.
- (336) Couldwell WT, Weiss MH, Rabb C, Liu JK, Apfelbaum RI, Fukushima T. Variations on the standard transsphenoidal approach to the sellar region, with emphasis on the extended approaches and parasellar approaches: surgical experience in 105 cases. *Neurosurgery* 2004 Sep;55(3):539-47.
- (337) Dusick JR, Esposito F, Mattozo CA, Chaloner C, McArthur DL, Kelly DF. Endonasal transsphenoidal surgery: the patient's perspective-survey results from 259 patients. *Surg Neurol* 2006 Apr;65(4):332-41, discussion.
- (338) Helal MZ. Combined micro-endoscopic trans-sphenoid excisions of pituitary macroadenomas. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1995;252(3):186-9.
- (339) Jho HD, Carrau RL. Endoscopy assisted transsphenoidal surgery for pituitary adenoma. Technical note. *Acta Neurochir (Wien)* 1996;138(12):1416-25.
- (340) Kawamata T, Iseki H, Ishizaki R, Hori T. Minimally invasive endoscope-assisted endonasal trans-sphenoidal microsurgery for pituitary tumors: experience with 215 cases

- comparing with sublabial trans-sphenoidal approach. *Neurol Res* 2002 Apr;24(3):259-65.
- (341) Maroon JC. Skull base surgery: past, present, and future trends. *Neurosurg Focus* 2005 Jul 15;19(1):E1.
- (342) Cappabianca P, Cavallo LM, Colao A, Del Basso De CM, Esposito F, Cirillo S, et al. Endoscopic endonasal transsphenoidal approach: outcome analysis of 100 consecutive procedures. *Minim Invasive Neurosurg* 2002 Dec;45(4):193-200.
- (343) Cappabianca P, Cavallo LM, Colao A, de DE. Surgical complications associated with the endoscopic endonasal transsphenoidal approach for pituitary adenomas. *J Neurosurg* 2002 Aug;97(2):293-8.
- (344) Cappabianca P, de DE. Endoscopy and transsphenoidal surgery. *Neurosurgery* 2004 May;54(5):1043-8.
- (345) Cappabianca P, Cavallo LM, Esposito F, de DE. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery: procedure, endoscopic equipment and instrumentation. *Childs Nerv Syst* 2004 Nov;20(11-12):796-801.
- (346) Cappabianca P, de DE. Back to the Egyptians: neurosurgery via the nose. A five-thousand year history and the recent contribution of the endoscope. *Neurosurg Rev* 2007 Jan;30(1):1-7.
- (347) Cavallo LM, Messina A, Cappabianca P, Esposito F, de DE, Gardner P, et al. Endoscopic endonasal surgery of the midline skull base: anatomical study and clinical considerations. *Neurosurg Focus* 2005 Jul 15;19(1):E2.
- (348) Powell M. Microscope and endoscopic pituitary surgery. *Acta Neurochir (Wien)* 2009 Jul;151(7):723-8.
- (349) Campbell PG, McGettigan B, Luginbuhl A, Yadla S, Rosen M, Evans JJ. Endocrinological and ophthalmological consequences of an initial endonasal endoscopic approach for resection of craniopharyngiomas. *Neurosurg Focus* 2010 Apr;28(4):E8.

- (350) Cavallo LM, de DO, Aydin S, Messina A, Esposito F, Iaconetta G, et al. Extended endoscopic endonasal transsphenoidal approach to the suprasellar area: anatomic considerations--part 1. *Neurosurgery* 2008 Jun;62(6 Suppl 3):1202-12.
- (351) de DE. Endoscopic transsphenoidal surgery: stone-in-the-pond effect. *Neurosurgery* 2006 Sep;59(3):512-20.
- (352) Doglietto F, Lauretto L, Frank G, Pasquini E, Fernandez E, Tschabitscher M, et al. Microscopic and endoscopic extracranial approaches to the cavernous sinus: anatomic study. *Neurosurgery* 2009 May;64(5 Suppl 2):413-21.
- (353) Gandhi CD, Christiano LD, Eloy JA, Prestigiacomo CJ, Post KD. The historical evolution of transsphenoidal surgery: facilitation by technological advances. *Neurosurg Focus* 2009 Sep;27(3):E8.
- (354) Messina A, Bruno MC, Decq P, Coste A, Cavallo LM, de DE, et al. Pure endoscopic endonasal odontoidectomy: anatomical study. *Neurosurg Rev* 2007 Jul;30(3):189-94.
- (355) Schwartz TH, Fraser JF, Brown S, Tabaee A, Kacker A, Anand VK. Endoscopic cranial base surgery: classification of operative approaches. *Neurosurgery* 2008 May;62(5):991-1002.
- (356) Jho HD, Carrau RL, Ko Y, Daly MA. Endoscopic pituitary surgery: an early experience. *Surg Neurol* 1997 Mar;47(3):213-22.
- (357) de DE, Cappabianca P, Cavallo LM. Endoscopic transsphenoidal approach: adaptability of the procedure to different sellar lesions. *Neurosurgery* 2002 Sep;51(3):699-705.
- (358) de DE, Cappabianca P, Cavallo LM, Esposito F, de DO, Messina A. Extended endoscopic transsphenoidal approach for extrasellar craniopharyngiomas. *Neurosurgery* 2007 Nov;61(5 Suppl 2):219-27.
- (359) Kassam A, Snyderman CH, Mintz A, Gardner P, Carrau RL. Expanded endonasal approach: the rostrocaudal axis. Part I. Crista galli to the sella turcica. *Neurosurg Focus* 2005 Jul 15;19(1):E3.

- (360) de NM, Esposito I, Cavallo LM, Burgaya AC, Galino AP, Esposito F, et al. Endoscopic endonasal approach to the ethmoidal planum: anatomic study. *Neurosurg Rev* 2008 Jul;31(3):309-17.
- (361) Dehdashti AR, Ganna A, Witterick I, Gentili F. Expanded endoscopic endonasal approach for anterior cranial base and suprasellar lesions: indications and limitations. *Neurosurgery* 2009 Apr;64(4):677-87.
- (362) Kassam A, Snyderman CH, Mintz A, Gardner P, Carrau RL. Expanded endonasal approach: the rostrocaudal axis. Part II. Posterior clinoids to the foramen magnum. *Neurosurg Focus* 2005 Jul 15;19(1):E4.
- (363) Locatelli D, Rampa F, Acchiardi I, Bignami M, De BF, Castelnuovo P. Endoscopic endonasal approaches for repair of cerebrospinal fluid leaks: nine-year experience. *Neurosurgery* 2006 Apr;58(4 Suppl 2):ONS-56.
- (364) Gardner PA, Kassam AB, Thomas A, Snyderman CH, Carrau RL, Mintz AH, et al. Endoscopic endonasal resection of anterior cranial base meningiomas. *Neurosurgery* 2008 Jul;63(1):36-52.
- (365) Gardner PA, Kassam AB, Snyderman CH, Carrau RL, Mintz AH, Grahovac S, et al. Outcomes following endoscopic, expanded endonasal resection of suprasellar craniopharyngiomas: a case series. *J Neurosurg* 2008 Jul;109(1):6-16.
- (366) Kassam AB, Gardner PA, Snyderman CH, Carrau RL, Mintz AH, Prevedello DM. Expanded endonasal approach, a fully endoscopic transnasal approach for the resection of midline suprasellar craniopharyngiomas: a new classification based on the infundibulum. *J Neurosurg* 2008 Apr;108(4):715-28.
- (367) Frank G, Sciarretta V, Calbucci F, Farneti G, Mazzatenta D, Pasquini E. The endoscopic transnasal transsphenoidal approach for the treatment of cranial base chordomas and chondrosarcomas. *Neurosurgery* 2006 Jul;59(1 Suppl 1):ONS50-ONS57.

- (368) Stippler M, Gardner PA, Snyderman CH, Carrau RL, Prevedello DM, Kassam AB. Endoscopic endonasal approach for clival chordomas. *Neurosurgery* 2009 Feb;64(2):268-77.
- (369) Kassam AB, Snyderman C, Gardner P, Carrau R, Spiro R. The expanded endonasal approach: a fully endoscopic transnasal approach and resection of the odontoid process: technical case report. *Neurosurgery* 2005 Jul;57(1 Suppl):E213.
- (370) Nayak JV, Gardner PA, Vescan AD, Carrau RL, Kassam AB, Snyderman CH. Experience with the expanded endonasal approach for resection of the odontoid process in rheumatoid disease. *Am J Rhinol* 2007 Sep;21(5):601-6.
- (371) Kassam AB, Mintz AH, Gardner PA, Horowitz MB, Carrau RL, Snyderman CH. The expanded endonasal approach for an endoscopic transnasal clipping and aneurysmorrhaphy of a large vertebral artery aneurysm: technical case report. *Neurosurgery* 2006 Jul;59(1 Suppl 1):ONSE162-ONSE165.
- (372) Kassam AB, Gardner PA, Mintz A, Snyderman CH, Carrau RL, Horowitz M. Endoscopic endonasal clipping of an unsecured superior hypophyseal artery aneurysm. Technical note. *J Neurosurg* 2007 Nov;107(5):1047-52.
- (373) Kassam AB, Gardner P, Snyderman C, Mintz A, Carrau R. Expanded endonasal approach: fully endoscopic, completely transnasal approach to the middle third of the clivus, petrous bone, middle cranial fossa, and infratemporal fossa. *Neurosurg Focus* 2005 Jul 15;19(1):E6.
- (374) Hamada H, Hayashi N, Kurimoto M, Umemura K, Nagai S, Kurosaki K, et al. Neuroendoscopic removal of intraventricular hemorrhage combined with hydrocephalus. *Minim Invasive Neurosurg* 2008 Dec;51(6):345-9.
- (375) Longatti PL, Martinuzzi A, Fiorindi A, Maistrello L, Carteri A. Neuroendoscopic management of intraventricular hemorrhage. *Stroke* 2004 Feb;35(2):e35-e38.

- (376) Yadav YR, Mukerji G, Shenoy R, Basoor A, Jain G, Nelson A. Endoscopic management of hypertensive intraventricular haemorrhage with obstructive hydrocephalus. *BMC Neurol* 2007;7:1.
- (377) Zhang Z, Li X, Liu Y, Shao Y, Xu S, Yang Y. Application of neuroendoscopy in the treatment of intraventricular hemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2007;24(1):91-6.
- (378) Bakshi A, Bakshi A, Banerji AK. Neuroendoscope-assisted evacuation of large intracerebral hematomas: introduction of a new, minimally invasive technique. Preliminary report. *Neurosurg Focus* 2004 Jun 15;16(6):e9.
- (379) Nishihara T, Morita A, Teraoka A, Kirino T. Endoscopy-guided removal of spontaneous intracerebral hemorrhage: comparison with computer tomography-guided stereotactic evacuation. *Childs Nerv Syst* 2007 Jun;23(6):677-83.
- (380) Gajdhar M, Yadav YR. A case of thalamic abscess treated by endoscopic surgery. *Neurol India* 2005 Sep;53(3):345-6.
- (381) Hellwig D, Bauer BL, Dauch WA. Endoscopic stereotactic treatment of brain abscesses. *Acta Neurochir Suppl* 1994;61:102-5.
- (382) Yadav YR, Sinha M, Parihar V. Endoscopic management of brain abscesses. *Neurol India* 2008 Jan;56(1):13-6.
- (383) Kassam AB, Engh JA, Mintz AH, Prevedello DM. Completely endoscopic resection of intraparenchymal brain tumors. *J Neurosurg* 2009 Jan;110(1):116-23.
- (384) Otsuki T, Jokura H, Yoshimoto T. Stereotactic guiding tube for open-system endoscopy: a new approach for the stereotactic endoscopic resection of intra-axial brain tumors. *Neurosurgery* 1990 Aug;27(2):326-30.
- (385) Hellwig D, Kuhn TJ, Bauer BL, List-Hellwig E. Endoscopic treatment of septated chronic subdural hematoma. *Surg Neurol* 1996 Mar;45(3):272-7.

- (386) Mobbs R, Khong P. Endoscopic-assisted evacuation of subdural collections. *J Clin Neurosci* 2009 May;16(5):701-4.
- (387) Chen JC, Levy ML, Corber Z, Assifi MM. Concurrent three dimensional neuroendoscopy: initial descriptions of application to clinical practice. *Neurosurg Focus* 1999 Apr 15;6(4):e12.
- (388) Kothari RU, Brott T, Broderick JP, Barsan WG, Sauerbeck LR, Zuccarello M, et al. The ABCs of measuring intracerebral hemorrhage volumes. *Stroke* 1996 Aug;27(8):1304-5.
- (389) Arakawa H, Marks MP, Do HM, Bouley DM, Strobel N, Moore T, et al. Experimental study of intracranial hematoma detection with flat panel detector C-arm CT. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008 Apr;29(4):766-72.
- (390) Wagner KR, Beiler S, Beiler C, Kirkman J, Casey K, Robinson T, et al. Delayed profound local brain hypothermia markedly reduces interleukin-1beta gene expression and vasogenic edema development in a porcine model of intracerebral hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl* 2006;96:177-82.
- (391) Zhu H, Li F, Zou M, Xue X, Yuan J, Feng H, et al. Experimental high-altitude intracerebral hemorrhage in minipigs: histology, behavior, and intracranial pressure in a double-injection model. *Acta Neurochir (Wien)* 2013 Apr;155(4):655-61.
- (392) Kirkman MA, Allan SM, Parry-Jones AR. Experimental intracerebral hemorrhage: avoiding pitfalls in translational research. *J Cereb Blood Flow Metab* 2011 Nov;31(11):2135-51.
- (393) Leonardo CC, Robbins S, Dore S. Translating basic science research to clinical application: models and strategies for intracerebral hemorrhage. *Front Neurol* 2012;3:85.
- (394) Yang GY, Betz AL, Chenevert TL, Brunberg JA, Hoff JT. Experimental intracerebral hemorrhage: relationship between brain edema, blood flow, and blood-brain barrier permeability in rats. *J Neurosurg* 1994 Jul;81(1):93-102.

- (395) Deinsberger W, Hartmann M, Vogel J, Jansen O, Kuschinsky W, Sartor K, et al. Local fibrinolysis and aspiration of intracerebral hematomas in rats. An experimental study using MR monitoring. *Neurol Res* 1998 Jun;20(4):349-52.
- (396) Ziai WC. Hematology and inflammatory signaling of intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2013 Jun;44(6 Suppl 1):S74-S78.
- (397) Loftspring MC, McDole J, Lu A, Clark JF, Johnson AJ. Intracerebral hemorrhage leads to infiltration of several leukocyte populations with concomitant pathophysiological changes. *J Cereb Blood Flow Metab* 2009 Jan;29(1):137-43.
- (398) Sang YH, Liang YX, Liu LG, Ellis-Behnke RG, Wu WT, So KF, et al. A rat model of intracerebral hemorrhage permitting hematoma aspiration plus intralesional injection. *Exp Anim* 2013;62(1):63-9.
- (399) Thiex R, Kuker W, Jungbluth P, Kayser C, Muller HD, Rohde I, et al. Minor inflammation after surgical evacuation compared with fibrinolytic therapy of experimental intracerebral hemorrhages. *Neurol Res* 2005 Jul;27(5):493-8.
- (400) Wang J, Dore S. Inflammation after intracerebral hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007 May;27(5):894-908.
- (401) Chen CC, Chung HC, Liu CL, Lee HC, Cho DY. A newly developed endoscopic sheath for the removal of large putaminal hematomas. *J Clin Neurosci* 2009 Oct;16(10):1338-41.
- (402) Nishihara T, Nagata K, Tanaka S, Suzuki Y, Izumi M, Mochizuki Y, et al. Newly developed endoscopic instruments for the removal of intracerebral hematoma. *Neurocrit Care* 2005;2(1):67-74.
- (403) Yamamoto T, Nakao Y, Mori K, Maeda M. Endoscopic hematoma evacuation for hypertensive cerebellar hemorrhage. *Minim Invasive Neurosurg* 2006 Jun;49(3):173-8.

- (404) Nakano T, Ohkuma H, Ebina K, Suzuki S. Neuroendoscopic surgery for intracerebral haemorrhage--comparison with traditional therapies. *Minim Invasive Neurosurg* 2003 Oct;46(5):278-83.
- (405) Waran V, Vairavan N, Sia SF, Abdullah B. A new expandable cannula system for endoscopic evacuation of intraparenchymal hemorrhages. *J Neurosurg* 2009 Dec;111(6):1127-30.
- (406) Oi S, Abdullah SH. New transparent peel-away sheath with neuroendoscopic orientation markers. Technical note. *J Neurosurg* 2007 Dec;107(6):1244-7.
- (407) Hayashi N, Hamada H, Umemura K, Kurosaki K, Kurimoto M, Endo S. Transparent endoscopic sheath and rigid-rod endoscope used in endoscopic third ventriculostomy for hydrocephalus in the presence of deformed ventricular anatomy. *J Neurosurg* 2006 May;104(5 Suppl):321-5.