proLékaře.cz | 31.10.2026

doi: 10.48095/cccsnn2024107

Experimentální model intrakraniálních aneuryzmat

Experimental model of intracranial aneurysms

Souhrn

Ruptura intrakraniálního aneuryzmatu představuje pro pacienta život ohrožující stav s dodnes vysokou mortalitou a morbiditou. Patogeneze vývoje a případné ruptury aneuryzmatu jsou pořád zahaleny rouškou tajemství, což pro vědce představuje velký prostor pro možnosti bádaní. Přes určité limitace mají experimentální modely intrakraniálních aneuryzmat své nenahraditelné místo. Přehledový článek shrnuje dosavadní publikované výsledky experimentálních modelů zaměřených na modely hlodavců, jejich výhody a také limitace. Zároveň čtenáře seznamuje s výsledky naší pilotní studie experimentálního modelu u laboratorní myši.

Abstract

Rupture of an intracranial aneurysm represents a life-threatening condition with a still high mortality and morbidity. The pathogenesis of aneurysm development and eventual aneurysm rupture are still shrouded in mystery, representing a great field of research opportunities for scientists. Despite certain limitations, experimental models of intracranial aneurysms have their invaluable place. The review article summarizes the published results of current experimental rodent-focused models, their advantages, as well as limitations. At the same time, it introduces the reader to the results of our pilot study of an experimental laboratory mice model.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.
The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

M. Hundža Stratilová[1,2], K. Kárová[3], L. Machová Urdzíková[3], P. Jendelová[3], M. Koblížek[2], M. Sameš[1], J. Zámečník[2], A. Hejčl[1,3,4]

[1] Neurochirurgická klinika Fakulty zdravotnických studií univerzity J.E. Purkyně v Ústí nad Labem a Krajské zdravotní, a.s. – Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem, o.z.
[2] Ústav patologie a molekulární medicíny 2. LF UK a FN Motol, Praha
[3] Ústav experimentální medicíny Akademie věd České republiky
[4] Mezinárodní centrum klinického výzkumu, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

✉ doc. MUDr. Aleš Hejčl, Ph.D.
Neurochirurgická klinika
Fakulty zdravotnických studií univerzity
J. E. Purkyně a Krajské zdravotní, a.s. – Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem, o.z.
Sociální péče 3316
400 11 Ústí nad Labem
e-mail: ales.hejcl@gmail.com

Přijato k recenzi: 29. 10. 2023
Přijato do tisku: 9. 1. 2024

Klíčová slova

intrakraniální aneryzma – experimentální model – myší model – subarachnoideální krvácení – chronický zánět

Key words

intracranial aneurysm – experimental model – rodent model – subarachnoid hemorrhage – chronic inflammation

proLékaře.cz | 31.10.2026

Úvod

Ruptura intrakraniálního aneuryzmatu (IA) představuje nejčastější příčinu spontánního subarachnoidálního krvácení (SAH), dodnes s vysokou mortalitou a morbiditou [1,2]. Incidence SAH je přibližně 10–11/100 000 obyvatel v západních zemích, v japonské populaci je to dvojnásobek [3]. Zároveň jsou u populací se zvýšeným výskytem aneuryzmat popsány určité společné jednonukleotidové polymorfizmy (single nucleotide polymorphisms; SNPs) [4]. V posledních 20 letech došlo k nárůstu záchytu neprasklých IA [5]. Vzhledem k tomu, že odhad rizika ruptury u těchto aneuryzmat není dobře kvantifikovatelný, může být často náročné v debatě s pacienty vysvětlit indikaci preventivního ošetření či naopak jeho sledování. Existuje několik skórovacích systémů, které toto riziko odhadují, ale jsou převážně zaměřeny na demografické a deskriptivní faktory než na patogenezi IA [6,7]. Okolnosti vzniku, progrese a ruptury aneuryzmatu totiž zdaleka nejsou objasněny [8]. Ukazuje se, že důležitou roli v evoluci IA hrají aberantní hemodynamika a chronický zánět; avšak přesné mechanizmy buď nejsou doposud známy, nebo není možná jejich klinická aplikace [9,10]. Jednou z možností, jak lépe pochopit patogenezi IA, je využití experimentálního modelu, případně matematického modelování hemodynamiky [11]. Výhodou experimentálního modelu je možnost genetické manipulace, a to hlavně u myší [12]. Přirozený výskyt aneuryzmat u zvířat je velmi vzácný, proto se vyvíjejí techniky arteficiální indukce IA [13]. Cílem tohoto přehledového článku je seznámit odbornou veřejnost se základními technikami indukce aneuryzmatu u myší, konkrétním využitím modelů ve výzkumu patogeneze IA a popsat naše pilotní zkušenosti s vybraným modelem IA u myši.

Experimentální model IA u laboratorních myší

Myší model IA vychází z původního potkaního modelu. První model IA u potkanů představili v roce 1978 Hashimoto et al., kteří vycházeli z hypotézy indukce aneuryzmatu působením hemodynamického stresu na fragilní arteriální stěnu [14]. V této studii byl hemodynamický stres čili chronická arteriální hypertenze, indukován podvázáním jedné z a. carotis communis a podvázáním zadních větví pravé renální arterie. Dále byla zvířatům podávána dieta s obsahem deoxykortikosteronu a vysokým obsahem soli. K oslabení cévní stěny byl do diety přidán beta-aminopropionitril, který inhibuje zesíťování kolagenu a elastinu.

Morimoto et al. představili první myší model v roce 2002 [15]. Použili k tomu kmen myší C57BL/6, stáří 7–9 týdnů. U myší byla provedena ligace levé a. carotis communis a zadní větve pravé a. renalis. O týden později byla myším podvázaná zadní větev levé a. renalis a do pitné vody se jim přidával 1% roztok NaCl. Narušení cévní stěny elastázou ani beta-aminopropionitrilem v dané studii neproběhlo. Pokus byl ukončen po 4 měsících, kdy aneuryzma vykazovala třetina myší. Elastázou indukovaný model IA u hypertenzních myší jako první popsali Nuki et al. v roce 2009 [16]. V daném modelu byla arteriální hypertenze u myší starých 8–10 týdnů, kmene C57BL/6, navozena kontinuálním podáváním angiotenzinu II a degradace cévní stěny byla indukována pomocí jedné injekce elastázy do pravé bazální cisterny použitím stereotaktických metod. Ligace a. carotis communis ani aa. renales v dané studii nebyla provedena. Autoři popisují 77% incidenci aneuryzmat po 2 týdnech od operace.

Makino et al. popsali další model, kdy k navození arteriální hypertenze u 8–10 týdnů starých myší kmene C57BL/6J nejdříve provedl nefrektomii a o týden později začali krmit myši peletami deoxykortikosteronacetátu a do vody přidali roztok 1% NaCl. Téhož dne byla myším zároveň aplikována injekce elastázy do pravé bazální cisterny. Incidence prasklých aneuryzmat byla 50 %, incidence těch neprasklých 12,5 %. Pokud byly u myší pozorovány určité příznaky, jako významné snížení hmotnosti (> 2 g) nebo kroužení do jedné strany při klidovém normálním postavení, tak byla myš usmrcena. U asymptomatických myší byl pokus ukončen 28 dní po indukci aneuryzmatu [17].

Spíše pro zajímavost než pro experimentální využití je popsán model, kdy jsou myši kmenů CF1 a A/J infikované konkrétním kmenem původce malárie, a to Plasmodium berghei yoelii. Daný model využívá zvýšené sekvestrace infikovaných erytrocytů, které blokují kapiláry v mozku, což vede k rozvoji aneuryzmat [18]. Obr. 1 shrnuje možnosti indukce IA u myší.

Definice IA u experimentálních modelů

Definice IA u experimentálních modelů není jednotná [12]. Téměř každá publikace a model obsahuje vlastní definici. Určité práce popisují aneuryzma jako lokální výduť cévní stěny [16,17,19–22]. Někteří autoři ve své publikaci definovali aneuryzma jako oblast cévy s průměrem větším než 150 % průměru tepny, ze které aneuryzma vychází [23], případně jako výduť cévy větší než 150 % průměru a. basilaris [16]. Další publikace aneuryzma definovala jak výdutí cévní stěny, tak i fragmentací nebo vymizením lamina elastica interna (IEL) [24–28].

Podobnost se vzorky lidských aneuryzmat

Sakulární IA mají u lidí typickou lokalizaci v oblasti větvení cév. Shodnou lokalizaci mají indukovaná aneuryzmata u experimentálních modelů laboratorních myší [12].

Histologické vzorky lidských aneuryzmat vykazují degradaci nebo fragmentaci IEL, a to jak u prasklých, tak neprasklých aneuryzmat [29]. Stavba stěny IA u myšího modelu je určitými charakteristikami podobná jako stěna aneuryzmatu u lidí. Jedním ze společných rysů je hypocelularita hladkých svalových buněk, nebo naopak přítomnost zánětlivých buněk ve stěně aneuryzmatu. Nicméně drobné rozdíly ve stavbě stěny cévy, resp. IA, jsou např. absence lamina elastica externa v cévní stěně myši [12].

Zkoumaná patogeneze IA na modelech hlodavců

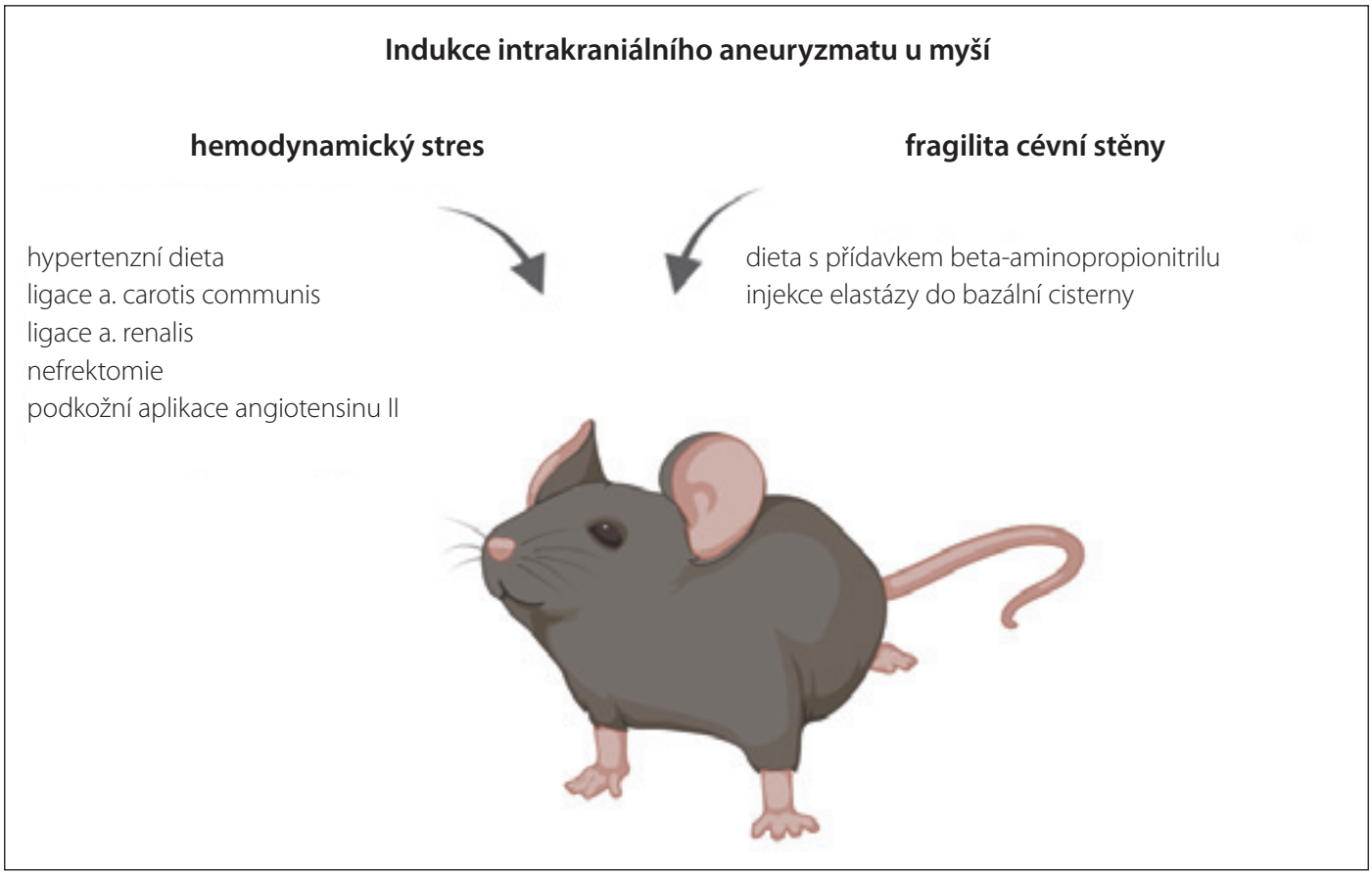
Kritická role makrofágů při vzniku IA

Incidence IA byla signifikantně nižší u myší, které postrádaly makrofágy (1 z 10 vs. 6 z 10; $p < 0,05$) [21]. Zároveň bylo zjištěno, že incidence aneuryzmat u myší postrádajících monocytární chemotaktický protein-1 (CCL-2), důležitý pro přichycení makrofágů, byla signifikantně nižší ve srovnání s jejich wild-type protějšky [26].

Matrix metaloproteinázy a inhibitory matrixových metaloproteináz

Integrita cévní stěny je závislá na rovnováze mezi syntézou a degradací extracelulární matrix. Matrixové metaloproteinázy (MMPs) jsou odpovědné za remodelaci cévní stěny, přičemž kontrolu nad jejich aktivitou mají inhibitory matrixových metaloproteináz (TIMPs). Ve vzorcích lidských aneuryzmat dominuje exprese MMP-2 a MMP-9, čímž dochází k dysbalanci z hlediska extracelulární matrix [30,31]. Aoki et al. publikovali studii, ve které byla nalezena asociace mezi progresí aneuryzmat a makrofágy produkovaných MMP-2 a MMP-9 u potkaního modelu [32]. Aoki et al. se ve své další studii zaměřili naopak právě na protektivní roli

proLékaře.cz | 31.10.2026



Obr. 1. Možností indukce intrakraniálního aneuryzmatu u myši. Ve většině modelů se používá kombinace hemodynamického stresu a fragilita cévní stěny.
Obrázek vytvořen v BioRender.com (Toronto, Ontario, Kanada).

Fig. 1. Options of inducing intracranial aneurysm in mice. Predominantly, a combination of hemodynamic stress and vascular wall fragility is used.
Image was created at BioRender.com (Toronto, Ontario, Canada).

TIMPs [24]. TIMPs byly zvýšené v časných stádiích IA (0–1 měsíce), v pozdějších stádiích IA (1–3 měsíce) naopak dramaticky vzrostla exprese MMP-2 a MMP-9.

Prostaglandin E2 receptory

Prostaglandin E2 (PGE2) je lipidový mediátor uplatňující se v zánětu. Syntetizuje se prostřednictvím cyklooxygenázy-2 (COX-2) a PGE-syntázy 1 (PGES-1). PGE-2 receptor deficientní myši měly nižší výskyt IA asociován s nižší infiltrací makrofágů [33].

Tumor necrosis factor-alfa a nukleární faktor-kappaB

Tumor necrosis factor (TNF)-alfa je cytokin sehrávající klíčovou roli v zánětu. U IA ovlivňuje zánětlivou odpověď makrofágů, hladkých svalových buněk a endotelu mimo jiné prostřednictvím nukleární faktor-kappaB (NF-kappaB). Starke et al. publikovali studii, ve které TNF-alfa knokautované myši a myši, jež byly krmené inhibitorem TNF-alfa, měly proti jejich wild-type protějškům sníženou incidenci formace a ruptury IA [23]. Aoki et al. publikovali studii, ve které prokázali klíčovou roli transkripčního faktoru NF-kappa B, který je důležitým regulátorem exprese genů při zánětlivé odpovědi [25]. Ve své práci prokázali hlavně úlohu NF-kappa B v infiltraci makrofágů do stěny aneuryzmatu a jejich aktivaci.

Interleukin-1beta

Interleukin (IL)-1beta je prozánětlivý cytokin produkovaný aktivovanými makrofágy v jejich odpověď na zánět nebo poškození. Myši, které postrádaly IL-1beta, měly aneuryzmata, ale vykazovaly signifikantně nižší výskyt jejich pokročilých forem [34].

NADPH oxidáza

V zánětlivých procesech obecně dochází ke zvýšené tvorbě volných kyslíkových radikálů. Komplex NADPH oxidáza je jedním z enzymů odpovědných za tvorbu těchto radikálů. Jednou z podjednotek komplexu NADPH oxidázy je p47phox, která je exprimována dominantně v neutrofilech a makrofázích. Formace aneuryzmat byla nižší s knokautovanou podjednotkou p47phox. Zároveň byl ve stěně aneuryzmatu nižší podíl zánětlivých změn ve stěně IA [27].

Inducibilní nitrid oxid syntáza, endoteliální nitrid oxid syntáza a neuronální nitrid oxid syntáza

Inducibilní nitrid oxid syntáza (iNOS) je enzym, který je exprimován dominantně makrofágy a hladkými svalovými buňkami při zánětlivé odpovědi a cévním poškození. Sehrává důležitou roli v chronické zánětlivé reakci a degradaci poškozené pojivové tkáně. U knokautovaných myší pro iNOS byl výskyt pokročilých forem aneuryzmat nižší ve srovnání s jejich wild-type protějšky [35]. Endoteliální nitrid oxid syntáza (eNOS, NOS-3) je enzymem podílejícím se na regulaci vaskulárního tonu. Myši postrádající

proLékaře.cz | 31.10.2026

Tab. 1. Přehled zkoumaných mechanizmů patogeneze zánětu ve stěně IA u experimentálnich modelů.

Autoři	Název práce	Zkoumaná patogeneze IA	Použitý model
Kanematsu et al. [21]	Critical role of macrophages in the formation of intracranial aneurysm	význam makrofágů při vzniku IA	elastázou indukované IA u hypertenzních myší
Aoki et al. [26]	Impact of monocyte chemoattractant protein-1 deficiency on cerebral aneurysm formation	význam makrofágů při vzniku IA	potkaní model – Nagata et al. (1980) [38] myší model – Morimoto et al. (2002) [15]
Aoki et al. [32]	Macrophage-derived matrix metalloproteinase-2 and -9 promote the progression of cerebral aneurysms in rats	makrofágy derivované MMP-2 a -9 a jejich role v progresi IA	potkaní model – ligace levé karotidy a zadních větví renálních artérií, hypertenzní dieta, perorální podání lysyl oxidázy
Aoki et al. [24]	Role of TIMP-1 and TIMP-2 in the progression of cerebral aneurysms	protektivní role TIMP-1 a TIMP-2 v progresi IA	potkaní (viz výše popsaný model) a myší model s knockoutem v TIMS-1 a -2. IA navozeny pomocí ligace levé karotidy a zadních větví renálních artérií, myši byly krmeny stejnou dietou jako potkani
Starke et al. [23]	Critical role of TNF-alpha in cerebral aneurysm formation and progression to rupture	úloha TNF-alfa v progresi a ruptuře IA	nefrektomie, dieta s podáváním kortikosteron acetátu, elastáza do bazálních cisteren
Aoki et al. [25]	NF-κB Is a key mediator of cerebral aneurysm formation	klíčová role NF-κB při vzniku IA	potkaní model – Hashimoto et al. (1978) [14] myší model – Morimoto et al. (2002) [15]
Aoki et al. [33]	PGE2-EP2 signalling in endothelium is activated by haemodynamic stress and induces cerebral aneurysm through an amplifying loop via NF-κB	snížení výskytu IA u myší s inhibicí cyklooxygenázy-2 nebo EP2	potkaní model – Hashimoto et al. (1978) [14] myší model – Morimoto et al. (2002) [15]
Aoki et al. [27]	Reactive oxygen species modulate growth of cerebral aneurysms: a study using the free radical scavenger edaravone and p47phox(-/-) mice	snížená formace IA u myší postrádajících podjednotku NADPH oxidázy	potkaní model – Hashimoto et al. (1978) [14] myší model – Morimoto et al. (2002) [15]
Moriwaki et al. [34]	Impaired progression of cerebral aneurysms in interleukin-1beta-deficient mice	snížení výskytu pokročilých forem IA u myších postradajících IL-1beta	myší model – Morimoto et al. (2002) [15]
Sadamasa et al. [35]	Disruption of gene for inducible nitric oxide synthase reduces progression of cerebral aneurysms.	snížení výskytu pokročilých forem IA u myších postrádajících iNOS	myší model – Morimoto et al. (2002) [15]
Abruzzo et al. [19]	Cerebral aneurysm formation in nitric oxide synthase-3 knockout mice	zvýšená produkce IA u myší postrádajících eNOS (NOS-3)	myší model – ligace levostranné karotidy
Aoki et al. [36]	Complementary inhibition of cerebral aneurysm formation by eNOS and nNOS	zvýšená tvorba IA u myší postrádajících eNOS a nNOS, kompenzační mechanizmus nNOS u eNOS deficientních myší	potkaní model – Hashimoto et al. (1978) [14] myší model – Morimoto el al. (2002) [15]
Tada et al. [37]	Estrogen protects against intracranial aneurysm rupture in ovariectomized mice	protektivní role estrogenu-beta před rupturou IA	arteriální hypertenze (deoxykortikosteron-acetát v dietě) + injekce elastázy do pravé bazální cisterny

eNOS – endoteliální nitrid oxid syntáza; IA – intrakraniální aneuryzma; IL – interleukin; iNOS – inducibilní nitrid oxid syntáza; MMP – matrixové metaloproteinázy; NF – nukleární faktor; nNOS – neuronální nitrid oxid syntáza; TIMP – inhibitory matrixových metaloproteináz; TNF – tumor necrosis factor

tento enzym měly signifikantně vyšší výskyt IA [19]. Další studie autorů Aoki et al. se zaměřovala jak na eNOS, tak neuronální NOS (nNOS), a to se zjištěním, že myši postrádající eNOS mají stejnou incidenci formace IA jako jejich wild-type protějšky. Zároveň zjistili, že knokautované myši pro eNOS mají kompenzačně vyšší expresi nNOS ve srovnání s wild-type jedinci. Myši, které měly vyřazen gen jak v eNOS, tak v nNOS, vykazovaly zvýšenou incidenci formování IA provázenou infiltrací makrofágů [36].

Protektivní role estrogenu

Určité studie ukazují vyšší výskyt prasklých IA u postmenopauzálních žen. Ve stěně lidských vzorků IA byla nalezena silná exprese estrogenových receptorů (ER), a to jak ER-alpha, tak ER-beta. Ve studii autorů Tada et al.

proLékaře.cz | 31.10.2026



Obr. 2. Navození intrakraniálního aneuryzmatu u myši (model podle [20]) – (A) podvazání levé a.carotis communis u myši; (B) návrt a aplikace elastázy.

Fig. 2. Induction of intracranial aneurysm in mice (model by [20]) – (A) ligation of the left common carotid artery in mice; (B) burr hole and application of elastase.

byl na myších samičkách s bilaterální ovarektomií (tj. u postmenopauzálních myší) pozorován protektivní účinek estrogenu-beta ve smyslu signifikantního snížení ruptury IA [37].

Zkoumané mechanizmy patogeneze IA u hlodavců jsou zpracovány v tab.1.

Potencionální terapeutické cíle vedoucí ke snížení výskytu IA

Pacienta s neprasklým aneuryzmatem můžeme v současné době dispenzarizovat nebo mu nabídnout aktivní ošetření, ať již chirurgicky, či endovaskulárně. Korekce krevního tlaku je dnes již součástí prevence, stejně jako zanechání kouření. V budoucnu by mohla přicházet v úvahu možnost terapeutického ovlivnění redukcí zánětu, který je dominantním rysem progrese a event. ruptury IA [9], např. aspirinem, u kterého již studie prokázaly snížení výskytu ruptury IA [39], případně inhibicí MMP doxycyklinem [16] nebo inhibicí TNF-alfa [23]. U postmenopauzálních žen by přicházelo do úvahy podávání estrogenů [37]. V současné době ani jedna z uvedených možností není v běžné klinické praxi rozšířená.

Naše pilotní zkušenosti s modifikovaným modelem (Hosaka et al., 2014)

V naší pilotní studii jsme u 20 pokusných myší použili experimentální model autorů Hosaka et al. K navození chronické arteriální hypertenze byla provedena ligace levé a. carotis communis a pravé a. renalis. Myši byly krmené hypertenzní dietou, která obsahovala 8% NaCl a 0,12% beta-aminoproprionitril. Týden po první operaci byla myším aplikována pomocí stereotaktických metod injekce elastázy do bazální cisterny a do podkoží aplikována mikropumpa s angiotenzinem II. Pokus byl ukončen 3 týdny po injekci elastázy nebo v případě suspekce na rupturu na základě neurologických příznaků myší, jakými byly lateralizace myši nebo významný úbytek na váze, tj. více než 10 %. Prasklé aneuryzma jsme pozorovali u 2 z 20 pokusných myší. Autoři popisují 100% incidenci aneuryzmat u myší a rupturu dle dávky elastázy v rozmezí 20–50 %. Na základě našich prvotních zkušeností je dle našeho názoru efektivita tohoto modelu nižší, než autoři deklarují. Jedním z důvodů může být účinnost elastázy, která se může u jednotlivých výrobců lišit. Autory dané studie jsme kontaktovali a máme v plánu postupy dále optimalizovat.

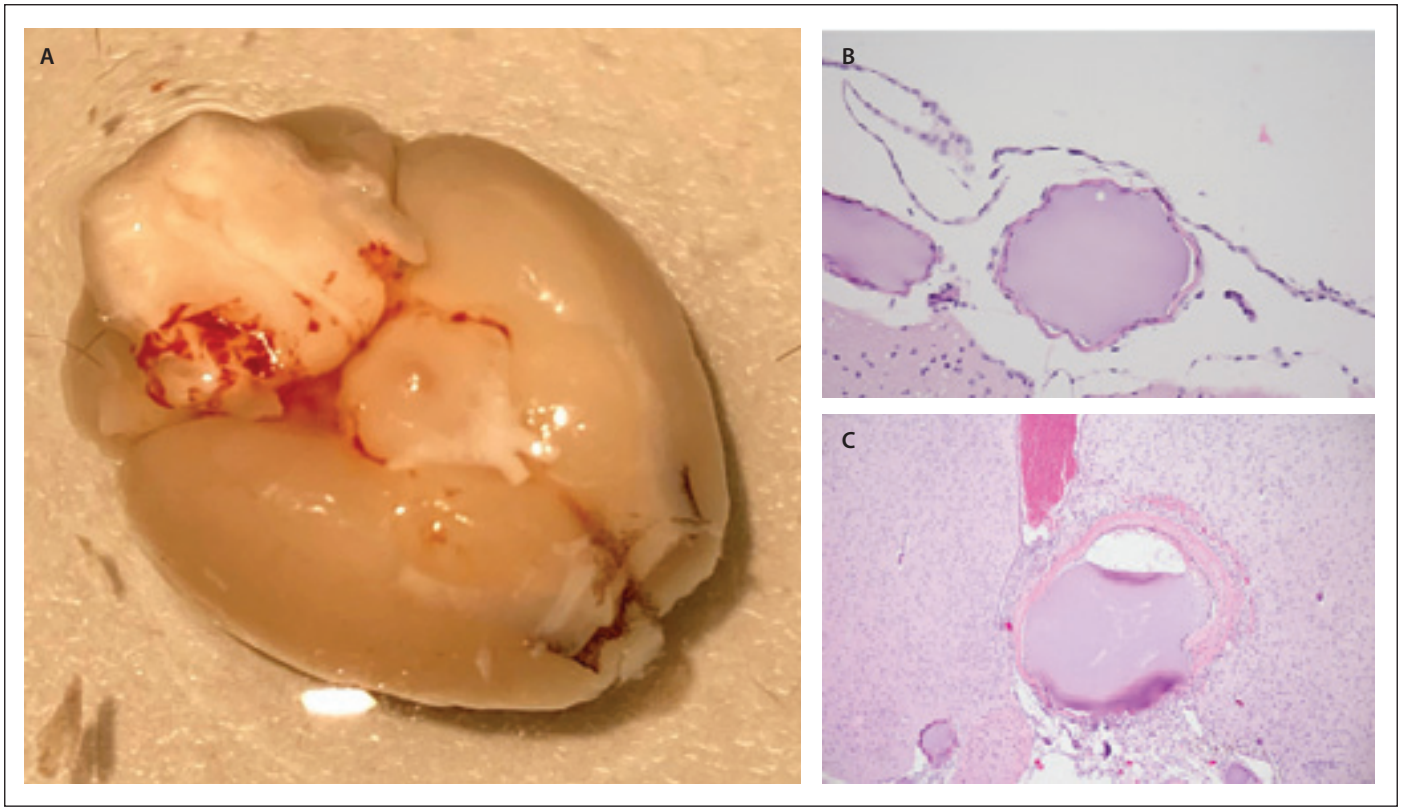
Shrnutí naší pilotní studie je na obr. 2 a 3.

Diskuze a závěr

Patogeneze aneuryzmat je komplexní děj, ve kterém důležitou roli sehrávají aberantní hemodynamika a zánět, vč. hereditárních a hlavně získaných faktorů [9].

Experimentální modely jsou nápomocné z hlediska objasnění aspektů patologických změn ve stěně aneuryzmatu. V klinických datech jsme limitováni např. v oblasti studia časové posloupnosti zánětlivých změn ve vztahu k ruptuře či vlivu klíčových působků ovlivňující stabilitu stěny výdutí. Dosud byly publikovány články, které se zabývají rolí makrofágů u vzniku IA [21], dysbalancí mezi

proLékaře.cz | 31.10.2026



Obr. 3. Výsledky – (A) subarachnoidální krvácení u myši; (B) céva myši bez známek aneuryzmatu; (C) céva myši s prasklým aneuryzmatem.
Fig. 3. Results – (A) subarachnoid hemorrhage in mice; (B) mice vessel with no evidence of aneurysm; (C) ruptured intracranial aneurysm in mice.

matrixovými metaloproteinázami a jejich inhibitory [24,32], konkrétními cytokiny nebo transkripčními faktory [25,33,34]. V tuto chvíli ale žádné konkrétní výsledky využitelné v klinické praxi nejsou publikovány.

Zároveň však existují limitace zvířecího modelu IA. Aneuryzmata jsou v modelu uměle indukována, a nejde tedy o počátek jejich přirozeného vývoje. IA se v průběhu života člověka formují řádově několik měsíců až desítek let [40], u modelů je tento proces několikanásobně rychlejší [12]. Další limitace mohou spočívat v odlišnostech v patofyziologii člověka a modelovém zvířeti jak z hlediska aberantní hemodynamiky, tj. anatomie cév Willisova okruhu, tak zánětlivých změn. Experimentální zvířecí modely jsou také časově i technicky náročné na provedení. Model zároveň není jednotný, různé výzkumy přinášejí mírnou technickou modifikaci indukování aneuryzmatu, a tím pádem je o to těžší a náročnější jeho interpretace. Samotná definice aneuryzmatu se v různých publikacích odlišuje. Další velkou nevýhodou modelů je jejich cena. V případě geneticky upravovaných, tj. knokautovaných myší se dostáváme dle konkrétní mutace na cenu několika desítek tisíc korun za kus.

I přes veškeré limitace, které zvířecí model má, vidíme jejich nepostradatelnou roli ve výzkumu IA hned v několika směrech. Jedním ze směrů je výzkum molekulárních mechanizmů a případné zacílení diagnostiky a terapie. Do budoucna vidíme možné využití experimentálního modelu k posouzení výsledků našeho klinického výzkumu zabývajícího se polarizací makrofágů ve stěně prasklých a neprasklých aneuryzmat v lidských vzorcích [41]. Jednou z největších limitací výše uvedené studie je objasnění časového okna, tj. které změny nastávají před rupturou, a naopak které jsou následkem ruptury IA, což považujeme za jednu z nejzávažnějších limitací při výzkumu lidských aneuryzmat.

Výsledky experimentálního modelu by mohly být v budoucnosti nápomocné při objasnění patogeneze IA, která dodnes není zcela prozkoumaná, dále z hlediska indikace dispenzarizace vs. aktivního řešení neprasklých IA, případně nasazení protektivní medikace.

Etické aspekty

Veškeré experimenty byly prováděny v souladu se Směrnicí Rady Evropy ze dne 22. září 2010 (2010/63/EU). Projekt pokusů pod číslem 77/2020 byl schválen Etickou komisí Ústavu experimentální medicíny a následně komisí Akademie věd České republiky.

Finanční podpora

Projekt byl podpořen grantem Agentury pro zdravotnický výzkum (NU22-08-00124) a Vnitřní grantovou agenturou Krajské zdravotní, a.s. (IGA-KZ-2019-1-11) a (IG9-217111043).

Konflikt zájmů

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem práce nemají žádný konflikt zájmů.

Literatura

1. Macdonald RL, Schweizer TA. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. Lancet 2017; 389(10069): 655–666. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30668-7.
2. Nieuwkamp DJ, Setz LE, Algra A et al. Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. Lancet Neurol 2009; 8(7): 635–642. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70126-7.
3. Ingall T, Asplund K, Mähönen M et al. A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. Stroke 2000; 31(5): 1054–1061. doi: 10.1161/01.str.31.5.1054.
4. Bilguvar K, Yasuno K, Niemelä M et al. Susceptibility loci for intracranial aneurysm in European and Japanese populations. Nat Genet 2008; 40(12): 1472–1477. doi: 10.1038/ng.240.
5. Vlak MH, Algra A, Brandenburg R et al. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on

proLékaře.cz | 31.10.2026

sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol 2011; 10(7): 626–636. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70109-0.

6. Greving JP, Wermer MJ, Brown RD, Jr. et al. Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies. Lancet Neurol 2014; 13(1): 59–66. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70263-1.

7. Etminan N, Brown RD Jr, Beseoglu K et al. The unruptured intracranial aneurysm treatment score: a multidisciplinary consensus. Neurology 2015; 85(10): 881–889. doi: 10.1212/WNL.0000000000001891.

8. Krings T, Mandell DM, Kiehl TR et al. Intracranial aneurysms: from vessel wall pathology to therapeutic approach. Nat Rev Neurol 2011; 7(10): 547–559. doi: 10.1038/nrneurol.2011.136.

9. Signorelli F, Sela S, Gesualdo L et al. Hemodynamic stress, inflammation, and intracranial aneurysm development and rupture: a systematic review. World Neurosurg 2018; 115: 234–244. doi: 10.1016/j.wneu.2018.04.143.

10. Frösen J, Tulamo R, Paetau A et al. Saccular intracranial aneurysm: pathology and mechanisms. Acta Neuropathol 2012; 123(6): 773–786. doi: 10.1007/s00401-011-0939-3.

11. Hejčl A, Stratilová M, Švihlová H et al. Matematické modelování hemodynamiky mozkových aneuryzmat a možný přínos v klinické praxi z pohledu neurochirurga. Cesk Slov Neurol N 2018; 81/114(5): 532–538. doi: 10.14735/amcsnn2018532.

12. Wang Y, Emeto TI, Lee J et al. Mouse models of intracranial aneurysm. Brain Pathol 2015; 25(3): 237–247. doi: 10.1111/bpa.12175.

13. Stehbens WE. Cerebral aneurysms of animals other than man. J Pathol Bacteriol 1963; 86: 160–168.

14. Hashimoto N, Handa H, Hazama F. Experimentally induced cerebral aneurysms in rats. Surg Neurol 1978; 10(1): 3–8.

15. Morimoto M, Miyamoto S, Mizoguchi A et al. Mouse model of cerebral aneurysm: experimental induction by renal hypertension and local hemodynamic changes. Stroke 2002; 33(7): 1911–1915. doi: 10.1161/01.str.0000021000.19637.3d.

16. Nuki Y, Tsou TL, Kurihara C et al. Elastase-induced intracranial aneurysms in hypertensive mice. Hypertension 2009; 54(6): 1337–1344. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.138297.

17. Makino H, Tada Y, Wada K et al. Pharmacological stabilization of intracranial aneurysms in mice: a feasibility study. Stroke 2012; 43(9): 2450–2456. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.659821.

18. Yoeli M, Hargreaves BJ. Brain capillary blockage produced by a virulent strain of rodent malaria. Science 1974; 184(4136): 572–573. doi: 10.1126/science.184.4136.572.

19. Abruzzo T, Kendler A, Apkarian R et al. Cerebral aneurysm formation in nitric oxide synthase-3 knockout mice. Curr Neurovasc Res 2007; 4(3): 161–169. doi: 10.2174/156720207781387222.

20. Hosaka K, Downes DP, Nowicki KW et al. Modified murine intracranial aneurysm model: aneurysm formation and rupture by elastase and hypertension. J Neurointerv Surg 2014; 6(6): 474–479. doi: 10.1136/neurintsurg-2013-010788.

21. Kanematsu Y, Kanematsu M, Kurihara C et al. Critical roles of macrophages in the formation of intracranial aneurysm. Stroke 2011; 42(1): 173–178. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.590976.

22. Tada Y, Wada K, Shimada K et al. Roles of hypertension in the rupture of intracranial aneurysms. Stroke 2014; 45(2): 579–586. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.003072.

23. Starke RM, Chalouhi N, Jabbour PM et al. Critical role of TNF-alpha in cerebral aneurysm formation and progression to rupture. J Neuroinflammation 2014; 11: 77. doi: 10.1186/1742-2094-11-77.

24. Aoki T, Kataoka H, Moriwaki T et al. Role of TIMP-1 and TIMP-2 in the progression of cerebral aneurysms. Stroke 2007; 38(8): 2337–2345. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.481838.

25. Aoki T, Kataoka H, Shimamura M et al. NF-κB Is a key mediator of cerebral aneurysm formation. Circulation 2007; 116(24): 2830–2840. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.728303.

26. Aoki T, Kataoka H, Ishibashi R et al. Impact of monocyte chemoattractant protein-1 deficiency on cerebral aneurysm formation. Stroke 2009; 40(3): 942–951. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.532556.

27. Aoki T, Nishimura M, Kataoka H et al. Reactive oxygen species modulate growth of cerebral aneurysms: a study using the free radical scavenger edaravone and p47phox(–/–) mice. Lab Invest 2009; 89(7): 730–741. doi: 10.1038/labinvest.2009.36.

28. Aoki T, Frösen J, Fukuda M et al. Prostaglandin E2–EP2–NF-κB signaling in macrophages as a potential therapeutic target for intracranial aneurysms. Science Signaling 2017; 10(465): eaah6037. doi: 10.1126/scisignal.aah6037.

29. Frösen J, Piippo A, Paetau A et al. Remodeling of saccular cerebral artery aneurysm wall is associated with rupture: histological analysis of 24 unruptured and 42 ruptured cases. Stroke 2004; 35(10): 2287–2293. doi: 10.1161/01.STR.0000140636.30204.da.

30. Bruno G, Todor R, Lewis I et al. Vascular extracellular matrix remodeling in cerebral aneurysms. J Neurosurg 1998; 89(3): 431–440. doi: 10.3171/jns.1998.89.3.0431.

31. Caird J, Napoli C, Taggart C et al. Matrix metalloproteinases 2 and 9 in human atherosclerotic and non-atherosclerotic cerebral aneurysms. Eur J Neurol 2006; 13(10): 1098–1105. doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01469.x.

32. Aoki T, Kataoka H, Morimoto M et al. Macrophage-derived matrix metalloproteinase-2 and -9 promote the progression of cerebral aneurysms in rats. Stroke 2007; 38(1): 162–169. doi: 10.1161/01.STR.0000252129.18605.c8.

33. Aoki T, Nishimura M, Matsuoka T et al. PGE2-EP2-signalling in endothelium is activated by haemodynamic stress and induces cerebral aneurysm through an amplifying loop via NF-κB. Br J Pharmacol 2011; 163(6): 1237–1249. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01358.x.

34. Moriwaki T, Takagi Y, Sadamasa N et al. Impaired progression of cerebral aneurysms in interleukin-1beta-deficient mice. Stroke 2006; 37(3): 900–905. doi: 10.1161/01.STR.0000204028.39783.d9.

35. Sadamasa N, Nozaki K, Hashimoto N. Disruption of gene for inducible nitric oxide synthase reduces progression of cerebral aneurysms. Stroke 2003; 34(12): 2980–2984. doi: 10.1161/01.STR.0000102556.55600.3B.

36. Aoki T, Nishimura M, Kataoka H et al. Complementary inhibition of cerebral aneurysm formation by eNOS and nNOS. Lab Invest 2011; 91(4): 619–626. doi: 10.1038/labinvest.2010.204.

37. Tada Y, Wada K, Shimada K et al. Estrogen protects against intracranial aneurysm rupture in ovariectomized mice. Hypertension 2014; 63(6): 1339–1344. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03300.

38. Nagata I, Handa H, Hashimoto N et al. Experimentally induced cerebral aneurysms in rats: Part VI. Hypertension. Surg Neurol 1980; 14(6): 477–479.

39. Chalouhi N, Atallah E, Jabbour P et al. Aspirin for the prevention of intracranial aneurysm rupture. Neurosurgery 2017; 64 (CN_suppl_1): 114–118. doi: 10.1093/neuros/nyx299.

40. Etminan N, Rinkel GJ. Unruptured intracranial aneurysms: development, rupture and preventive management. Nat Rev Neurol 2016; 12(12): 699–713. doi: 10.1038/nrneurol.2016.150.

41. Stratilová MH, Koblížek M, Štekláčová A et al. Increased macrophage M2/M1 ratio is associated with intracranial aneurysm rupture. Acta Neurochir (Wien) 2023; 165(1): 177–186. doi: 10.1007/s00701-022-05418-0.