

Univerzita Karlova v Praze
1. lékařská fakulta

Studijní program: doktorský
Studijní obor: neurovědy



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

MUDr. Anna Štekláčová

Optimalizace indikací chirurgického a endovaskulárního ošetření intrakraniálních aneurysmat

*Optimalised indications for microsurgical and endovascular treatment
of intracranial aneurysms*

Disertační práce

Školitel: prof. MUDr. Vladimír Beneš, DrSc.
Konzultant: doc. MUDr. Vladimír Beneš, Ph.D.

Praha, 2018

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval/a samostatně a že jsem řádně uvedl/a a citoval/a všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu

Souhlasím/Nesouhlasím* s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 04.04.2018

MUDr. Anna Štekláčová

Podpis

Štekláčová, Anna. Optimalizace indikací chirurgického a endovaskulárního ošetření intrakraniálních aneurysmat. [*Optimalised indications for microsurgical and endovascular treatment of intracranial aneurysms*]. Praha, 2018. 158 stran. Disertační práce. Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, Neurochirurgická a neuroonkologická klinika 1. LF UK a ÚVN Praha. Vedoucí závěrečné práce: prof. MUDr. Vladimír Beneš, DrSc.

Abstrakt - Český

Úvod: Vzhledem k fragilní rovnováze mezi bezpečností a dlouhodobostí endovaskulární intervence (EV) v ošetření intrakraniálních aneurysmat (iAN) se mnozí autoři snaží identifikovat podskupiny nemocných, kteří jsou nejvíce vhodnými kandidáty k ošetření chirurgicky (NCH) či (EV) intervencí. Jednou z vhodných proměnných k další stratifikaci se zdá být lokalizace iAN. EV ošetření iAN v zadním mozkovém povodí nabylo v posledních letech rozsáhlou akceptancí coby majoritní metoda ošetření. Na druhou stranu, se mnozí autoři shodují, že iAN na *a.cerebri media* (ACM) jsou pro EV ošetření pořád technicky nepříznivou lokalitou a tato iAN by měla být preferenčně řešena chirurgicky. Další lokalitou, zasluhující pozornost, je *a.communicans anterior* (ACoA), co je oblast přední cirkulace s nejvyšším rizikem přerůstu po EV ošetření a také jedna z nejčastějších lokalizací formace iAN. Účelem předkládané studie bylo zhodnotit současné výsledky ošetření iAN na ACM a ACoA a navrhnout nejvíce vhodnou léčebnou strategii pro výdutě v těchto lokalitách.

Materiál a metody: Práce představuje retrospektivní analýzu dat o nemocných léčených v rámci jednoho pracoviště v období 1/2000 – 12/2016 s ošetřeným iAN na ACM a ACoA. Vlastní výsledky byly doplněné o metaanalýzu dostupné literatury.

Výsledky: iAN na ACM: Celkem bylo ošetřeno $n=393$ výdutí u $n=349$ konsekutivních nemocných ($n=247$ žen, $n=102$ mužů). Mikrochirurgicky bylo ošetřeno $n=301$ iAN ($n=135$ prasklých, $n=166$ neprasklých) a $n=92$ iAN ($n=52$ prasklých, $n=40$ neprasklých) bylo ošetřeno endovaskulárně. Kombinovaná morbidita a mortalita (MM) v ošetření neprasklých iAN byla 2.7 % v NCH skupině a 10.8% v EV skupině. Proporce nemocných po atace subarachnoidálního krvácení (SAK) s uspokojivým výsledkem léčby (GOS 5-4) byla v případě iniciálně lehké ataky (HH 1–2) 93% v NCH a 90% v EV skupině. Celkem bylo identifikováno $n=21$ studií hodnotících výsledky léčby AN na ACM, kde autoři definovali preferovanou metodu ošetření. Jejich analýza ukázala lepší radiologické i klinické výsledky u operovaných výdutí. **AN na ACoA:** celkem bylo ošetřeno $n=398$ iAN u $n=398$ konsekutivních nemocných ($n=207$ žen, $n=191$ mužů). Mikrochirurgicky bylo řešeno $n=79$ iAN ($n=54$ prasklých, $n=25$ neprasklých) a $n=319$ iAN ($n=250$ prasklých, $n=69$ neprasklých) bylo ošetřeno endovaskulárně. Kombinovaná morbidita a mortalita (MM) v ošetření neprasklých iAN byla 0% v NCH skupině a 1.5% v EV skupině. Proporce nemocných po atace SAK s uspokojivým výsledkem léčby (GOS 5-4) byla 74% v NCH a 70% v EV skupině. Procento opakovaného ošetření iAN bylo 3.8% v NCH a 9.2% v EV skupině. Celkem bylo identifikováno $n=39$ studií hodnotících výsledky ošetření iAN na ACoA. Klinické výsledky léčby oběma metodami se zdály být srovnatelné, chirurgické ošetření bylo úspěšnější stran grafického výsledku léčby.

Závěr: Tato studie naznačuje, že za předpokladu správné indikace, můžou obě metody přinést srovnatelný benefit ošetření. Rozhodnutí o léčebné strategii by mělo být provedeno multidisciplinárním týmem za účasti specialistů z obou odvětví, s přihlédnutím k vyšší technické úspěšnosti chirurgie a zachováním preference strategie „klip první“ v léčbě iAN na ACM.

Klíčová slova: arteria cerebri media, arteria communicans anterior, aneurysma, klip, koil, endovaskulární léčba, chirurgická léčba, výsledek léčby, přehled literatury, metaanalýza, subarachnoidální krvácení, intracerebrální hematoma

Abstract – English

Introduction: Given the delicate balance between the safety and durability of endovascular (EV) management of intracranial aneurysms (iANs), there have been multiple efforts to identify subgroups of patients who might be best treated with EV or microsurgical (MS) techniques. Most reasonable variable to stratify the patients, appears to be a location of iAN. EV treatment of posterior circulation ANs has been gaining widespread acceptance and further efforts to argue this concept would not appear reasonable. On the other hand, most agree that with current EV technology, middle cerebral artery (MCA) ANs can be difficult to treat with EV means, and in this location, MS treatment should be preferred. Another location worth attention is Anterior communicating artery (ACoA), which remains the region with highest proportion of (ANs) re-growth after EV intervention and also represents one of the most common sites of AN formation. The purpose of presented study was to evaluate the current treatment results in MCA and ACoA ANs treatment and to identify the most appropriate treatment strategy for these regions.

Materials a methods: The single institution retrospective study of MCA and ACoA ANs treatment between January 2000 and December 2016 was conducted maintaining “clip first“ policy in former and “coil mainly“ policy in latter. The results were supplied with a systematic review and metaanalysis of the literature.

Results: ACM iANs: Microsurgical treatment was performed for $n=301$ iAN patients ($n=135$ ruptured, $n=166$ unruptured) and $n=92$ iAN patients ($n=52$ ruptured, $n=40$ unruptured) underwent a coiling procedure. Treatment-related morbidity and mortality (MM) for unruptured iANs was 2.7 % in the MS group and 10.8 % in the EV group. The percentage of patients with good recovery after subarachnoid haemorrhage (SAH) in a good initial clinical state (HH 1–2) was 93 % in the microsurgical and 90 % in the endovascular group. A literature review identified $n=21$ studies concerning MCA iAN treatment with a specified decision making algorithm. Microsurgery seemed superior to endovascular management regarding both clinical and radiological outcomes.

ACoA iANs: The total of $n=398$ ACoA iANs were treated in $n=398$ consecutive patients ($n=207$ females, $n=191$ males). Microsurgical treatment was performed for $n=79$ AN patients ($n=54$ ruptured, $n=25$ unruptured), and $n=319$ iAN patients ($n=250$ ruptured, $n=69$ unruptured) underwent coiling procedure. Treatment-related morbidity and mortality (MM) for unruptured iANs was 0% in the MS and 1.5% in the EV group ($p=1.000$). The percentage of patients with good recovery after SAH was 74% in the MS and 70% in the EV group. Retreatment rate was 3.8% in MS group and 9.2% in EV group. A literature review identified $n=39$ studies concerning ACoA AN treatment. Clinical results of both modalities were comparable, with MS being superior regarding radiological outcomes.

Conclusion: This study demonstrates that both treatment techniques, when properly indicated, bring comparable clinical benefit to the patient. The decision about the treatment strategy should be made by a multi-disciplinary team consisting of specialists from both teams, bearing in mind the higher occlusion rate and longevity of the surgical treatment and preserving “clip first“ policy in MCA ANs treatment.

Keywords: middle cerebral artery, anterior communicating artery, aneurysm, clip, coil, surgical treatment, endovascular treatment, outcome, review, metaanalysis, subarachnoid haemorrhage, intracerebral haematoma

Obsah

Abstrakt - Český.....	3
Abstract – English.....	4
Poděkování.....	6
Použité zkratky.....	7
Základní informace	8
Klinická prezentace.....	12
Epidemiologická data.....	15
Grafické zobrazení iAN	23
Chirurgická léčba iAN	26
Endovaskulární léčba iAN	39
Srovnání chirurgické a endovaskulární léčby iAN.....	48
Shrnutí poznatků	58
Hypotézy a cíle studie	62
Materiál a metody	64
Výsledky	68
Diskuze	93
Závěry	103
Silné stránky a limitace vlastní studie	105
Použitá literatura	106
Seznam publikací	127
Plné verze článků které jsou podkladem disertace	129

Poděkování

Úvodem bych ráda vyslovila poděkování za podporu, usměrňování, pomoc a spolupráci několika lidem, bez kterých by tato disertační práce nemohla být napsaná.

V první řadě je to můj školitel, prof. MUDr. Vladimír Beneš, DrSc, kterému patří dík zejména za kontinuální motivaci, trpělivost, vstřícnost a nespočetné množství odborných rad a podnětů. Za poskytnutí odborné konzultace a pomoc s uvedením do problematiky intrakraniálních aneurysmat vděčím spoluškoliiteli, doc. MUDr. Valdimíru Benešovi, Ph.D.

Širšímu vedení mateřského pracoviště, jmenovitě doc. MUDr. Davidu Netukovi, Ph.D., ale i všem kolegům z Neurochirurgické a neuroonkologické kliniky 1.LF UK a ÚVN Praha, vděčím za trpělivost, vstřícnost a toleranci mé absence během zpracovávání podkladů či vědeckých publikací.

Za pomoc s obsahovým, formálním a designovým zpracováním několika publikací a také vypracování použité statistické analýzy patří poděkování MUDr. et. RNDr. Ondřeji Bradáčovi, Ph.D.

Za vždycky promptní a ochotné dohledání všech vyžádaných odborných zdrojů, které byli následně použity k tvorbě vlastních textů, patří poděkování p. Lence Bernardové.

Poděkování za pomoc s jazykovou a stylistickou úpravou předkládaného textu patří ochotnému kolegovi, MUDr. Ing. Martinu Häckelovi, CSc.

Použité zkratky

EV – endovaskulární
NCH – neurochirurgická
GOS – Glasgow Outcome Scale
HHG – stupeň hodnocení dle Hunta a Hesse
MM – morbidita a mortalita
(i)AN – (i)nttrakraniální aneurysma
SAK – subarachnoidální krvácení
ICH – intracerebrální hematom
EDH – epidurální hematom
SDH – subdurální hematom
CI – interval spolehlivosti („confidence interval“)
SD – standardní odchylka (standard deviation)
OR – poměr šancí („odds ratio“)
RR – relativní riziko
ISAT – Internatiolan Subarachnoid Aneurysm Trial
BRAT – Barrow Ruptured Aneurysm Trial
ISUIA – International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms
UCAS - Japan Unruptured Cerebral Aneurysm Study
ACoA – a. *communicans anterior*
ACM – a. *cerebri media*
ACI – a. *carotis interna*
VB – vertebrobasilární
BA – a. *basilaris* (basilar artery)
UR – neprasklá výduť („unruptured“)
R – prasklá výduť („ruptured“)
WEB – woven endobridge device
FD – flow diverter
mRS – modifikováno Rankinovo skóre
ISH – hematom v Sylviove rýze
N/A – data nedostupné (“not available”)
IEL – vnitřní elastická lamina
UCAS – Japan Unruptured Cerebral Aneurysm Study
NIS – National (Nationwide) Inpatient Sample
DSA – digitální subtrakční angiografie
CTA – CT angiografie
MRA – MR angiografie

Základní informace

Definice

Aneurysma čili výduť intrakraniální mozkové tepny (iAN) je v současné době řazeno mezi získané patologie cévní stěny. Termín aneurysma byl takto poprvé definován v Dorlandově Ilustrovaném slovníku medicíny z roku 1974 [1], za autora názvu je považován Heindrich a výraz samotný vznikl sloučením dvou řeckých slov „ana“ (kolem) a „eurys“ (široký) [2, 3].

Historie

První zmínky naznačující existenci intrakraniálních aneurysmat se začaly objevovat v pitevních protokolech začátkem 18. století. V roce 1761 popsali Morgagni a Pandua „dilataci zadní větve obou karotických tepen“ [4]. O nálezu prasklé tepenné výdutě se poprvé zmínili Biumi a Milan v roce 1765 [5]. Roku 1814 popsal Blackall kazuistiku nemocného se subarachnoidálním krvácením (SAK) [6]. V článku vyslovil podezření, že příčinou krvácivé ataky mohla být právě nitrolebeční cévní výduť. Jeho práce se stala podkladem pro zjišťování aneurysmat po proběhlé mozkové příhodě typu SAK. V době před objevem mozkové angiografie (Egas Moniz 1927) byly neprasklé výdutě mozkových tepen zjišťovány jen ve velmi malém procentu. Diagnostika se tehdy opírala především o příznaky útlaku okolních nervových struktur, některé větší léze bylo možné zobrazit pomocí pneumoencefalografie. První případ grafického zobrazení aneurysmatu *ante mortem* je připisován dvojici autorů Speiss a Pfeiffer [7]. Autoři při RTG zobrazování zjistili kalcifikovanou lézi tepny, přímá anatomická souvislost léze s lumen cévní stěny byla později ověřena chirurgicky. V roce 1890 publikoval Keen peroperační nález „velké pulzující krevní cysty“ během výkonu, který vedl chirurg Victor Horsley [8]. Na stránkách odborného tisku tehdy probíhala intenzivní diskuze, zda se skutečně jednalo o intrakraniální aneurysma anebo zda šlo o adenom hypofýzy s prokrvácenou cystou. Názor o existenci cévní výdutě jako samostatné intrakraniální patologie pak ještě významně podepřel Harvey Cushing po chirurgickém ošetření výdutě vnitřní krkavice, původně rovněž považované za pituitární adenom [9]. Základní předpoklad možnosti grafického zobrazení intrakraniálních AN konečně splnil Egas Moniz, když v roce 1927 jako první zobrazil intrakraniální cévní řečiště za pomoci kontrastní látky [10]. Autor poté souběžně s Dottem (ale nezávisle na sobě) nitrolebeční cévní výduť angiograficky zdokumentoval [11, 12].

Klasifikace

Nitrolebeční výdutě (aneurysmata) mohou být klasifikována na základě různých kritérií [13, 14]. Základní přehled předkládá tabulka č. 1.1.

Ve své práci se soustředím výhradně na sakulární léze nitrolebečních tepen Willisova okruhu, tedy na výdutě magistrálních mozkových cév a jejich větví v subarachnoidálním prostoru. Obvykle se jedná o typická vakovitá vychlípení cévní stěny vznikající často v místě větvení cév (bifurkace), a to v konvexitě záhybu, s vakem směřujícím do místa, kam by krev teoreticky proudila v případě přímého průběhu cévy [15].

Etiologie a patogeneze

Patofyziologické děje vedoucí k formaci a růstu intrakraniálních aneurysmat nejsou zatím zcela prozkoumány. Je zřejmé, že příčin bude několik. Poměrně dlouho je známo, že podíl elastických vláken ve stěně cévy (především v *tunica adventitia* a *tunica media*) je nižší u tepen nitrolebí a

sama *tunica adventitia* stěny je také poměrně tenčí ve srovnání s tloušťkou vrstvy adventicie u jiné běžné tepny extrakraniální (obrázek č. 1.1). Vnitřní elastická lamina nitrolebečních cév je tlustší a pevnější.

Tabulka č. 1.1: Přehled základních klasifikací intrakraniálních cévních výdutí

Hodnocený parametr	Kategorie
morfologie	sakulární (jednoduchý vak pravidelný/nepravidelný, komplexní léze, dceřiný vak) dissekující fusiformní
velikost	vak krček poměr vak/krček
lokalizace	umístění na cévě (bifurkační, nástěnná) anatomická
etiologie	idiopatické familiární spojeno s genetickým syndromem traumatické infekční postradiační
symptomy	incidentální symptomatické SAK
počet	jednotlivé léze mnohočetné léze

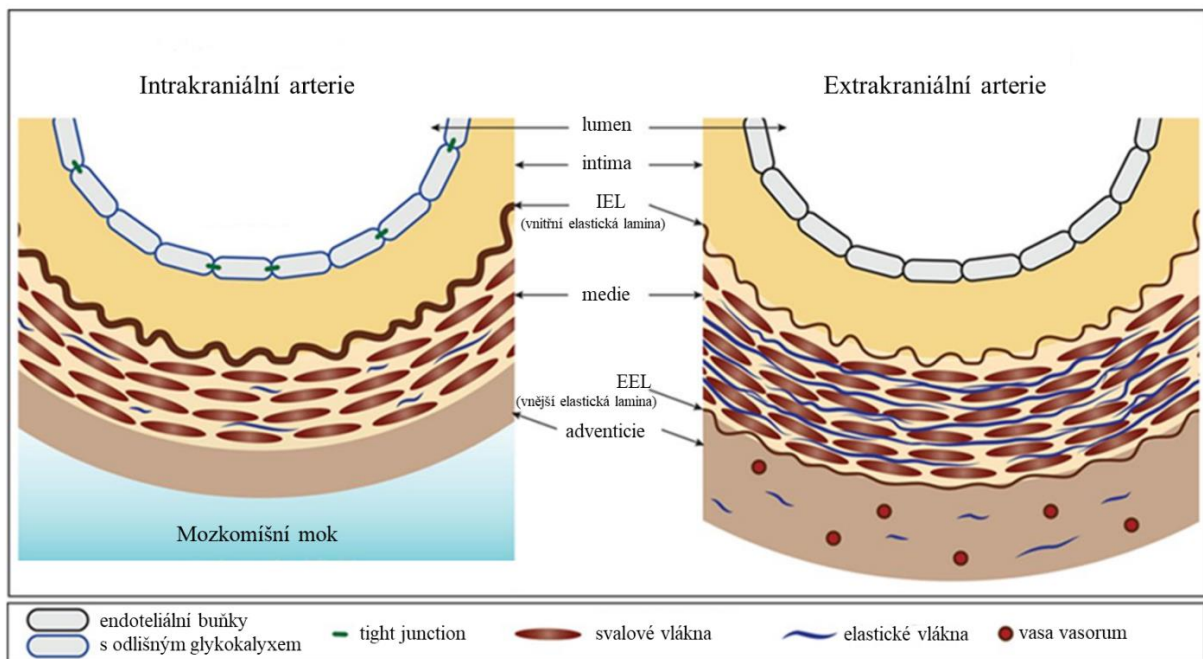
Zcela zde schází vnější elastická lamina (EEL) a *vasa vasorum* [16-18]. Dále je potřeba si uvědomit, že cévy Willisova okruhu a jejich větve jsou ve značném procentu svého průběhu uloženy v subarachnoidálním prostoru, tedy volně v likvorovém kompartmentu anatomicky ohraničeném jako cisterny (*cisternae subarachnoideales*). Na základě popsaných anatomických vztahů lze odvodit, že u vnější stěny Willisových tepen chybí podpůrná tkáň zajišťující jakousi formu „protitlaku zvenčí“, kterou běžná extrakraniálně uložená tepna nepostrádá [17]. Kromě výčtu uvedených „obecných“ predispozic k tvorbě výdutě byly identifikovány další faktory, které jsou individuální – tj. na straně nemocného – a které rizika formování výdutě dále akcentují.

Jsou to následující faktory:

- genetické syndromy (AD polycystická nemoc ledvin, Ehlers-Danlosův syndrom typ IV) [15, 19]
- výskyt neprasklého AN / SAH u příbuzných 1. a 2. stupně v anamnéze [20-25]
- cévní rizikové faktory (hypertenze, ateroskleróza, stenóza *a. carotis interna*) [26, 27]
- anatomické faktory potencující „hemodynamický stres“ v bifurkaci arterií (hypo/aplázie) [27]
- ženské pohlaví [28]
- kouření [26, 28]

- vyšší věk [26]
- alkohol [26]
- deficit estrogenu [26]
- některé chromozomové anomálie (1p34.3-p36.13, 19q13.3, Xp22, 7q11) [29-32]
- ? diskutabilní je faktor vrozené predispozice (defekt v tvorbě svalové vrstvy cévní stěny)

Obrázek č. 1.1: Hlavní strukturální charakteristiky intrakraniálních a extrakraniálních arterií. Intrakraniální arterie mají celkově tenčí tunica media i tunica adventicia, méně elastických vláken v tunica media a jsou obklopeny mozkomíšním mokem. Animální studie ukazují na přítomnost tlustší a pevnější vnitřní elastické laminy (IEL). Zcela zde schází vnější elastická lamina (EEL) a vasa vasorum. Endoteliální buňky jsou spojeny pomocí tight junctions a obsahují odlišný typ glykocalyxu. Převzato od: Ritz, K., Denswil, N. P., Stam, O. C., van Lieshout, J. J., & Daemen, M. J. (2014). Cause and mechanisms of intracranial atherosclerosis. *Circulation*, 130(16):1407-1414.



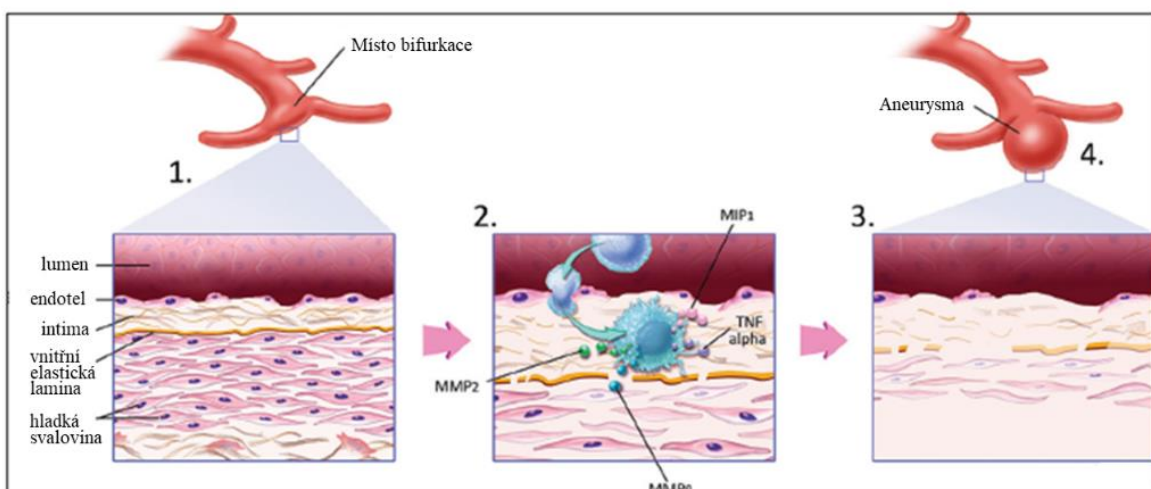
I přes rozsáhlý výčet podpůrných faktorů, které se statisticky vážou se vznikem AN, zůstává zřejmé, že celý proces vychlípení cévní stěny a formování vaku je výsledkem multifaktoriální kombinace mnoha vlivů. Včetně genetických, anatomických a environmentálních, tedy vlivů výhradně na straně nemocného. Samotný počátek formace výdutě je pak nejspíše způsoben změnou struktury vnitřní elastické laminy (rozvláchnění, vnější mechanické narušení apod.) [17]. Trvajícím zesíleným proudem krve a různými výkyvy v silách působících na cévní stěnu vedou k přestavbě a degradaci extracelulární matrix v cévní stěně, apoptóze buněk hladké svaloviny, narušení funkce endotelu a přílivu makrofágů do stěny [33-35]. Celý proces je dále akcentován zánětlivou reakcí vyvolanou buněčnou i humorální imunitou. Strukturálně oslabená cévní stěna je zároveň vystavena působení vysokého smykového napětí, které přispívá k formování vaku výdutě. Vak pokračuje v růstu, dokud není dosaženo rovnováhy mezi degradací extracelulární matrix a reparativními procesy cévní stěny (obrázek č. 1.2).

Stěna výdutě samotné je tvořena kolagenními vlákny a neorganizovanými buňkami hladké svaloviny spolu se zánětlivými buňkami, také lumen je vystláno nepravidelnou endoteliální vrstvou (obrázek č. 1.3) [36]. Poznatky o průběhu procesu formování AN byly získány kombinací analýzy observačních dat a výsledky experimentálních animálních modelů.

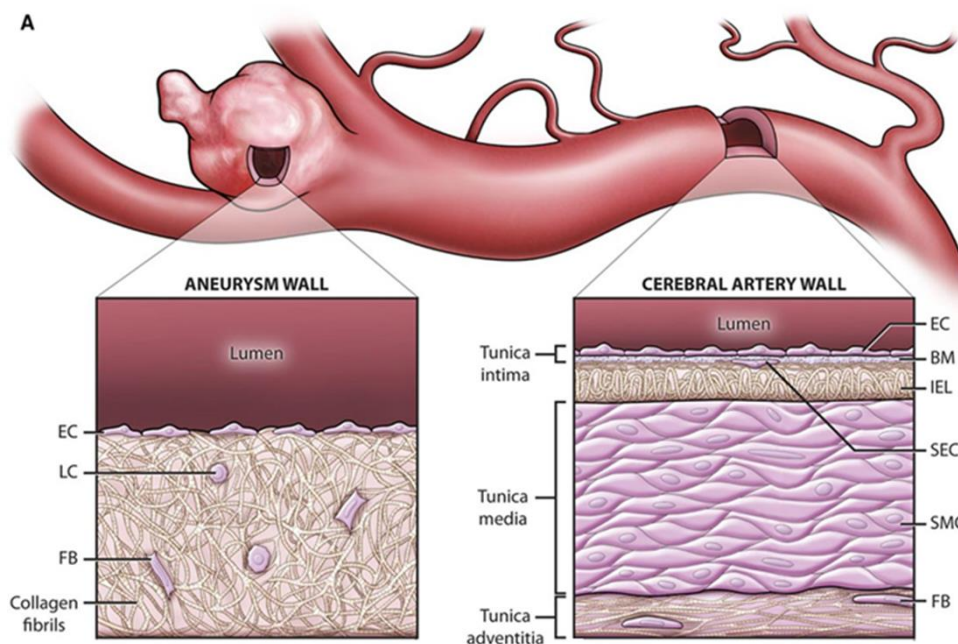
Zajímavým se jeví i následující výsledek laboratorního zkoumání indukce tvorby iAN u potkanů (*Rattus norvegicus*). A sice fakt, že u stejného zvířete, kde „aneurysmogenní“ insult spolehlivě vyvolával formování AN, nedocházelo k ruptuře jeho vaku i při delším trvání insultu. Zjištěné skutečnosti vedly autory k závěru, že růst aneurysmatu a jeho ruptura nejsou způsobeny stejnými patofyziologickými ději [37]. Důležitým poznatkem pro klinickou praxi je rovněž zjištění, že geometrie již existujících aneurysmat se může časem měnit, a to stran tvaru i velikosti. Také riziko ruptury stoupá s větší velikostí a nepravidelností tvaru [28, 38-41]. Tvar a velikost sakulárního iAN se může měnit na základě následujících patofyziologických dějů: a) expanzí stěny výdutě způsobenou proliferací intramurálních buněk, b) distenzí stěny způsobenou hemodynamickým tlakem anebo c) kombinací uvedených dějů [18, 37].

Proliferace buněk stěny AN byla zjištěna během dvou různých sérií pokusů, a to pomocí mikroskopické analýzy speciálně barvených histologických řezů [42, 43]. Ve stěně výdutě byla stejným způsobem prokázána přítomnost buněk, které jsou schopny syntetizovat extracelulární matrix [42]. Pozorování ukazují, že ve stěně výdutě pokračuje zánětlivá reakce a že stěna skutečně disponuje schopností zvětšovat se aktivním růstem a množením vlastních komponent. Nález značného rozsahu degenerace stěny AN rovněž podpořil předpoklad, že dochází k distenzi této stěny. Laaksamo, a kol. (2008) popsali patofyziologické procesy uvnitř stěny AN ještě podrobněji. Dle autorů je chod dějů uvnitř stěny regulován MIP signální kaskádou [35]. Ve stěně se nacházejí různé populace buněk, které mohou fragilní místa buď posilovat (opravovat) anebo naopak působit jejich další degradaci. Výsledným efektem druhého patologického děje je samotná ruptura AN - ta nastane ve chvíli, kdy „tlak krve uvnitř výdutě převyšuje pevnost její stěny“ [35]. Výše popsaná zánětlivá reakce probíhající ve stěně výdutě byla potvrzena pomocí 3T MRI, kde zobrazení ukázalo korelaci zánětlivých pochodů s místem růstu či ruptury iAN [44]. Ještě více slibnou se zdá zobrazovací metoda 3T MRI s časným vychytáváním ferumoxytolu makrofágy. V nevelké studii na $n=30$ iAN byl fenomén pozorován u $n=7$ AN. U všech nemocných s takto označenými AN, kteří podstoupili chirurgickou léčbu, se nález zánětu peroperačně potvrdil, u 3 zbývajících, kteří chirurgicky ošetřeni nebyli, došlo k časné ruptuře AN (během 6 měsíců) [45]. Časné vychytávání ferumoxytolu tak může svědčit nejen o probíhajícím zánětu, ale může svědčit i pro hypotézu o nestabilitě samotné léze.

Obrázek č. 1.2: Mechanismus formace intrakraniálního AN. (1) narušení endotelu; (2) zpuštění zánětlivé reakce, makrofágy infiltrují stěnu arterie a produkují zde zánětlivé cytokiny a metalloproteinázy; (3) narůstající zánětlivá odpověď působí proteolytickou destrukci extracelulární matrix a fenotypickopu modulaci hladké svaloviny; (4) makroskopicky, arteriální stěna je remodelována ve stěnu výdutě a tato se dále progresivně zvětšuje. Převzato od: TURKMANI, Ali H.; EDWARDS, Nancy J.; CHEN, Peng R.. The role of inflammation in cerebral aneurysms. **Neuroimmunology and Neuroinflammation**, [S.l.], v. 2, n. 2, p. 102-6, apr. 2015. ISSN 2349-6142.



Obrázek č. 1.3: Schematické znázornění strukturální kompozice intrakraniální cévní výdutě a její mateřské tepny. Stěna výdutě obsahuje kolagenné vlákna typu I jako svou dominantní strukturální komponentu a „ztrácí“ typické součásti stěny intrakraniální arterie, jako jsou vnitřní elastická lamina (IEL) a vrstvy „tunica“. Naproti tomu stěna intrakraniální arterie obsahuje uspořádané vrstvy buněk i komponenty extracelulární matrix, bez podstatného obsahu kolagenu typu I. EC - endoteliální buňky (endothelial cells); BM - bazální membrána; FB - fibroblasty; LC - lymfocyty; SEC - subendotheliální buňky; SMC – buňky hladké svaloviny („smooth muscle cells“). Převzato od: Etminan, N., Dreier, R., Buchholz, B. A., Beseoglu, K., Bruckner, P., Matzenauer, C., Tomer, J. C., Brown, R. D., Jr., Steiger, H. J., Hanggi, D., & Macdonald, R. L. (2014). Age of collagen in intracranial saccular aneurysms. *Stroke*, 45(6):1757-1763.



Klinická prezentace

Dle klinické diagnostiky dělíme intrakraniální aneurysmata do 3 základní kategorií:

- **incidentální**
- **symptomatická**
- **prezentující se subarachnoidálním krvácením**

Incidentální iAN

Incidentální výdutě jsou takové, které byly diagnostikovány náhodně, a k podezření na jejich přítomnost nevedla žádná anamnestická data. Grafické vyšetření zde bylo provedeno pro jinou intrakraniální patologii anebo jako součást screeningového programu u rizikových jedinců. Jako zvláštní podskupinu sem můžeme řadit **aneurysmata koincidentální** – ta sice byla odhalena během vyšetřovacího algoritmu pro SAK, ale krvácení bylo způsobeno rupturou výdutě jiné lokalizace.

Symptomatická iAN

Jako symptomatické výdutě označujeme ty, které způsobují jisté klinické potíže. Můžeme je rozdělit na iAN, která doprovází:

1. „**mass effect**“ (příznaky z útlaku centrálních nervových struktur)
 - A. kraniální neuropatie (příznaky z útlaku hlavových nervů)
 - **paréza CN III** (*n. oculomotorius*), nejčastěji se vyskytuje u iAN na *a. communicans posterior*, méně častá je u iAN na *a. basilaris* a supraklinoidálního úseku *a. carotis interna* [46-55]
 - **porucha zraku** (způsobená příznaky z útlaku CN II, *tractus opticus*), iAN na *a. ophtalmica* působí při tlaku na jeden zrakový nerv nejčastěji nasální kvadrantopsii, příznaky z útlaku chiasmatu projevující se výpadem zorného pole bilaterálně může způsobit AN na *a. communicans anterior*, v bifurkaci *a. basilaris* anebo iAN na *a. ophtalmica* [56-59]
 - **obličejová bolest** mimikující neuralgii první (*ramus ophtalmicus*) anebo druhé (*ramus maxillaris*) větve *n. trigeminus* (CN V), ta může být způsobená iAN na *a. carotis interna* v intrakavernózní anebo supraklinoidální lokalizaci [60-63]
 - B. **syndromy z útlaku mozkového kmene** se mohou projevit hemideficitem anebo kraniální neuropatií, typicky jsou přítomny u gigantických iAN vertebrobasilárního povodí [64-66]
 - C. **endokrinní poruchy** bývají přítomny u iAN v supra a paraselární oblasti a jsou způsobené útlakem buď přímo hypofýzy anebo její stopky [67, 68]
2. **epileptické záchvaty** [69-73]
3. **ischemické ataky** – jsou připisovány periferní embolizaci trombů z vaku iAN [63, 74-76]
4. **cefalea** – nekonstatně akceptováno.

Vztah mezi symptomatikou výdutě a zvýšeným rizikem její ruptury popsal Okawara již v roce 1973 [77].

Výdutě prezentující se rupturou – subarachnoidální krvácení

Ataka subarachnoidálního krvácení (SAK) z ruptury intrakraniálního aneurysmatu je jednou z nejlépe rozeznatelných akutních příhod ze všech odvětví medicíny. Charakteristickým příznakem ataky SAK u nemocného, který je při vědomí, je náhle vzniklá krutá bolest hlavy, která je opisována jako „nejhorší v životě“. Podobně vnímalo a popisovalo svůj stav (v rámci jedné studie) cca 80% nemocných, od kterých bylo možné získat relevantní anamnestické údaje [78]. Popsaný specifický typ bolesti vzniká extrémně prudce a velmi brzy dosahuje svého maxima [79]. Samotnou ataku může předcházet „sentinel headache“ (varovná bolest hlavy), kterou anamnesticky referuje 10-43% nemocných po atace SAK. Nově vzniklá „sentinel headache“ zvyšuje riziko ruptury u nemocných s neprasklým iAN desetinásobně a samotnou rupturu časově předchází s předstihem 2–8 týdnů. Může být doprovázena nauzeou a zvracením, chybí meningismus [80-84]. Většina iAN zůstává do doby své ruptury asymptomatická. K atace SAK často dochází během emočního stresu či fyzického vypětí [85]. Proti dogmatu tohoto tvrzení ale stojí analýza $n=513$ nemocných po SAK, kde největší incidence krvácení byla zaznamenána během rutinní denní činnosti, bez přítomnosti exogenního stresoru [86]. Další

klinické známky SAK jsou nuchální rigidita, nauzea, zvracení, fokální neurologický deficit, epileptické křeče, porucha vědomí [87-89].

Ve snaze kvantifikovat vliv tíže klinického stavu nemocného po atace SAK na výsledný efekt jeho léčby byly navrženy různé skórovací systémy. Největšího doznání se dostalo dvěma pracím z minulého století. Jsou jimi práce Hunta a Hesse z roku 1968 [90] (tabulka č. 1.2) a skórovací systém navržený komisí světové neurochirurgické společnosti, WFNS grading scale z roku 1988 [91] (tabulka č. 1.3). Fisherova stupnice, publikovaná v jeho práci z roku 1980 [92], je naproti tomu založená na hodnocení množství krve detekované nativním CT vyšetřením mozku. Zde bylo iniciálním záměrem autorů predikovat riziko výskytu vasospasmů po atace SAK (tabulka č. 1.4). Poté mnoho autorů publikovalo různé formy hodnocení relevance uvedených skórovacích systémů či jakési druhy jejich vlastního vylepšení ve snaze systémy překonat anebo zdokonalit, ale bez většího úspěchu. Žádný ze tří základních zde jmenovaných skórovacích systémů nebyl zatím v literatuře nahrazen obecně akceptovanou variantou [93-109].

Tabulka č. 1.2: Hodnocení tíže SAK dle Hunta a Hesse

Stupeň	Charakteristika klinického stavu
0	neprasklé AN
1	asymptomatický pacient, mírná bolest hlavy, lehce meningeální
2	středně těžká až těžká bolest hlavy, meningeální, paréza hlavových nervů
3	fokální neurologický deficit, zmatenost, letargie
4	střední až těžká hemiparéza, sopor
5	decerebrační příznaky, hluboké koma

Tabulka č. 1.3: Hodnocení tíže SAK dle škály World Federation of Neurological Societies (WFNS)

Stupeň	Glasgow Coma Scale	Motorický deficit
1	15	ne
2	13-14	ne
3	13-14	ano
4	7-12	ano či ne
5	3-6	ano či ne

Tabulka č. 1.4: Fisherova stupnice hodnotící množství krve po atace SAK na nativním CT vyšetření mozku

Stupeň	Množství krve detekované nativním CT vyšetřením mozku
1	žádná krev
2	difuzní nebo vertikální vrstva < 1 mm silná
3	lokalizované koagulum a/nebo vertikální vrstva > 1 mm silná
4	intracerebrální či intraventriculární hemoragie s difuzním či žádným SAK

Epidemiologická data

Prevalence neprasklých iAN v populaci

Za účelem přispět k objasnění prevalence neprasklých sakulárních iAN v populaci publikovali Rinkel a kol. (1998) systematický přehled literatury, do kterého bylo zahrnuto $n=23$ studií publikovaných v období 1955 až 1996 [110]. Celkový počet hodnocených nemocných byl $n=56\,304$, z toho data o $n=6\,685$ (12%) nemocných byla získána pomocí angiografického vyšetření. Prevalence sakulárních iAN zjištěná z retrospektivních autoptických studií činila 0.4% (95% CI 0.4- 0.5), v případě studií prospektivních to bylo 3.6% (95% CI 3.1-4.1). Prevalence zjištěná na základě retrospektivních angiografických studií činila 3.7% (95% CI 3.0-4.4), analýzou prospektivních angiografických studií byla prevalence vyčíslena na 6.0% (95% CI 5.3-6.8). Prevalence u dospělých jedinců se specifickým rizikovým faktorem činila 2.3% (95% CI 1.7-3.1), autoři v tomto případě zaznamenali tendenci k nárůstu výskytu iAN se stoupajícím věkem nemocného. Zjištěné rizikové faktory zvyšující prevalenci iAN byly tři: a) autosomálně dominantní polycystická nemoc ledvin (relativní riziko [RR], 4.4 [2.7-7.2]), b) familiární predispozice (relativní riziko [RR], 4.0 [2.7-6.0]), c) ateroskleróza (relativní riziko [RR], 2.3 [1.7-3.1]). Za zmínku stojí fakt, že pouze 8% všech výdutí v této studii dosahovalo maximálního průměru >10 mm. Stejná skupina autorů, Rinkel a kol., svou práci aktualizovala (2011) po doplnění nově publikovaných grafických studií (zejména s výsledky neinvazivních metod MRA a CTA, jejichž dostupnost a využívání ke screeningovým vyšetřením v posledních letech stoupá [111, 112]). Celkem bylo v této fázi analyzováno $n=68$ studií publikovaných do 3/2011, s nálezem $n=1\,450$ neprasklých výdutí u $n=94\,912$ nemocných z $n=21$ různých krajín. Celková prevalence iAN byla vyčíslena na 3.2% (95% CI 1.9-5.2) v populaci, která je a) bez komorbidit, b) podíl obou pohlaví je stejný a c) průměrný věk činí 50 let. Ve srovnání s popsanou „ideální populací“ bylo poté vyčísleno relativní riziko u komorbidit a dalších faktorů následovně: a) autosomálně dominantní polycystická nemoc ledvin (RR 6.9 [95% CI 3.5-14]), b) pozitivní rodinná anamnéza výskytu intrakraniálních AN anebo SAK (RR 3.4 [95% CI 1.9-5.9]), c) tumor mozku (relativní riziko [RR] 3.6 [95% CI 0.4-30]), d) adenom hypofýzy (relativní riziko [RR] 2.0 [95% CI 0.9-4.6]), d) ateroskleróza (relativní riziko [RR] 1.7 [95% CI 0.9-3.0]), e) ženské pohlaví (relativní riziko [RR] 1.61 [95% CI 1.02 - 2.54]), f) věk pod 30 let (relativní riziko [RR] 0.01 [95% CI 0.0-0.12]). Faktory, které dle této studie překvapivě výskyt neprasklých iAN nezvyšují významně, jsou: a) věk nad 80 let, b) geografická lokalizace – USA vs Finsko (relativní riziko [RR] 1.0 [95% CI 0.4-2.4]); USA vs Japonsko (relativní riziko [RR] 0.8 [95% CI 0.4-1.7]). Statisticky signifikantní nárůst prevalence v čase rovněž nebyl pozorován.

Lokalizace a velikost náhodně nalezených neprasklých iAN

Vlak a kol. ve své výše zmíněné metaanalýze $n=68$ studií publikovaných do 3/2011 [111] uvádějí, že nejčastěji zjištěná lokalizace výskytu neprasklých iAN byla střední mozková tepna (35%) a nejmenší počet výdutí se nacházel ve vertebrobazilárním povodí (5%). Stran velikosti převládala iAN do 5 mm v nejširším průměru. Podrobněji znázorňuje distribuci velikosti a lokalizace náhodně nalezených neprasklých iAN v této metaanalýze tabulka č. 1.5.

Tabulka č. 1.5: Distribuce velikosti a lokalizace náhodně nalezených neprasklých iAN z metaanalýzy $n=68$ studií publikovaných do 3/2011

	Celkový počet iAN (%)
Velikost iAN	341 (100%)
<5 mm	214 (66%)
5-9 mm	101 (27%)
≥ 10 mm	26 (7%)
Lokalizace iAN	864 (100%)
a.cerebri anterior a její větve	154 (18%)
a.cerebri media	303 (35%)
a.carotis interna včetně a.communicans posterior	360 (42%)
a.communicans posterior	85 (10%)
vertebrobazilární povodí	47 (5%)

Riziko ruptury neprasklých iAN

ISUIA - International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms

Za účelem zhodnocení rizika ruptury u diagnostikovaného neprasklého iAN a možnosti srovnání s rizikem intervence bylo koncipováno a realizováno několik studií. Za nejlépe provedené jsou dle mnohých považovány dvě. Jsou to mezinárodní studie **ISUIA** (International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms) a Japonská studie **UCAS** (Japan Unruptured Cerebral Aneurysm Study) [39, 113, 114]. V první fázi studie ISUIA (retrospektivní) byl hodnocen pouze „přirozený průběh“ (riziko ruptury) u $n=1\ 449$ nemocných s $n=1\ 937$ neprasklými iAN, kteří byli sledováni v rámci $n=63$ center v Severní Americe a Evropě [114]. U nemocných bez předchozího SAK v anamnéze bylo riziko ruptury vyčísleno na 0.05% za rok pro velikost <10 mm a $\approx 1\%$ za rok pro větší výdutě. Rizikové faktory pro rupturu iAN zjištěné v této skupině byly: velikost výdutě (relativní riziko, [RR] 11.6 pro velikost AN 10–24 mm a 59 pro velikost >25 mm ve srovnání s výdutěmi velikosti <10 mm) a lokalizace v zadním povodí mozku (RR 13.8 pro místo bifurkace *a. basilaris* (basilar tip) iAN a RR 13.6 pro zadní versus přední mozkovou cirkulaci) anebo lokalizaci výdutě na *a. communicans posterior* (RR, 8.0). Mezi nemocnými s anamnézou SAK z jiného než sledovaného iAN bylo roční riziko ruptury vyčísleno na 0.5% pro velikost <10 mm a riziko $\approx 0.7\%$ ročně pro iAN větší velikosti. Rizikové faktory zjištěné v této skupině byly: lokalizace iAN v místě bifurkace *a. basilaris* (basilar tip AN; RR, 5.1) a vyšší věk nemocných. Druhá fáze studie představovala část prospektivní. Bylo sledováno $n=1\ 692$ nemocných s $n=2\ 686$ výdutěmi a průměrnou dobou sledování 4.1 let v rámci $n=61$ center v Severní Americe a Evropě [39]. Po zhodnocení výsledků sledování, byly hodnoty celkového rizika ruptury dále roztrženy dle velikosti iAN (s novou hranicí nejmenší velikostní skupiny <7 mm), přítomnosti SAK v anamnéze a lokalizace iAN (intraavernózní úsek *a. carotis interna*, přední mozková cirkulace vyjma *a. communicans posterior* a zadní mozková cirkulace včetně *a. communicans posterior*). Dle výsledků této studie nebyli nemocní bez předchozí ruptury ohroženi žádným rizikem ruptury při velikosti iAN <7 mm a jeho lokalizaci v přední mozkové cirkulaci, na rozdíl od lokalizace iAN v zadním povodí, kde bylo riziko ruptury pro tuto velikostní skupinu spočteno na 2.5% ročně. Riziko ruptury u nemocných s předchozí anamnézou SAK při velikosti <7 mm bylo spočteno na 1.5% ročně při lokalizaci v přední mozkové cirkulaci a 3.4% při lokalizaci

v zadním povodí. Předchozí anamnéza SAK nebyla u výdutí velikosti >7 mm rizikovým faktorem pro rupturu iAN [39]. Výsledky sledování studie ISUIA ukazuje tabulka č. 1.6.

Tabulka č. 1.6: Pětileté kumulativní riziko ruptury (%) ve studii ISUIA rozříděno dle velikosti a lokalizace neprasklého intrakraniálního AN

Lokalizace AN	velikost				
	<7mm	7 - 12 mm	13 - 24 mm	≥ 25 mm	
	bez SAK		předchozí SAK		
intrakavernózní úsek ACI (n=210)	0	0	0	3.0	6.4
ACI, MCA, ACA	0	1.5	2.6	14.5	40
VB povodí + PCoA	2.5	3.4	14.5	18.4	50

Výsledky sledování „přirozeného průběhu“ publikované ve studii ISUIA byly kritizovány z několika pohledů. Za prvé počet nemocných v jednotlivých kategoriích je malý, takže některé z odhadovaných výsledků mohou být nepřesné. Dále ve druhé fázi studie nebyly potvrzeny všechny rizikové faktory zjištěné v retrospektivní části sledování. Například posunem hranice nejmenší velikosti (<7 versus <10 mm) byla identifikována skupina iAN s extrémně nízkým rizikem ruptury. Když se ale hranice po spočtení výsledků takto „zpětně optimalizují“, snižuje se pravděpodobnost potvrzení výsledků další nezávislou studií. Dalším bodem kritiky bylo, že podíl nemocných indikovaných v prospektivní větvi k intervenci se v různých centrech lišil (indikace intervence versus observace nepodléhala randomizaci) a ve studii nebylo přesně definováno, dle jakých kritérií byli nemocní vybíráni k observaci. Obecně se lze domnívat, že vaskulární neurochirurgové a intervenční neuroradiologové volili konzervativní postup u nemocných s předpokládaným nižším rizikem ruptury iAN a toto „seleční bias“ mohlo zkreslit rizikový profil zařazených nemocných. Další zkreslení výsledků mohlo nastat vlivem odečtu sledovaných parametrů v různých centrech a časových intervalech („follow-up a detekční bias“). I přes uvedené a další limity, zůstává ISUIA jednou z nejdůležitějších provedených a počtem zařazených nemocných největší studií přirozeného průběhu u neprasklých iAN zahrnující data z populací Evropského regionu.

Metaanalýzy hodnotící riziko ruptury

Menších studií zabývajících se „přirozeným průběhem“ bylo publikováno několik. Metaanalýzu $n=19$ z nich od roku 1966 do roku 2005 včetně ISUIA zveřejnil Wermer v roce 2007 [115]. Jednalo se o zhodnocení sledování celkem $n=6\,556$ neprasklých iAN u $n=4\,705$ nemocných; >70% pacient-roků této sestavy tvořila data od nemocných zařazených do studie ISUIA. Jednotlivé sestavy se dle slov autora dramaticky lišily ve velikosti, délce sledování a povahy získávání dat (retrospektivní versus prospektivní). Pro všechna iAN bylo roční riziko ruptury spočteno na 1.2% ve studiích s průměrným sledováním <5 let, 0.6% ve studiích s průměrným sledováním 5 až 10 let a 1.3% v případě průměrného sledování >10 let. Bylo identifikováno několik rizikových faktorů pro rupturu iAN, a sice věk >60 let (RR, 2.0; 95% CI, 1.1–3.7), ženské pohlaví (RR, 1.6; 95% CI, 1.1–2.4), japonská anebo finská národnost (RR, 3.4; 95% CI, 2.6–4.4), symptomatická výduť (RR, 4.4; 95% CI, 2.8–6.8), velikost >5 mm (RR, 2.3; 95% CI, 1.0–5.2) a lokalizace iAN v zadní mozkové cirkulaci (RR, 2.5; 95% CI, 1.6–4.1). Roční riziko ruptury zjištěné pro všechny iAN velikosti <7 mm činilo 0.4%. Informace obsažené v jednotlivých studiích byly limitovány, takže nebylo možné zkoumat více než 1 rizikový faktor současně.

Dříve zmíněný systematický přehled literatury, který publikoval Rinkel a spol. [110] také obsahoval $n=9$ studií (z celkového počtu $n=23$) specifikujících riziko ruptury neprasklého iAN. Doba sledování zde činila $n=3\ 907$ pacient-roků. Celkové riziko ruptury iAN během sledování bylo vyčísleno na 1.9% (95% CI 1.5-2.4); pro výdutě velikosti <10 mm bylo roční riziko ruptury 0.7% (95% CI 0.5-1.0). Riziko ruptury bylo vyšší u a) osob ženského pohlaví (relativní riziko [RR] 2.1 [95% CI 1.1-3.9]), b) symptomatických výdutí (relativní riziko [RR] 8.3 [95% CI 4.0-17]), c) výdutě >10 mm v průměru (relativní riziko [RR] 5.5 [95% CI 3.3-9.4]) anebo d) lokalizaci iAN v zadní mozkové cirkulaci (relativní riziko [RR] 4.1 [95% CI 1.5-11]).

Studie UCAS - (Japan Unruptured Cerebral Aneurysm Study)

Ve velké prospektivní japonské studii UCAS [39, 113, 114] bylo sledováno $n=6\ 697$ nemocných s průměrnou dobou sledování $n=1.7$ let a celkové roční riziko ruptury vyčíslili autoři na 0.95%. Roční riziko ruptury se v jednotlivých velikostních skupinách dramaticky lišilo a bylo spočteno následovně: 0.36% pro velikost iAN 3 až 4mm, 0.50% pro velikost iAN 5 až 6 mm, 1.69% pro velikost iAN 7 až 9 mm, 4.37% pro velikost iAN 10 až 24 mm a 33.4% pro velikost iAN ≥ 25 mm. Rizikovými faktory pro rupturu iAN byli lokalizace (a. *communicans anterior* anebo na a. *communicans posterior* versus lokalizace na a. *cerebri media* hazard ratio 1.90 a 2.02) a přítomnost dceřiného vaku iAN (hazard ratio, 1.63). Dceřiný vak byl definován jako nepravidelná protruze stěny výdutě. Rodinný výskyt iAN ani předchozí anamnéza SAK nebyly spojeny s vyšším rizikem ruptury. Autoři zjistili, že podíl ruptur v japonské populaci je ve srovnání s dostupnými publikovanými daty vyšší a upozorňují, že jejich výsledky nemusí být obecně aplikovatelné pro jiné populace.

Další malé prospektivní studie hodnotící riziko ruptury neprasklých iAN v Japonsku

Další recentně publikovaná malá studie z Japonska sledovala $n=448$ výdutí velikosti <5 mm u $n=374$ nemocných. Průměrná doba sledování byla $n=41$ měsíců [116]. Celkové roční riziko ruptury činilo 0.5%. Jako rizikové faktory pro rupturu byly zjištěny větší velikost iAN, mladší věk (hranice nespecifikována), hypertenze v anamnéze a přítomnost vícečetných lézí. Všechny případy ruptury během sledování byly zaznamenány v přední mozkové cirkulaci a větší část byla zaznamenána u nemocných bez SAK v osobní anamnéze anebo jakéhokoliv iAN v rodinné anamnéze. Tím se nepotvrdila data z ISUIA. Je však nutno opět zdůraznit, že nemocní byli japonské národnosti a zatím není jasné, zda je možné jejich validní srovnání s evropskými populacemi.

V jiné malé studii z Japonska bylo sledováno $n=419$ nemocných s $n=529$ neprasklými iAN, průměrná doba sledování byla $n=2.5$ roku [117]. Riziko ruptury bylo spočteno na 1.4% ročně pro všechna iAN. Jako nezávislé rizikové faktory ruptury byly zjištěny: větší velikost iAN, lokalizace v zadní mozkové cirkulaci a anamnéza předchozího SAK. Roční riziko ruptury pro nemocné bez SAK v anamnéze a iAN velikosti <5 mm činilo 0.6%. Zde je ale nutné zdůraznit, že $n=5$ z $n=19$ iAN prasklých během sledování nedosahovalo velikosti 7 mm a bylo nalezeno v přední mozkové cirkulaci, navíc u nemocných bez předchozí ataky SAK v anamnéze. Roční riziko pro tuto skupinu autoři nevyčíslili, ale je pravděpodobné, že ve srovnání s daty z ISUIA by bylo vyšší.

Z dostupných informací není možné stanovit důvod, proč uvedené tři japonské studie nepotvrdily informace o extrémně nízkých rizicích ruptury pro některé podskupiny ze studie ISUIA. O tom, zda byl důvodem fakt, že Japonská populace je stran rizik SAK zcela specifická a odlišná anebo zda by to mohlo znamenat „selhání“ ISUIA v širším konceptu, se

vedou v odborných kruzích dohady. Limitace japonských studií spočívá krom jiného v jejich krátké době sledování, u všech dohromady jde průměrně o ≤ 4.1 let [118].

Prospektivní sledování malých iAN

Jedna studie z Californie se specificky zaměřila na posouzení rizika ruptury malých iAN [119]. Autoři prospektivně sledovali kohortu nemocných s $n=319$ iAN o velikosti <7 mm v průměru $n=2.4$ let sérií CTA a MRA vyšetření. Nebyl zde zaznamenán žádný případ ruptury, což korespondovalo s výsledky ISUIA pro tuto podskupinu. Autoři spočetli roční riziko růstu o alespoň 0.75 mm na 5.4%. Tvůrci studie ale varují, že některé údaje o růstu iAN by mohly být falešně pozitivní, možné zkreslení výsledků připisují způsobu grafického kontrolování.

Prospektivní sledování nemocných s familiárním výskytem iAN

Prospektivní sledování studie FIA (The Familial Intracranial Aneurysm) [120] přineslo informace o riziku SAK pro nemocné s rodinnou zátěží. Celkem bylo zařazeno $n=113$ nemocných s $n=148$ neprasklými iAN, téměř všechny výdutě byly velikosti <7 mm a žádný ze zařazených nemocných neměl SAK v anamnéze. Průměrná doba sledování byla $n=1.5$ roku. Mezi těmito nemocnými byly zaznamenány $n=2$ případy SAK u iAN velikosti 3 a 5 mm, obě výdutě byly lokalizovány na *a. communicans anterior*. Roční riziko ruptury bylo vyčísleno na 1.2% (95% CI, 0.14%–4.3%), tj. hodnota 17ti násobně vyšší než srovnatelná skupina v ISUIA. Malé množství zařazených nemocných a široký interval spolehlivosti ale vedou k trvající nejistotě stran rizika ruptury u nemocných s familiárním výskytem AN [118].

Skórovací systém PHASES

Na základě dat sesbíraných z prospektivních kohortních studií ve Spojených Státech, Kanadě, Nizozemsku, Finsku a Japonsku byl navržen skórovací systém PHASES (Population, Hypertension, Age, Size, Earlier Subarachnoid haemorrhage), který je určen k výpočtu pětiletého kumulativního rizika ruptury aneurysmatu [121] (tabulka č. 1.7). Další analýzou se zjistilo, že tento systém je aplikovatelný i k predikci rizika růstu iAN [122].

Vliv dynamiky iAN na riziko jeho ruptury

Ve výsledcích studie ISUIA jsou obsaženy informace o riziku ruptury po roztřídění iAN do jednotlivých skupin dle lokalizace a velikosti v okamžiku jejich diagnostikování. Tato informace by však neměla být brána jako definitivní měřítko nebezpečí prasknutí iAN krom jiného i proto, že v nich není zohledněn faktor dynamiky růstu výdutě a její stability. Několik zveřejněných prací ukázalo, že riziko ruptury výdutě se v případě jejího růstu v čase zvyšuje [123, 124]. V nedávno publikované prospektivní observační studii zaznamenali autoři zvýšení rizika ruptury iAN právě v případě jeho dokumentovaného růstu [125]. Pomocí vyšetření MR angiografie zde bylo sledováno $n=1\ 325$ iAN u $n=1\ 002$ nemocných. Z uvedeného celkového počtu, byl v $n=18$ případech graficky zdokumentován růst výdutě. Autoři vyčíslili roční riziko ruptury na 18.5% u iAN s prokázaným růstem a zjistili, že v 90.3% by iAN bylo detekováno před rupturou v případě provádění screeningových kontrol dynamiky vývoje v intervalu 6 měsíců.

V dalším menším sledování celkem $n=258$ iAN byl prokázán růst výdutě v 18% případů. Roční riziko ruptury v případě růstu bylo vyčísleno na 2.4% a u iAN bez prokázaného zvětšování velikosti to bylo 0.2%. Stejně jako v předchozí studii byla některá iAN v průběhu

sledování ošetřena, takže ve skutečnosti mohou být rizika vyšší [126]. Používání neinvazivního screeningu růstu iAN u nemocných s diagnostikovaným neprasklým iAN se tak zdá být opodstatněno.

Tabulka č. 1.7: Skórovací systém **PHASES** (**P**opulation, **H**ypertension, **A**ge, **S**ize, **E**arlier Subarachnoid haemorrhage), který je určen k výpočtu 5-letého kumulativního rizika ruptury neprasklého iAN

PHASES	body	součet	5 - leté riziko ruptury (%)
P - population (populace)		0 - 2	0.4
Evropa (bez Finska)/ Severní Amerika	0	3	0.7
Japonsko	3	4	0.9
Finsko	5	5	1.3
H - hypertension (hypertenze)		6	1.7
ne	0	7	2.4
ano	1	8	3.2
A - age (věk)		9	4.3
do 70 let	0	10	5.3
více než 70 let	1	11	7.2
S - size (velikost)		12+	17.8
< 7 mm	0		
7.0 - 9.9 mm	3		
10.0 - 19.9 mm	6		
≥ 20 mm	10		
E - earlier SAH (předchozí subarachnoidální krvácení)			
ne	0		
ano	1		
S - site (lokalizace)			
a. carotis interna	0		
a. cerebri media	2		
a. cerebri anterior, a. communicans posterior, vertebrobasilární cirkulace	4		

Seznam dosud zjištěných rizikových faktorů ruptury iAN

Několik dalších autorů také recentně referovalo svá pozorování zabývající se problematikou rizika ruptury neprasklých iAN. Pro metodologické nedostatky mohou být závěry a spolehlivost jejich tvrzení považovány za limitované. V těchto studiích je identifikováno několik faktorů, již mají vliv na riziko ruptury intrakraniálního aneurysmatu. Jako zvláštní skupinu můžeme vyčlenit faktory „behaviorální“, jakými jsou: neléčená hypertenze, kouření [127], požívání alkoholu a užívání sympatomimetických látek (např. kokainu), extrémně nízká hodnota BMI, emoční stres [128-130], konzumace jogurtů ve finské populaci [131], nízká konzumace zeleniny [132]. Dle dalších sdělení byla pozorovaná vyšší tendence ruptury v případech: a) aneurysmat v přední mozkové cirkulaci u nemocných ve věku pod 55 let, b) výdutí v zadní mozkové cirkulaci u osob mužského pohlaví a c) v případě nálezu basilar tip aneurysmatu u osob s nízkou spotřebou alkoholu [133]. Riziko ruptury výdutě dle některých studií není zvýšeno během těhotenství, porodu ani šestinedělí [134, 135].

Incidence SAK

Incidence subarachnoidálního krvácení se v různých oblastech světa značně různí. Výsledky studie světové Zdravotnické Organizace **MONICA** (Multinational **MONI**toring of trends and determinants in **CARDIO**vascular disease) [79] krom jiného ukázaly, že míra variability roční incidence SAK vztážená k věku nemocného se v Evropě a Asii liší v řádu desetinásobku. Nejnižší výskyt SAK byl zaznamenán v Číně, kde incidence činila 2.0 nových případů SAK/100 000 obyvatel/rok, naproti tomu ve Finsku byla incidence 22.5 nových případů SAK/100 000 obyvatel/rok. Celková 28denní CFR (case fatality rate = procento úmrtí po atace SAK) celé populace studie činila 42%, jako rizikové faktory horšího výsledku léčby po atace byly určeny vyšší věk a hraničně i ženské pohlaví. Procento úmrtí bylo vyšší v zemích Východní Evropy ve srovnání s Evropou Západní [136]. V roce 2007 publikoval de Rooij systematický přehled literatury, ve kterém byla analyzována data z $n=51$ studií a $n=58$ různých populací v $n=21$ zemích [137]. Nejvyšší riziko SAK bylo vyčísleno pro japonskou populaci, incidence 22.7 (95% CI 21.9-23.5) nových případů/100 000 obyvatel/rok, následovalo Finsko s incidencí 19.7 (95% CI 18.1-21.3) nových případů/100 000 obyvatel/rok. Nejnižší incidence SAK v rámci této studie byla zaznamenána v Jižní a Střední Americe, tj. 4.2 (95% CI 3.1-5.7) nových případů/100 000 obyvatel/rok. Průměrná incidence ve zbylých regionech činila 9.1 (95% CI 8.8-9.5) nových případů/100 000 obyvatel/rok. Kumulativní incidence SAK u ženského pohlaví byla 1.24krát vyšší (95% CI 1.09-1.42) než u mužů, věková hranice rozdílu činila 55 let a dále stoupala. Dále byl identifikován rozdíl kumulativní incidence SAK dle věkových skupin. Referenční hodnotou byl věk 45-55 let. Relativní riziko ve věkové skupině mladší než 25 let činilo 0.1 (95% CI 0.08 – 0.14), v další skupině (85 a více let) to bylo 1.61 (95% CI 1.24-2.07). Autoři dále konstatovali, že mezi lety 1950 až 2005 klesala incidence v průměru o 0.6% (1.3% vzestup až 0.1% pokles) ročně. Právě popsany poslední závěr je v rozporu s několika dalšími sděleními, dle kterých incidence SAK zůstává po dobu posledních 4 dekád stabilní [138-144]. Další recentně publikovaný přehled populačních studií s primárním cílem analyzovat celosvětovou incidenci všech typů mozkových příhod uvádí roční incidenci SAK v rozmezí 2 až 16 nových případů /100 000 obyvatel/rok [144]. Dle výsledků této studie byla incidence SAK v zemím s nízkým až středním příjmem (hodnoceno pomocí kritérií klasifikace příjmů jednotlivých zemí dle světové banky (<https://blogs.worldbank.org/opendata/new-country-classifications-2016>) téměř dvounásobní ve srovnání s krajinami s vysokým příjmem [144]. Předěšle naznačený závěr, že incidence SAK stoupá s věkem, byl opakovaně potvrzen několika autory a hranice postupného zvyšování byla stanovena na 50 let věku [136, 145-147]. Většina studií také uvádí, že incidence je vyšší u osob ženského pohlaví [139-141, 145, 148-150]. Krom již zmíněných geografických faktorů, se na četnosti SAK může podílet i etnická a rasová příslušnost. Naznačují to některé studie ze Severní Ameriky, kde četnost SAK byla pozorována ve vyšší míře u hispánců a afroameričanů nežli v bílé populaci [151-153]. Subarachnoidální krvácení z prasklého iAN je relativně málo časté v dětské populaci. Incidence stoupá s věkem dítěte a pohybuje se v rozmezí 0.18 až 2.0 nových případů SAK/100 000 obyvatel/rok [137, 154]. Oficiální epidemiologická data pro Českou republiku nejsou k dispozici, incidence se odhaduje na 6-10 nových případů SAK/100 000 obyvatel/rok [155].

Mortalita a morbidita SAK

Recentně publikovaný rozbor dat získaných metaanalýzou $n=56$ populačních studií ukazuje, že mortalita následkem SAK zůstává v celosvětovém měřítku pořád relativně vysoká [144]. Klesající trend rizika byl zaznamenán během posledních $n=25$ let v industrializovaných zemích [139, 142, 156-158]. Jedna americká studie publikovala pokles mortality o 1% ročně v období let 1979 až 1994 [159]. Jiná studie poukazovala na pokles úmrtnosti z 57% v 70tých letech

minulého století na 42% v 80tých letech [140, 141, 147, 148, 151, 160, 161]. Další práce publikovány mezi lety 1980 a 2002 uvádějí hodnoty v rozmezí od 26% po 36% [140, 141, 147, 148, 151, 160, 161]. Procenta mortality po SAK se v publikovaných epidemiologických studiích celkově značně liší a dosahují hodnot 8-67% [158]. Je zde patrná značná regionální variabilita. Dle jedné metaanalýzy byl medián mortality v USA vyčíslen na 32%, v Evropě to bylo 43-44% a v Japonsku 29% [158]. Uvedené hodnoty byly ale extrahovány ze studií, kde procento předhospitalizační mortality nebylo uvedeno. Zde si musíme uvědomit, že pozorovaný pokles mortality je v korelaci se zvýšenou proporcí nemocných přežívajících v rámci nemocniční péče. Průměrný věk nemocných v době ataky SAK stoupá a bylo zaznamenáno, že tento jev má negativní vliv na procento přeživších [158]. Na přežívání mohou mít vliv i pohlavní a rasové rozdíly. Některé studie naznačují, že mortalita je vyšší u žen než u mužů [139, 156, 159] a je také vyšší u orientálců, konkrétně u amerických Indiánů, obyvatel Aljašky, asijských a pacifických ostrovů ve srovnání s bílou populací [162].

Dostupné populační studie přeživších nemocných nabízí ne zcela rozsáhlé informace o jejich celkovém klinickém stavu [79]. Klinické práce hodnotí výsledný stav nemocných nejčastěji pomocí stupnice mRS (modified Rankin Scale, tabulka č. 1.8), méně často pomocí pětistupňové škály GOS (Glasgow Outcome Scale, tabulka č. 1.9). Dle metaanalýzy, kterou publikoval Niewkamp a kol., se uváděná morbidita pohybuje v rozmezí 8% až 20% [158]. Celkové výsledky randomizované studie ISAT (International Subarachnoid Aneurysm Trial) do tohoto kontextu zapadají. V době zhodnocení 1 rok po atace SAK bylo celkem 12% nemocných ve skupině mRS 3 (signifikantní omezení v každodenní činnosti) a dalších 6.5% nemocných bylo funkčně zcela závislých na okolí (mRS 4-5). Celková morbidita vyjádřena pomocí mRS tedy činila 18.5% [163]. Dle některých autorů je škála mRS relativně málo senzitivní, protože nezahrnuje míru kognitivní dysfunkce, změny chování či schopnosti resocializace po atace SAK [79]. Tento fakt dle jejich názoru může výrazně podhodnotit vliv ataky SAK na funkční stav a kvalitu života nemocných. Některé práce uvádějí, že prevalence deteriorace intelektu je u nemocných po atace SAK relativně vysoká. Dle jednoho sdělení je i přes pomalé zlepšování během 1. roku po atace stav trvalý u 20% nemocných a bývá spojen s pomalejším zotavováním a následně nižší kvalitou života [164, 165]. Pokles mentálních funkcí může být podle psychologů také doprovázen poruchou nálady (strach, deprese), zvýšenou únavností, anebo spánkovou poruchou. Proto někteří autoři doporučují hodnotit stav přeživších nemocných podle stupnice více zohledňující jejich celkovou kvalitu života [164-169].

Tabulka č. 1.8: Modifikované Rankinovo skóre

Stupeň	Popis
1	Bez deficitu. Schopen provádět všechny běžné aktivity.
2	Lehký deficit. Neschopen provádět všechny aktivity ve srovnání s předchorobím ale jinak samostatný.
3	Středně těžký deficit. Potřeba částečné asistence v běžných denních činnostech.
4	Středně těžký deficit. Neschopen chůze bez asistence ani zvládat běžné úkony sebeobsluhy
5	Těžký deficit. Upotán na lůžko a vyžadující kontunuální ošetrovatelskou péči
6	Smrt

Tabulka č. 1.9: Glasgow Outcome Scale (GOS)

Stupeň	Popis
1	Smrt
2	Perzistentní vegetativní stav. Nemocný nevykazuje žádné známky kortikální funkce
3	Těžké postižení. Namocný je oře všdomí, sle tšžce postižen. Vyžaduje kontinuální asistenci v běžných denních činnostech
4	Lehké postižení. Nemocný je nezávislý od okolí v běžných denních činnostech. Zahrnuje formy lehkého neurodeficitu (končetinová lateralizace, fatická porucha, porucha intelektu anebo osobnosti)
5	Dobré zotavení. Namocný je zcela bez neurologického anebo psychologického deficitu

V současné době známe několik faktorů, které ovlivňují výsledný stav nemocného po atace SAK. Jsou to:

- tíže iniciálního klinického stavu (Hunt - Hess a WFNS Skóre) [90, 91],
- intrakraniální grafický nález v době diagnostiky (tíže SAK dle Fisherovy stupnice, přítomnost edému mozku, hematomu, ischemie, nález vasospazmů) [170-173],
- reruptura prasklého iAN před jeho ošetřením [174],
- charakteristika iAN (lokalizace, tvar, velikost, vztah k okolní vaskulatuře a anatomickým strukturám) [174],
- iniciální biologický stav nemocného (věk, komorbidity) [175],
- interní komplikace spojené s pobytem v nemocničním zařízení po atace SAK (hyperglykémie, anémie, edém plic, pneumonie, sepse, minerálový rozvrat) [176, 177],
- zkušenosti a charakter pracoviště [178-180].

Grafické zobrazení iAN

Současně dostupné metody zobrazení iAN

V současné době máme k dispozici 3 různé modality ke grafickému zobrazení intrakraniálních aneurysmat. Jsou to digitální subtrakční angiografie (DSA), CT angiografie (CTA) a MR angiografie (MRA). Všechny metody byly v posledních letech značně technologicky zdokonaleny a jsou dle specifik požadavků střídavě využívány jak ve fázi diagnostické, např. k přesnému zobrazení anatomie vaku aneurysmatu, zejména jeho vztahu k přívodným tepnám či perforátorům, tak i ke kontrolnímu sledování řečiště po ošetření výdutě [118, 181-183].

Digitální subtrakční angiografie (DSA)

DSA zůstává i nadále „zlatým standardem“ v diagnostice nepresklých iAN [118]. S příchodem 3D rotační angiografie je možné vyhotovit projekce ještě mnohem detailněji než při standardním využití planárního 2D zobrazení. Řada studií také ukazuje na větší senzitivitu DSA ve srovnání s CTA i MRA, zejména u výdutí menších než 3 mm v průměru [184-187]. Je ovšem nutno mít na paměti, že i tento „zlatý standard“ je zatížen jistou malou rizikovostí. Možné komplikace vyšetření zahrnují především rizika spojená s aplikací kontrastní látky, nově vzniklou mozkovou ischemií, mechanické poškození tepny a další [188-191]. Riziko vyšetření je zvýšeno také u nemocných s renální insuficiencí a Ehlers-Danlosovým syndromem, proto

je doporučeno v podobných případech volit vyšetření neinvazivní [15, 19, 118]. Výsledky metaanalýzy autorů Clofta a kol. publikované v roce 1999 ukazují, že riziko nového trvalého neurodeficitu po vyšetření DSA u nemocných s iAN (zahrnuti byli i nemocní po SAK s neprasklou výdutí) či s AVM je 0.07% [192]. Riziko radiačního poškození je během jednoho diagnostického výkonu nízké, potenciálně škodlivá pro vyšetřovaného by mohla být jeho opakovaná expozice RTG záření a s ní spojený efekt kumulativní radiace [193]. Výsledky metaanalýzy možné škodlivosti kontrolní DSA u nemocných po ošetření AN ukázaly, že u takových nemocných je riziko komplikace při vyšetření ve srovnání s diagnostikou předoperační několikanásobně vyšší, a to na konečných 0,43% [194]. Z výše uvedených důvodů není DSA jako standardní metoda dalšího sledování doporučována.

CT angiografie (CTA)

Vlivem stoupající dostupnosti multidetektorových CT skenerů je CTA v současné době často prováděna jako běžná součást nativního CT vyšetření z různých důvodů. K dispozici je řada přístrojů mnoha generací. Obecně lze uzavřít, že v současné době je senzitivita, specificita a přesnost CTA vyšetření při detekci AN do vysoké míry srovnatelná s parametry 3D rotační DSA. Jedna studie dokonce uvádí celkovou srovnatelnost obou typů vyšetření 96.3% pro senzitivitu, 100% stran specificity a 94.6% srovnatelnost geometricko-anatomické přesnosti zobrazení iAN. Je ale potřeba dodat, že senzitivita detekce AN velikosti pod 3 mm byla pouze 81.8% [195]. Metaanalýza publikovaná v roce 2003, zahrnující $n=1\ 251$ vyšetřovaných v rámci $n=21$ studií, uváděla senzitivitu CTA 93.3% a specificitu 87.8% v porovnání s DSA [196]. CTA byla navíc velice přínosná v detekci intramurálních kalcifikací a trombů, ale i okolních kostěných struktur, které mohou mít signifikantní význam pro léčebnou rozvahu [197]. Nicméně, CT rekonstrukční metody nemusí vždy přesně zobrazit skutečné anatomické vztahy mezi krčkem AN, mateřskou tepnou, vakem a malými perforátory [198]. Přes popsané nedostatky a také vzhledem ke své relativně vysoké senzitivitě a specificitě i v detekci menších AN (do 3mm) můžeme CTA při detekci iAN považovat za vhodné iniciální diagnostické zobrazení. Limitaci stran následného sledování představuje výrazná tvorba artefaktů z kovových materiálů zavedených do oblasti, např. během ošetření AN. Další faktor, na který by měl být v této souvislosti brán zřetel, je nemalá radiační zátěž [199-202].

MR angiografie (MRA)

K zobrazení iAN pomocí MRA se standardně využívá sekvence time-of-flight (TOF), popřípadě sekvence postkontrastní. Zatím není jasné, která z těchto sekvencí je vhodnější, existuje ale datová metaanalýza, podle které se senzitivita MRA vyšetření při detekci iAN pohybuje v rozmezí od 74% do 98% [203]. Nicméně jiná studie ukázala, že senzitivita takového vyšetření je 79%, a to jen v případech, kdy snímky byly hodnoceny zkušenějšími radiology, zásadní vliv na odečet výsledku měla v této studii také velikost výdutě. Aneurysmata pod 3 mm byla detekována zkušenějšími radiology s 89% senzitivitou [204-206]. Uvedená data naznačují, že v detekci iAN větších než 3mm může být užitečnou skrínigovou metodou i MRA. Poměrně recentní analýza detekce malých iAN (≤ 5 mm) za pomoci MRA s aplikací volume rendering techniky (3D TOF MRA - VR) proti standardní DSA ukázala velmi vysokou přesnost VR techniky pro správný odečet případné přítomnosti AN (96.4% - 97.3% při hodnocení zkušeným radiologem), ale zatížené méně správnou interpretací tepenné anatomie (infundibulum vs AN) a výskytem efektu fúzování kontrastu v ohybu cév, což vedlo k navýšení falešně pozitivních a falešně negativních výsledků. Nicméně, studie ukazují, že touto metodou a za použití správného protokolu by měla být detekovatelná i malá iAN [207]. Stran sledování po ošetření iAN, zůstává MRA i s rizikem výskytu „MRI susceptibility“ artefaktů efektivní alternativou vůči

invazivnímu vyšetření [208-213]. Metaanalýza výsledků kontrolního vyšetření iAN ošetřených spirálkami, která byla zobrazována pomocí kontrastní MRA, ukázala, že senzitivita MRA v detekci reziduální výdutě je 92% a specificita 96% ve srovnání se senzitivitou DSA [214]. Mnozí autoři přesto připouštějí riziko, že přítomnost „MRI susceptibility“ artefaktu může v zobrazení ošetřeného AN způsobit podhodnocení míry reziduálního plnění a následně vynutit provedení DSA k přesnější verifikaci stavu a lepší možnosti indikovat eventuální nové ošetření plnicího se iAN [193, 211, 212]. Vzhledem ke své vysoké senzitivitě při detekci reziduální výdutě, méně výrazným metalickým artefaktům ve srovnání s CTA a menší invazivitě ve srovnání s DSA, zůstává MRA vhodnou možností k dalšímu sledování ošetřených iAN. V případě diagnostikovaného iAN indikovaných k observaci u osob s renální insuficiencí anebo v případě nemocných s žádoucí nižší radiační expozicí je TOF MRA vhodnou alternativou CTA [118]. Samozřejmostí je kontraindikace tohoto typu vyšetření v přítomnosti MR nekompatibilního kovového materiálu v těle nemocného, nutné je vždy anamnestické ověření [215-217].

Diagnostika SAK

Základní grafickou metodou k detekci SAK stále zůstává nativní CT vyšetření mozku [79]. Senzitivita vyšetření do 3 dnů po atace je téměř 100% [218], po 5-7 dnech od příhody začíná ale prudce klesat [219-223]. Detekce proběhlého krvácení je v případě negativního CT vyšetření možná za použití lumbální punkce a spektrofotometrického vyšetření získaného likvoru s detekcí rozpadových produktů hemoglobinu [224-227]. Nově je možné CT-negativní SAK staršího data detekovat i neinvazivním MRI vyšetřením. Přítomnost rozpadových produktů hemoglobinu je v MR možné zobrazit využitím sekvencí DWI, gradient ECHO, fluid-attenuated inversion recovery a proton density [228-230]. K detekci AN jako zdroje krvácení rutinně slouží dnes běžně dostupné CTA vyšetření. Nevýhodou CTA ale zůstává menší spolehlivost v detekci AN do 3 mm a relativně méně exaktní zobrazení vaskulárních anatomických poměrů, důležitých pro výběr vhodné metody k ošetření případné prasklé výdutě [187, 195, 196, 198, 231, 232]. Popsané nedostatky klasického CTA vyšetření jsou zčásti překonány u dvou novějších technik, jmenovitě dual-energy CTA a CTA-MMBE (multisection CTA combined with matched mask bone elimination). Nevýhodou zmíněných vyšetření prozatím zůstává relativně omezená dostupnost [233-235]. V mnoha centrech tak zůstává angiografické vyšetření intrakraniálních cév nemocných po atace SAK běžnou součástí diagnostického algoritmu [79]. CTA může být považováno za dostačující metodu u některých nemocných s AN indikovanými k chirurgickému ošetření [236]. Literární data stran míry relevance diagnostické DSA pro konečné rozhodnutí o indikaci ošetření výdutě endovaskulárně zatím nejsou jednotná [237-242].

Doporučení dalšího sledování

V současné době není k dispozici žádné oficiální doporučení odborných neurochirurgických společností stran optimální frekvence dalšího grafického sledování po chirurgickém ošetření neprasklého iAN a k tématu nebyly publikovány ani metaanalýza či systematický přehled literatury. Ze zprávy American Heart Association (AHA) s poslední aktualizací oficiálního doporučení k léčbě neprasklých iAN z roku 2015 [79] vyplývá, že většina pracovišť další grafická zobrazení po kompletním vyřazení AN z cirkulace (hodnoceném peroperačně chirurgem zrakem anebo za pomoci ICG videoangiografie) neprovádí buďto vůbec, anebo indikuje DSA k verifikaci vyřazení AN z cirkulace v časném pooperačním období [118, 201]. Dle literárních dat mají endovaskulárně ošetřené výdutě vyšší tendenci k neúplnému vyřazení z cirkulace a recidivě plnění, proto bývá další sledování iAN ošetřených endovaskulárně

častější než v chirurgické větvi. První kontrola po ošetření bývá často provedena s časovým odstupem 6 měsíců až 1 rok po intervenci [193, 206, 208-211, 243]. Další sledování bývá v obou větvích individuální a záleží na zvyklostech pracoviště, stupně vyřazení AN z cirkulace a individuálních faktorech na straně nemocného. Potřeba dlouhodobého následného sledování je zjevná zejména u endovaskulárně ošetřených iAN jež nejsou zcela vyřazena z cirkulace. Některé studie ukazují, že vyšší riziko recidivy plnění je u a) iAN se širokým krčkem, b) větších iAN a c) iAN již nejsou plně vyřazeny z cirkulace [243, 244].

Důvodem delšího sledování nemocných v obou větvích je také riziko formace iAN *de novo* [245]. Delší sledování je doporučováno i u nemocných s diagnostikovaným AN indikovaným ke konzervativnímu postupu. Existují totiž data, která potvrzují růst výdutě v čase a tím i zvyšující se riziko ruptury [28, 123, 124, 126, 246, 247]. Doporučení frekvence kontrol na základě populační studie není k dispozici. Většina prací v literatuře uvádí volbu první kontroly po diagnostice AN s odstupem 6 až 12 měsíců [39, 117, 248-250]. Další kontrola je pak doporučována s odstupem 1 až 2 let v případech stabilní velikosti vaku iAN [38]. Následná grafická vyšetření v rámci sledování stavu cévního řečiště u nemocných po ošetření prasklého iAN bývají rovněž indikována, frekvence dalších kontrol a výběr modality bývají individuálně uzpůsobovány, s přihlédnutím k podobným preferencím jako u nemocných s neprasklými iAN [79].

Chirurgická léčba iAN

Historie chirurgické léčby

V posledních dekádách jsme svědky vývoje nových a kontinuálního zlepšování stávajících technologií určených k bezpečnějšímu a efektivnějšímu ošetření širokého spektra vaskulárních patologií CNS. Z vývoje profituje ve svých základních principech i chirurgická léčba iAN. Za klíčový moment počátku moderní chirurgie iAN je považováno první naložení stříbrné svorky na krček výdutě v roce 1936 [251-253]. Principiální základy klipování však byly položeny již předchozími generacemi neurochirurgů.

Princip Hunterovy ligace vnitřní krkavice

První inovativní koncept chirurgického ošetření iAN byl založen na hunteriánském principu proximální ligace přírodní tepny. Poprvé ligační techniku popsal skotský vědec a neurochirurg John Hunter v roce 1748 [254, 255]. Hunter tak navodil trombózu uvnitř výdutě periferní tepny. V roce 1805 použil londýnský chirurg A. P. Cooper hunteriánskou techniku k ošetření výdutě krčního úseku *a. carotis interna*, jeho nemocný ale po zákroku zůstal hemiplegický a krátce nato zemřel [256]. Cooper provedl podobný zákrok ještě v roce 1808 při ošetření „pulzující léze v oblasti úhlu mandibuly“ a dle vlastního hodnocení ve zmíněném případě patologii „úspěšně vyléčil“ [257].

První zmínky o úspěšné chirurgické ošetření iAN jsou někdy označovány jako „náhodné řízení osudu“. Jde většinou o nálezy klinicky nemanifestních výdutí během chirurgické intervence pro jinou nitrolebeční patologii. Mezi prvními popsal podobné zjištění Viktor Horsley. V roce 1885 referoval nález gigantické výdutě s útlakem chiasmatu na *a. carotis interna*, jež byla v předoperační úvaze považována za adenom hypofýzy. Výduť ošetřil oboustrannou okluzí vnitřní krkavice [8, 252, 258]. Horsley použil karotickou ligaci ještě v roce 1902, kdy během operace předpokládaného tumoru ve střední jámě lebni našel iAN na *a. carotis interna* [259]. Přestože náhled některých současných neurochirurgů na význam užívání hunteriánské metodiky z pohledu vývoje ošetřování iAN zůstává skeptický [260], dle mého

názoru nelze metodiku nezmínit. Byla to totiž právě hunteriánská ligace, která jako historicky první metoda umožnila průkopníkům cerebrovaskulární chirurgie ošetřit iAN. S dalším vývojem oboru byla i hunteriánská ligace vylepšena. V roce 1905 prezentoval William Halsted svůj koncept, který počítal s „postupným zužováním“ krkavice za účelem minimalizace chirurgické morbidity [261]. Halstedovo „vylepšení“ vedlo řadu chirurgických badatelů (jakými byli např. Dott, Crutchfield, Selverstone, Kindt, a Drake) k pozdější invenci ve vývoji vaskulárních klipů anebo turniketů, které bylo možné aplikovat napříč arterií a docílit její uzávěr postupně, během několika dnů [262-266].

Význam proximální karotické ligace v léčbě i AN byl zpochybňován již od počátku jejího užívání. Během 60-tých let bylo publikováno několik originálních i přehledných článků, kde autoři demonstrovali vysoká rizika mortality a morbidity hunteriánské ligace [267-269]. Podíl iAN, které se podařilo úspěšně vyřadit ligací z cirkulace, byl nepřiměřeně nízký a efekt metody byl často omezen jen na výdutě *a. carotis interna* [267-270]. V roce 1977 publikoval Winn relativně zásadní pozorování, že riziko opakovaného krvácení z prasklého iAN po ošetření tímto způsobem je srovnatelné s rizikem reruptury neošetřené výdutě [271].

Rozšíření Hunterova principu - chirurgický trapping intrakraniálních aneurysmat

V roce 1932 provedl A. H. Olivecrona jako první neplánovaný chirurgický trapping s následnou excizí velkého iAN na *a. cerebelli posterior inferior* [272, 273]. Inspirován metodou provedl W. E. Dandy (1935) úspěšný trapping iAN na intrakavernósním úseku vnitřní krkavice s uzávěrem tepny proximálně od krčku výdutě a pak intrakraniálně [274]. Dandy jako první (1944) provedl rovněž ligaci *a. vertebralis* pod prvním krčním obratlem k ošetření iAN na tepně [270]. H. Schwartz popsal svou zkušenost s přímým chirurgickým přístupem k iAN na *a. basilaris*, které úspěšně ošetřil technikou trapování s použitím stříbrných svorek [275]. V roce 1956 provedl Logue ligaci proximální části dominantní *a. cerebri anterior* k ošetření nemocného s prasklým iAN na *a. communicans anterior* [276]. Později Tindall popsal ligaci vnitřní krkavice v krčním úseku k ošetření prasklého iAN na *a. communicans anterior* za účelem jeho trombotizace [277].

Počátky přímého ošetření intrakraniálních AN

Technologie dostupné k ošetření iAN byli v třicátých letech minulého století omezené. Ligatury a stříbrné svorky byly v tuto dobu jedinými dostupnými nástroji v rukách vaskulárních neurochirurgů. Možnost docílit hemostázu v případě peroperační ruptury výdutě byla značně omezená. V roce 1931 předvedl nový koncept ošetření nitrolebečních výdutí N. Dott. Ošetřil prasklé iAN tím, že ho vypreparoval a stěny obalil svalovou tkání odebranou ze stehna nemocného. Podle spekulací některých autorů převzal Dott tuto techniku od Cushinga během své rezidence na jeho pracovišti v letech 1923 a 1924 [252, 278, 279]. Cushing totiž v roce 1925 publikoval svou monografii, kde popisuje právě obložení iAN svalem, ale v kombinaci s ligací krčního úseku *a. carotis interna* [280]. Již Dott rozpoznal a popsal, že většina iAN je lokalizována v místě spojení anebo větvení arterií a přítomnost výdutě spojoval s oslabením cévní stěny [279]. Propagoval konzervativní postup u většiny iAN v přední mozkové cirkulaci, ale doporučoval ligaci vnitřní krkavice v jejím úseku proximálně od Willisova okruhu [281]. I jiní neurochirurgové tohoto období referovali své zkušenosti s ošetřením výdutě přímou preparací a obložením svalem za účelem posílení oslabené cévní stěny [282-284].

Počátky chirurgického klipování

H. Cushing sice jako první popsal použití stříbrné svorky během intrakraniální operace v roce 1911 [285], jednalo se ale o operaci tumoru a svorku Cushing použil k okluzi krvácející tepny, protože nemohl provést cévní ligaturu. Plánované ošetření vakovitého iAN nasazením svorky na krček výdutě provedl jako první W. Dandy. Dne 23.03.1937 operoval 43letého nemocného se symptomatickou výdutí, která se manifestovala parézou *n. oculomotorius*. Díky klinickému projevu Dandy předpokládal, že výduť by mohla být lokalizována na *a. communicans posterior* anebo na blízkém úseku *a. carotis interna*. Peroperačně identifikoval drobné AN u odstupu *a. communicans posterior* a na krček výdutě naložil stříbrnou svorku typu Cushing-McKenzie. Vak následně ošetřil za pomoci elektrokoagulace. Během operace upozoroval, že vak výdutě se po ošetření stal méně napjatým a přestal pulzovat. Právě tento moment je považován za vznik moderní chirurgie intrakraniálních aneurysmat [286]. V dalších letech Dandy pokračoval v přímém klipování vaků iAN. V roce 1944 publikoval svou první monografii „*Intracranial Arterial Aneurysms*“ [270], ve které popsal zkušenosti s ošetřením $n=64$ iAN. Referovaná mortalita v jeho sestavě byla 25% a podíl nemoocných, které označil za „vyléčené“ činil 55%. Mortalita přímého ošetření iAN zůstávala v padesátých a začátkem šedesátých let 20. století vysoká a proto mnozí chirurgové dávali i nadále přednost nepřímým metodám ligace. McKissock a kol. (1965) publikovali vůbec první prospektivní randomizovanou studii v neurochirurgii [287]. Jejich pozorování ukázalo, že klinické výsledky konzervativního postupu byli ve srovnání s přímým chirurgickým ošetřením výdutě na *a. communicans anterior* srovnatelné [288].

Mikrochirurgická éra ošetřování iAN

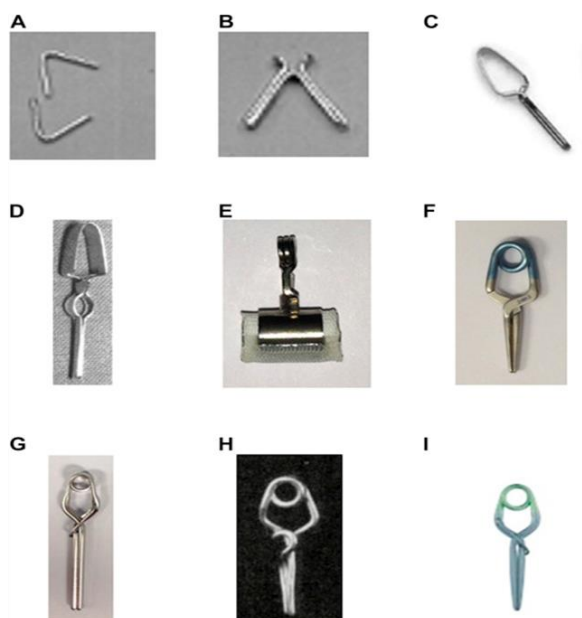
Významným pokrokem ve vývoji chirurgie iAN, bylo uvedení operačního mikroskopu do neurochirurgické praxe koncem šedesátých let minulého století. V následujícím období byl zaznamenán zásadní vliv nové mikrotechniky na klinické výsledky léčby nejen intrakraniálních AN. První zkušenosti s ošetření iAN za použití mikroskopu publikovali autoři Kurze [289], Pool s Coltonem [290] a Rand s Jannettou [291]. Po roce 1969, kdy své výsledky publikovali Lougheed s Marshalllem [292] a Yasargil [293] se mikroskop stal standardní součástí chirurgických přístupů při ošetřování intrakraniálních AN [287]. Vaskulární neurochirurgové tak vůbec poprvé v historii oboru mohli efektivně osvětlit a také vidět samotnou výduť. Byly vylepšeny operační přístupy a naskytla se možnost celkově porozumět anatomickým vztahům na úplně jiné úrovni než doposud [293-297]. Největší dopad operování pod mikroskopem pocítili nejen již zkušení vaskulární neurochirurgové, ale i mladá generace díky akceleraci křivky učení („learning curve“). Tohoto pozoruhodného vylepšení bylo dosaženo jak díky technologickému pokroku, tak i celkovým zvýšením úrovně chápání mikrochirurgické anatomie.

Zdokonalování designu aneurysmatických svorek

První svorka, kterou použil k ošetření Dandy, byla stříbrná, měla poddajný charakter a tvar písmena V. Původně byla navržena Cushingem v roce 1911, následně ji vylepšili McKenzie a Duane [285, 286, 298]. Tato svorka po své aplikaci (uzavření) již nemohla být znovu otevřena, takže její použití vyžadovalo maximální preciznost a přesnost operátora. Právě limity takto koncipované svorky vyžadovaly vylepšení, která nakonec provedli Norlen a Olivecrona. Svorka byla „prodloužena“ a opatřena „bočními křídélky“ tak, aby mohla být svorka znovu otevřena a přemístněna v případě suboptimální první aplikace [251]. Další zlepšení přidal

Schwartz, který v padesátých letech vyvinul zkříženou alfa svorku, která byla původně koncipována jako dočasná. Použití alfa svorky k zasvorkování iAN ale znesnadňovala značná technická náročnost metody [299]. Drobnou, ale důležitou úpravu aneurysmatické svorky v několika aspektech provedli F. Mayfield a G. Kees [287]. Zúžili tloušťku branží, nakolik to bylo možné a vyrobili svorky různých délek (6 až 26 mm), různého zaúhlení, svorky na bajonetovém principu anebo dopředu a ke straně zahnuté branže k možnosti širšího rozevření. Také svorky doplnili o zoubky na vnitřní straně k prevenci sklouznutí z cévy. Mayfield-Keesovy svorky se staly koncem 50tých a v 60tých letech značně oblíbené, zejména díky flexibilitě kterou nabízely během operačního výkonu [299, 300]. Během operací iAN v zadní jámě si Ch. Drake uvědomil, jak je při podobných výkonech nanejvýš potřebné nasadit branže klipu ke krčku vaku výdutě bez omezení průchodnosti důležitých přilehlých cév. Upravil tedy Mayfield-Keesovu svorku do podoby s fenestrací [301]. Další zajímavou modifikací bylo navržení svorky obkružující mateřskou cévu po jejím obvodu, kterou provedl T. Sundt Jr.. Podstatou myšlenky této technologie byla možnost podpořit pevnost cévní stěny obklopující odstup iAN [302]. Přínos M. Dujovnyho spočíval ve vynalezení důmyslné technologie, která umožnila měřit uzavírací sílu svorky v různých bodech průběhu jejích branží [303]. Další vylepšování aneurysmatických svorek bylo založeno na metalurgických a různých parametrových změnách designu. Svou sérii svorek vyrobenou z nekorozivních slitin a s předem danou uzavírací silou krom jiných představili i Yasargil, Sundt a Sugita [287, 297]. Jednu ze zásadnějších obměn, výrobu svorek z MRI kompatibilního titanu, předvedl R. Spetzler [304]. Postupné zdokonalování designu aneurysmatických svorek ilustruje obrázek č. 1.4.

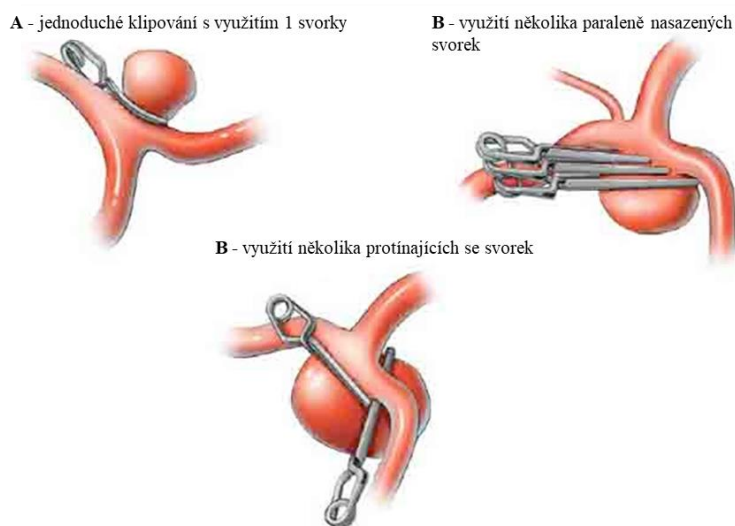
Obrázek č. 1.4: Schematická ilustrace postupného zdokonalování designu aneurysmatických svorek: (A) 1911, Cushingova stříbrná svorka; (B) 1953, svorka s „bočními křídélky“; (C) 1960, Mayfield-Keesova svorka; (D) 1969, Drakova fenestrovaná svorka; (E) 1973, Sundtova obkružující svorka; (F) 1977, Yasargilova svorka; (G) 1984, Sugiteho svorka (T1); (H) 1996, Spetzlerova titanová svorka; (I) 2016, Sugiteho svorka (T2).
Převzato od: Lai, L. T., & O'Neill, A. H. (2017). History, Evolution, and Continuing Innovations of Intracranial Aneurysm Surgery. *World Neurosurg*, 102: 673-681.



Klinické výsledky chirurgické léčby iAN

Nejčastěji používanou metodou chirurgického vyřazení iAN z cirkulace je v současné době přímé zaklipování vaku iAN nasazením svorek na krček výdutě (základní techniky klipování iAN ilustruje obrázek č. 1.5). Další techniky jako je například wrapping anebo okluze s našitím bypassu jsou spíše rezervovány pro specifické případy a komplexní léze [118]. Majoritní část studií prezentujících klinické či radiologické výsledky léčby představují retrospektivní analýzy souborů nemocných léčených v rámci jednoho centra. Většina z nich postrádá důležité parametry charakteristické pro „high-quality studies“ dle kritérií **STROBE** (**ST**rengthening the **Re**porting of **OB**servational studies in **E**pidemiology) [305], jakými jsou: hodnocení klinického výsledku léčby nezávislým výzkumníkem, adekvátní specifikace hodnocené kohorty nemocných či ošetřené léze (iAN), informace o grafickém výsledku léčby (stupeň okluze iAN) či způsobu jeho hodnocení anebo informace o periprocedurálních komplikacích a standardizované frekvenci dalšího sledování [118].

Obrázek č. 1.5: Základní techniky klipování iAN. (A) jednoduché klipování s využitím 1 svorky, (B) klipování s využitím několika paralelně nasazených svorek, (C) klipování s využitím několika protínajících se svorek.
Převzato od: <https://neupsykey.com/permanent-clipping/>



Hodnocení klinického výsledku léčby neprasklých iAN – metaanalýzy

Přes výše uvedená úskalí stran kvality referovaných dat jednotlivými autory, bylo publikováno několik metaanalýz hodnotících výsledky chirurgické léčby nemocných s neprasklým intrakraniálním AN. King publikoval v roce 1994 práci, která zahrnovala $n=733$ asymptomatických nemocných z $n=28$ studií, které byly publikovány mezi lety 1966 a 1993 [246]. Celková chirurgická mortalita byla vyčíslena na 1% a morbidita činila 4.1%. Morbidita byla definována jako nový permanentní signifikantní neurodeficit anebo bylo její hodnocení založeno na posouzení autorů jednotlivých studií bez definovaných kritérií a hodnocení probíhalo v různých časových obdobích od léčby.

Práce autorů Raaymakers a spol. [306] přinesla analýzu dat od $n=2\,460$ nemocných z $n=61$ různých studií publikovaných v letech 1966 až 1996. Uváděná je zde 2.6% mortalita a 10.9% morbidita (definovaná jako jakýkoli permanentní neurodeficit vzniklý nově po operaci

včetně všech výsledků léčby jiných, než je nejlepší kategorie hodnocené stupnice). Pouze polovina zahrnutých studií měla jasně definované kategorie výsledku léčby a ještě menší část prací udávala časový interval dalšího sledování, ten byl navíc ve značně variabilním rozmezí, s mediánem $n=28$ týdnů od výkonu.

Poslední recentní práce [307] zahrnovala $n=60$ studií z období 1990 – 2011 s hodnocením výsledku léčby u $n=9\ 845$ nemocných. Celková mortalita činila 1.7% a morbidita 5%, tedy 6.7% nepříznivých výsledků v intervalu 1 rok od operace. Morbidita byla ve studii definována jako závislost v běžných denních aktivitách (modified Rankin Scale (mRS) score >2 , Glasgow Outcome Scale score (GOS) <4 anebo “fair” (příznivý) / “poor” (špatný) v kvalitativním skórování. Většina zahrnutých studií (85%) byla po zhodnocení dle kritérií STROBE [308] zařazena do skupiny „poor quality“.

Vyčíslená morbidita souborů vykazuje v obdobných metaanalýzách značnou variabilitu. Příčinou vysoké variability může být způsob definování morbidity a různorodost aneurysmat a nemocných zařazených v jednotlivých studiích. Například King [246] zařadil do své analýzy pouze asymptomatické nemocné. Podíl malých výdutí v přední cirkulaci, které autor řadil mezi nízkorizikové léze, byla ve srovnání s jinými metaanalýzami vyšší [306, 307]. Nejvyšší morbidita, přesahující 10%, byla uvedena v metaanalýze, kterou publikoval Raaymakers [306]. Nicméně $n=112$ z $n=268$ nemocných, které autor zařadil do skupiny „morbidity“ bylo přes své nově vzniklé potíže nezávislých na okolí v běžných denních činnostech a je pravděpodobné, že ve zbylých metaanalýzách by stejní nemocní charakteristiku nepříznivého výsledku léčby nenaplnili. Vzhledem k variabilitě v prezentaci dat a nízkému podílu „high quality“ studií je nutno konstatovat, že studie formátu metaanalýzy spíše slouží jako vodítko při identifikaci rizikových faktorů, nežli k určení definitivních referenčních hodnot chirurgického výsledku léčby či ke konkluzivní identifikaci faktorů její predikce.

Hodnocení klinického výsledku léčby neprasklých iAN – soubory dat z registrů

Národní, regionální, anebo populační data extrahovaná z administrativních souborů, jakým je například National (Nationwide) Inpatient Sample (NIS), byla také použita k odhadnutí výsledku chirurgické léčby neprasklých výdutí v „reálné praxi“. Výsledky různých retrospektivních studií zmíněných typů databází uvádějí mortalitu chirurgického ošetření v rozmezí 0.7% až 3.5% a morbiditu 13.5% až 27.6% [178, 309-316]. Nevýhodou podobného typu databází je nedostatek informací potřebných k přesnému zhodnocení výsledného klinického stavu nemocných. Jako morbidita je zde obecně definována situace, kdy je nemocný po propuštění z péče ošetřujícího pracoviště odeslán do jiného zařízení než je domácí prostředí (lůžkové oddělení jiné nemocnice, rehabilitační zařízení) [118]. Nejsou zde k dohledání informace o dalším vývoji stavu nemocného po propuštění a předpoklad, že charakteristiku místa přesunu k dalšímu doléčení lze použít jako spolehlivého ukazatele výsledku léčby, nepůsobí zcela validně. Krom toho, vzhledem k často ne zcela dostačujícímu rozsahu dat popisujících vlastní iAN (lokalizace, velikost), zadávaných do těchto databází, není možné na jejich základě určit obecné rizikové faktory špatného výsledku léčby. Tím pádem ale, i přes značný objem informací, vlastní „nedostatky“ ve sběru a způsobu hodnocení administrativních dat evidovaných v nemocničních systémech (retrospektivní sběr, možná chybovost v zadávání do systému) samy o sobě limitují spolehlivost výsledků.

V roce 2005 publikoval Lee souhrnnou analýzu $n=30$ různých studií, kde zkombinoval studie databází a analýz souborů nemocných [317] a vyčísлил celkovou proporcii nepříznivých výsledků chirurgické léčby neprasklých intrakraniálních AN na 17.8%. Avšak heterogenita způsobu provedení zařazených studií a nedostatek uniformity v definici morbidity rovněž snižovaly užitečnou hodnotu této analýzy.

Spolehlivější informace by bez pochyb bylo možné extrahovat z prospektivních registrů, které by obsahovaly informace lépe charakterizující nemocné i jejich aneurysmata a také faktory ovlivňující výsledný stav nemocných v definovaných časových intervalech od ošetření.

Hodnocení kognitivních funkcí a kvality života

Jak jsem uvedla v části věnované výsledkům studie ISUIA, míra topického neurologického deficitu není v současnosti jediným měřítkem výsledku kvality ošetření iAN. Další důležitou stránkou je kvalita mentálních funkcí a života nemocného. Samo o sobě se zhoršení kognitivních funkcí podílelo na celkové uváděné morbiditě ve studii ISUIA z 55% [39].

Krom toho bylo publikováno několik malých, prospektivních sérií jednoho pracoviště kde autoři zkoumali kognitivní funkce před chirurgickým výkonem a po něm. Práce uvádějí, že stav mentálních funkcí hodnocený pomocí Mini-Mental State Examination se u nemocných s odstupem 1 měsíc od výkonu nezměnil [318, 319]. Jiní autoři ale zaznamenali opačné výsledky v některých složkách kognice při použití podrobněji koncipovaných testů [320, 321]. Nicméně se ukazuje, že hodnocení pomocí standardních testů klinického výsledku léčby, jako jsou mRS a Glasgow Outcome Scale, s hodnocením mentálních funkcí pomocí Mini-Mental State Examination nekoreluje [322]. Hodnocení kognice by tak mohlo být začleněno jako přídatná informace do hodnocení klinického výsledku léčby. Několik menších sérií rovněž hodnotilo kvalitu života za použití stupnic hodnocení zdraví, jako jsou „Short Form-36“ a „the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)“. Autoři došli k závěru, že chirurgická intervence může mít dočasně negativní dopad na kvalitu života, ale ve většině případů se nemocní dočkali úplného zotavení ke stavu jako před operací do jednoho až tří let po výkonu [322, 323].

Specifické komplikace pro chirurgii

Pokud jde o specifické komplikace po chirurgickém ošetření nemocných s neprasklým iAN, například populace nemocných s novými epileptickými záchvaty po kraniotomii (pro neprasklé iAN) není dobře zmapována. Analýza dat z registrů uvádí incidenci *status epilepticus* 0.1% [317] a incidenci jakéhokoliv typu záchvatu 9.2% [324], avšak v těchto studiích není uvedeno množství nemocných s preexistující epilepsií anebo těch, co užívají jakoukoli antikonvulzivní medikaci. O kohortě nemocných ze studie ISUIA víme, že v chirurgické skupině mělo 4.4% z nich diagnostikovanou nějakou formu konvulzivní choroby [39].

V rámci hodnocení pochirurgických vaskulárních komplikací analýzou administrativní databáze byl podíl pooperační ischemické komplikace referován u 6.7% - 10% a hemoragické komplikace u 2.4% až 4.1% nemocných s neprasklým iAN [309, 316]. Ve stejné skupině uváděla studie ISUIA incidenci nové ischemie 11% a incidenci intrakraniální hemoragie 4% [39]. Jedna malá prospektivní série $n=51$ aneurysmat hodnotila nález nové intrakraniální ischemie pooperačně pomocí DWI sekvence MRI před a po zaklipování neprasklého iAN a autoři identifikovali 9.8% němých ischemií, incidence symptomatické mrtvice v této sestavě činila 2% [325].

Grafický výsledek chirurgického ošetření iAN

Chirurgické zaklipování je považováno za definitivní anebo přinejmenším za dlouhodobé vyřazení intrakraniální cévní výdutě z cirkulace [118]. Někteří autoři však argumentují, že konsistentní série dat potvrzující takový předpoklad nebyla zatím publikována. Navíc režim grafických kontrol a načasování pooperačního zobrazení se nezdá být zcela jednoznačným a srovnatelným údajem. V metaanalýze, kterou publikovali Raaymakers a spol [306] pouze $n=10$

z $n=61$ studií uvádělo provádění pooperační angiografické kontroly k verifikaci vyřazení iAN z cirkulace jako součást své běžné praxe a z toho pouze v $n=5$ studiích byli výsledky tohoto vyšetření dohledatelné. Celkem se jednalo o $n=158$ vyšetřených nemocných a kompletně vyřazených z cirkulace bylo 93% AN. Podobně Kotowski a kol. [307] zjistili, že informace o podílu kompletní okluze není uvedena ve všech analyzovaných studiích. Ve své metaanalýze měli k dispozici výsledky pooperačních kontrol u $n=1\,969$ iAN, úplně vyřazených z cirkulace jich bylo 91.8%, zbytek krčku iAN byl přítomen u 3.9% výdutí a u 4.3% případů se jednalo o neúplné vyřazení.

Rozsah dostupných dat o dlouhodobém riziku intrakraniálního krvácení (ICH) po chirurgickém ošetření iAN je rovněž omezený. Kotowski [307] našel informaci o ICH jen v $n=9$ z $n=60$ analyzovaných publikací, což představovalo informace o $n=773$ nemocných. Nitrolební krvácení bylo zaznamenáno u $n=3$ z nich (0.38%) v průměrné době $n=1.2$ let sledování po ošetření iAN. Žádná z publikovaných retrospektivní studií hodnotících administrativní databáze informaci o vyřazení iAN z cirkulace ani o riziku pozdního krvácení z ošetřeného iAN neobsahovala.

Studie publikující dlouhodobé výsledky nemocných léčených v rámci jednoho centra obvykle hodnotí společně výsledky pro prasklé i neprasklé iAN. Ve studii hodnotící dlouhodobou efektivitu klipování u $n=147$ prasklých a neprasklých iAN potvrdila pooperační angiografie kompletní vyřazení u $n=135$ AN (91.8%) a reziduální krček u $n=12$ iAN (8.2%) [326]. Reziduální krčky byly dále rozděleny na „dog ear” (psí ucho) a „broad-based” (se širokou bazí). Celkem $n=2$ recidivy plnění (1.5%) na kontrolním angiografickém vyšetření po $n=3$ letech od ošetření iAN (1.5%) byly zaznamenány ve skupině iniciálně kompletně vyřazených iAN, u žádného z nich nebyla zaznamenána recidiva krvácení. Zhodnocením $n=12$ iAN se známým pooperačním reziduem bylo zjištěno, že celkem $n=2$ z $n=8$ reziduí ve skupině „dog ear” a $n=3$ ze $n=4$ reziduí ve skupině „broad-based” se časem zvětšila. Tahle studie potvrdila vysokou iniciální efektivitu a dlouhodobou stabilitu klipovaných iAN, ale také poukázala na potřebu kontinuálního sledování nemocných po ošetření. Jiná studie týkající se $n=140$ iAN s průměrnou dobou sledování $n=9.3$ let ukázala, že u kompletně vyřazených výdutí je riziko recidivy plnění 0.26% ročně a riziko *de novo* formace iAN 0.89% ročně [327]. Jiná studie také potvrdila, že riziko recidivy je vyšší u nekompletně vyřazených výdutí (7.1% oproti 2.4% u kompletně vyřazených iAN). Autoři této studie vyčíslili kumulativní risk SAK z *de novo* anebo recidivujícího iAN na 1.4% za $n=10$ let a 12.4% za $n=20$ let [118]. Jiná recentně publikovaná studie uvádí riziko incidence nižší. Z celkového počtu $n=1016$ chirurgicky ošetřených iAN během $n=15$ let byla zaznamenána ruptura pouze u $n=2$ nemocných (0.2%) a recidiva plnění u $n=9$ nemocných (0.9%). Nicméně v této studii nebylo další sledování zcela rutinní a skutečná incidence recidivy se tak může lišit od vyčíslené [328]. Z dostupných údajů plyne, že celkově uváděný podíl recidivy se zdá být velmi nízký a může se zvyšovat v případech inkompletních iniciálních okluzí iAN a s délkou sledování. Spolu s uvedeným rizikem *de novo* formace iAN všechna uvedená data směřují k požadavku provádět opakované grafické kontroly i v delším časovém odstupu od ošetření (mysleno i řádově desítky let).

Rizika chirurgické léčby ve vztahu k charakteristikám iAN

Velikost a lokalizace iAN

Velikost a lokalizace iAN jsou dvě veličiny, které bývají nejčastěji spojovány se zvyšováním rizika chirurgické intervence [246, 306, 307]. V prospektivní kohortě studie ISIUA byla velikost iAN >12 mm identifikována jako signifikantní prediktor neúspěšného výsledku chirurgické intervence s vyšší relativního rizika (RR) 2.6 [39]. V metaanalýze, kterou publikovali Kotowski a spol. [307] byl nepříznivý výsledek léčby (včetně úmrtí pacienta)

zaznamenán 4.0% pro nemocné s malými (do 10 mm) iAN, 12.1% ve skupině s velkým (10–24 mm) iAN a 26.5% u nemocných s gigantickým („giant“ ≥ 25 mm) iAN s výší relativního rizika (RR) 3.5 pro výdutě >10 mm. V jedné prospektivní studii, kde bylo analyzováno $n=603$ neprasklých intrakraniálních výdutí, bylo riziko přiřazené velikosti iAN vyjádřeno pomocí OR („odds ratio“ – poměr šancí) vyčísleno na 1.13/1mm progresu [329]. Ve stejné kohortě bylo OR pro iAN předního povodí mozku versus iAN v zadním povodí vyčísleno na 2.9 ve prospěch přední cirkulace. V metaanalýze autorů Kotowski a kol. [307] určovala lokalizace iAN (přední versus zadní povodí) relativní riziko (RR) 4.1 a v kohortě studie ISUIA byla lokalizace iAN v zadní cirkulaci nezávislým prediktorem špatného výsledku s relativním rizikem RR 1.6 [39]. Významně relevantní se zdá být interakce mezi velikostí a lokalizací. V metaanalýze kterou publikoval Raaymakers a spol. [306] byla nejnižší mortalita zaznamenána u non-gigantických (<25 mm) iAN přední cirkulace s odhadnutým rizikem mortality 0.8% a morbidita 1.9%, u non-gigantických (<25 mm) iAN zadní cirkulace tato rizika činila 3% (mortalita) a 12.9% (morbidita). Morbidita a mortalita ošetření gigantického iAN v přední cirkulaci činila 7.4% a 26.9%, v zadní cirkulaci tato rizika dosahovala 9.6% a 37.9%.

Další rizikové faktory chirurgické léčby iAN

Další uváděné charakteristiky iAN, které mohou mít negativní vliv na výsledek léčby, jsou přítomnost kalcifikace či trombu, non-sakulární morfologie a přítomnost mnohočetných lézí [118]. Všechny tyto faktory byli zkoumány pouze v rámci relativně malých souborů nemocných. V několika retrospektivních sděleních jednoho centra jsou s horším výsledkem chirurgické léčby často spojovány ateroskleróza a přítomnost kalcifikací, ačkoliv ne vždy [330–332]. Jedna studie analyzující $n=51$ iAN onu zmíněnou korelaci mezi rozsahem s iAN spojených aterosklerotických plátů a rizikem pooperační ischemie nepotvrdila [325]. Zdá se, že přítomnost kalcifikací koreluje s velikostí iAN a také se zdá, že přítomností aterosklerózy je typicky více zatížena starší populace nemocných [333]. I když se celkově předpokládá, že horší výsledky u starších nemocných jsou způsobeny jejich komorbiditami, dalším faktorem ve skupině může být i vyšší incidence právě aterosklerózy. Přítomnost trombů uvnitř vaku iAN je rovněž popisována jako faktor mající negativní vliv na výsledek ošetření [325]. Nález vícečetných iAN popisují někteří autoři jako další negativní faktor [331, 334], jiní toto tvrzení vyvracejí [335].

Rizika chirurgické léčby ve vztahu k charakteristikám nemocných

Věk nemocného

Stáří nemocného se ukázalo být důležitým faktorem ovlivňujícím výsledek léčby po chirurgickém ošetření iAN. Ve studii ISUIA byl věk nemocných ≥ 50 identifikován jako prediktor špatného výsledku léčby, relativní riziko (RR) ošetření u této skupiny nemocných bylo 2.4 [39]. V jedné prospektivní sérii bylo sledováno $n=604$ iAN a věkový faktor byl asociován s OR (odds ratio – poměr šancí) 1.03 pro nárůst morbidita a mortality na 1 rok zvýšení věku nemocného [329]. Studie administrativních databází také identifikovali věk jako faktor ovlivňující výsledek léčby, s referovanou mortalitou 0.6% až 0.9% u nemocných do 50 let věku, průměrně $\approx 2\%$ u nemocných ve věku 50 a více let a pro věk ≥ 80 byla referována mortalita 21.4% [315, 316, 336]. Publikovány metaanalýzy nebyli schopni identifikovat efekt věku na léčebný výsledek, ale tato skutečnost nejspíše odráží nedostatečnou kvalitu hodnotících informací, tj. informací o vztahu mezi věkem nemocného a léčebným výsledkem, jenž byl identifikován pouze ve velmi malém množství případů [246, 306, 307].

Nekrvácivá klinická symptomatologie iAN

Prezentace ischemickou symptomatologií

Klinická (ale nekrvácivá) manifestace neprasklého iAN se zdá zatěžovat chirurgické ošetření větším rizikem, než je zatížení ošetření iAN jako incidentálního nálezu [118]. Zvláště to platí pro iAN s ischemickou symptomatologií [337, 338]. V kohortě chirurgicky léčených nemocných ze studie ISUIA byl anamnestický údaj o předchozí ischemické mozkové příhodě spojen se zvýšeným rizikem (relativní riziko RR 1.9) nežádoucích událostí po ošetření [39]. Tento údaj může vysvětlovat ischemickou příhodu jako známku periferní embolizace z intraluminálního trombu, který byl sám o sobě identifikován jako negativní prediktor výsledku.

Prezentace symptomy z útlaku hlavových nervů anebo okolní mozkové tkáně

Nemocní prezentující se symptomatologií z útlaku hlavových nervů anebo okolní mozkové tkáně mohou být efektivně léčeni zaklipováním vaku iAN a mechanickou dekompresí s následnou regresí útlakových příznaků [51]. Vyšší celkové riziko chirurgie v této situaci může být primárně jen důsledkem velikosti iAN v závislosti na zjištění, že podobně se (útlak mozkových nervů, CNS) manifestující výdutě patří spíše k větším [335, 336]. Objevení nového deficitu způsobeného tlakem vaku výdutě je indikací k urgentní intervenci. Nová klinika totiž naznačuje růst a s ním spojené zvyšující se riziko ruptury iAN. Prognóza úpravy deficitu je při brzké intervenci velmi dobrá [51].

Celkový klinický stav nemocného

Přímou evidenci o předpokladu negativního vlivu celkového stavu nemocného na výsledek léčby je složité doložit. Publikované analýzy chirurgických sérií jsou zatíženy selekčním bias a zahrnují nemocné již vybrané k chirurgické intervenci. Je tedy pravděpodobné, že přítomnost komorbidit již měla dopad na samotnou indikaci chirurgické intervence. Nicméně je důvodné předpokládat, že interní komorbiditity mají na výsledek léčby negativní dopad, jako je tomu i v případech jiných chirurgických intervencí [118].

Zkušenosti ošetřujícího chirurga a pracoviště

Několik studií demonstrovalo korelaci mezi výsledkem chirurgické léčby iAN a zkušeností ošetřujícího pracoviště („volume-outcome relationship“) [178, 339, 340]. V roce 2003 byly publikovány výsledky analýzy databáze NIS (National/Nationwide Inpatient Sample) pro neprasklé iAN ve vztahu právě ke zkušenostem pracoviště. Do hodnocení bylo zahrnuto $n=3498$ nemocných ošetřených v $n=463$ různých nemocnicích a operaci provádělo $n=585$ různých chirurgů [314]. Ukázalo se, že nemocnice kde se provádí >20 operací ročně ve srovnání s těmi kde je tento počet <4 vykazovala nižší mortalitu (1.6% versus 2.2%) a vyšší procento nemocných propuštěných do domácího léčení (84.4% versus 76.2%) [314]. Analýzou databáze pro stát New York, ve které bylo hodnoceno $n=2200$ případů hospitalizace k chirurgickému ošetření intrakraniálního AN, bylo zjištěno snížení morbidit (OR, 0.85) a mortality (OR, 0.94) na každých dalších $n=10$ případů ročně v celkovém počtu provedených operací [178]. Zkušenosti operujícího chirurga představují další relevantní proměnnou. Recenzí výsledků léčby $n=449$ iAN, které operovalo $n=10$ různých neurochirurgů, bylo zjištěno, že celkový počet výkonů provedených jednotlivcem je silným pozitivním prediktorem výsledku léčby [341].

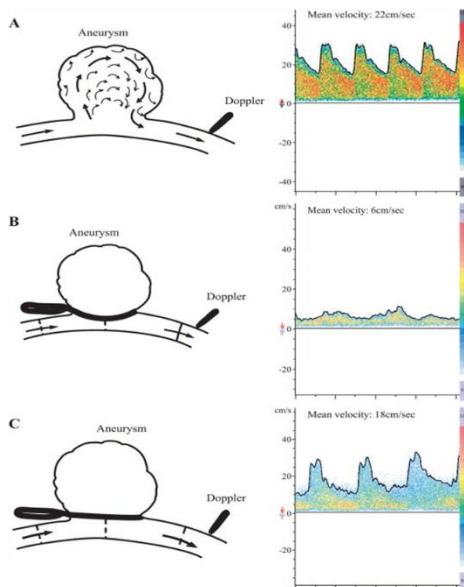
Intraoperační faktory a technologický vývoj

V samotné technice provedení chirurgického zákroku vyřazování iAN z cirkulace byl pozorován od doby jeho prvopočátku značný pokrok, a ten stále pokračuje. Navíc ke zvyšování kvality a bezpečnosti operačního řešení přispívá i rozvoj nových intraoperačních procedur, grafických zobrazení a dalších metod.

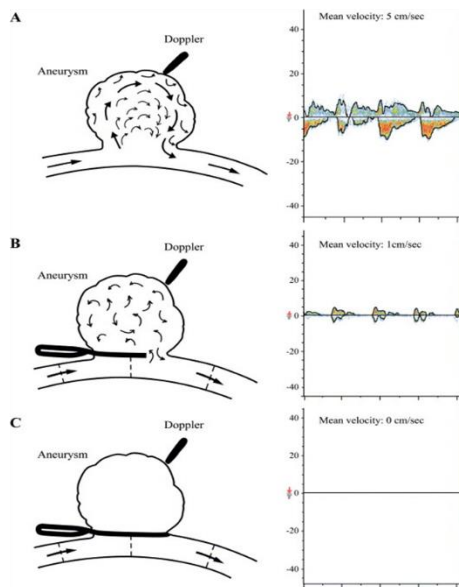
Intraoperační grafické metody zobrazující cévní řečiště

Využití intraoperační angiografie k potvrzení vyřazení výdutě z cirkulace ještě během operace a také verifikace zachování cévního větvení či perforátorů začíná být dostupným artiklem, zejména v terciárních zdravotních centrech [342-346]. Publikované série ošetřených iAN s využitím této techniky ukázaly neočekávané nálezy vedoucí k úpravě pozice svorek (jako arteriální okluze anebo reziduální AN) v 7% až 12% případů [344, 346, 347]. Data jsou nepřímým potvrzením přínosu této technologie. Nevýhodou ale je, že s využitím intraoperační angiografie jsou spojeny časové a finanční nároky, a dále potřeba značné erudice jak k provedení, tak k interpretaci. Byly proto vyvinuty i další metody, které mohou nabídnout rychlejší zpětnou vazbu hlavně ve vztahu k vaskulárním rizikům. Obě sonografické intraoperační metody, tj. a) mikrovaskulární Doppler ultrasonografie [348, 349] a b) ultrasonická flowmetrie [350] byly demonstrovány jako užitečné ve zhodnocení patence cévních větví ve vztahu k aneurysmatu po jeho zaklipování (obrázek č. 1.6-1.8). Dalším technologickým přínosem bylo zavedení intravenózní ICG (indocyaninová zeleň) fluorescenční videoangiografie, umožňující rychlou vizualizaci patence perforátorů a arteriálních větví ve vztahu k iAN. Tato technika využívá rychlou intravenózní aplikaci barviva, které je pak vizualizováno operačním mikroskopem [351, 352] (obrázek č. 1.9). Každá z těchto metod má své silné stránky i limitace. I když nejsou k dispozici prospektivní randomizované studie testující jejich benefit, převládá názor, že všechny tyto pomůcky (samostatně či v kombinaci) jsou přínosné ve snaze redukovat rizika a optimalizovat chirurgickou obliteraci vaku výdutě [118].

Obrázek č. 1.6: Využití intraoperačního mikrovaskulární Dopplera (IMD) k prevenci arteriální stenózy a/nebo okluze po zaklívání iAN. V levé části je schematický náčrtek reprezentující přiloženou IMD sondu na mateřskou tepnu iAN. (A) před zaklíváním, (B) po nasazení svorky způsobující stenózu tepny a (C) po správné repozici svorky. V pravé části je znázorněn korespondující IMD detekce zobrazující (A) normální průtok krve větvi ACM (průměrný průtok 22cm/s), (B) významnou modifikaci krevního průtoku (průměrný průtok 6 cm/s) a (C) obnovu dostatečného krevního průtoku.

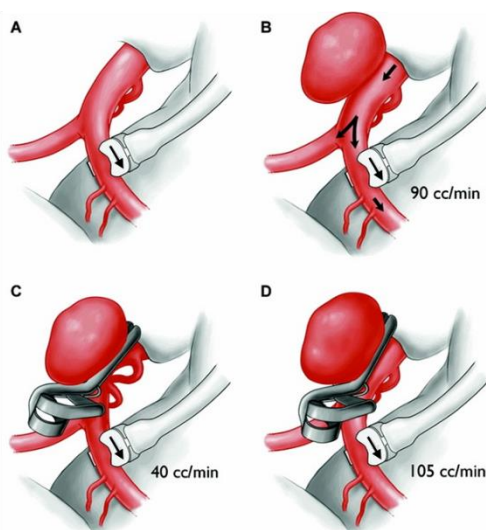


Obrázek č. 1.7: Známení využití intraoperačního mikrovaskulární Dopplera (IMD) k zobrazení vyloučení iAN z cirkulace. V levé části obrázku je schematicky znázorněno aneurysma, ve kterém je detekován průtok krve vakem pomocí IMD (A) před nasazením svorky, (B) po neúplném vyřazení z cirkulace a (C) po úplném vyřazení z cirkulace. V pravé části obrázku je zobrazena korespondující IMD detekce (A) turbulentní proudění krve uvnitř vaku, (B) reziduální průtok krve po neúplném zaklívání, (C) absence IMD signálu po úplném vyřazení vaku iAN.



Prevzato od: Marchese, E., Albanese, A., Denaro, L., Vignati, A., Fernandez, E., & Maira, G. (2005). Intraoperative microvascular Doppler in intracranial aneurysm surgery. *Surg Neurol*, 63(4): 336-342; discussion 342

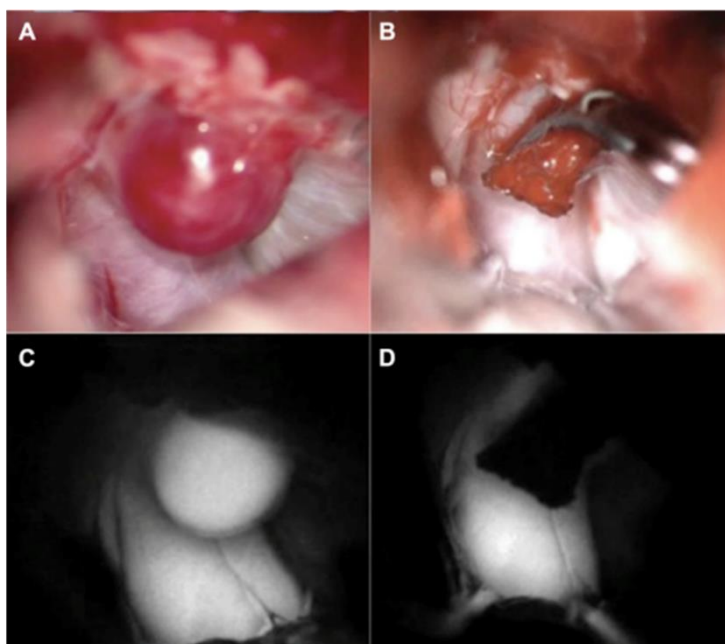
Obrázek č. 1.8: Známení využití ultrazvukového průtokoměru. (A) Průtokoměr přiložen k ACM (šipky ukazují směr toku), (B) měření průtoku krve skrz ACM před zaklíváním iAN na *a.carotis interna*, (C) měření průtoku krve skrz ACM po naložení svorky na iAN, zaznamenána více než 50% redukce průtoku M1 segmentem, (D) změna pozice svorky s návratem krevního průtoku k iniciálním hodnotám. Dočasný mírný nárůst průtoku po repozici svorky je důsledkem post-ischemické hyperperfuze. cc/min - ml/min. Prevzato od: Amin-Hanjani, S., Meglio, G., Gatto, R., Bauer, A., & Charbel, F. T. (2008). The utility of intraoperative blood flow measurement during aneurysm surgery using an ultrasonic perivascular flow probe. *Neurosurgery*, 62(6 Suppl 3): 1346-1353.



Intraoperační elektrofyziologická monitorace a řízení fyziologických funkcí

Hodnocení fyziologických funkcí mozku s intraoperační monitorací somatosenzorických anebo motorických potenciálů se rovněž ukázalo jako přínosné [353, 354]. Využití dočasného uzávěru mateřské tepny k usnadnění preparace a následného zaklipování vaku iAN, aplikace adenosinu anebo metody RVP („rapid ventricular pacing“) k dosažení dočasné srdeční zástavy (zvláště u velkých výdutí) představují další techniky zvyšující bezpečnost chirurgie [355, 356]. Řízená hypotermie k dosažení intraoperační neuroprotektce byla dříve považována za strategii umožňující redukci možných rizik chirurgického ošetření iAN. Pilotní randomizovaná studie ale neprokázala její pozitivní efekt (myšleno ve smyslu zlepšení výsledného stavu ošetřených nemocných s neprasklým iAN) [357]. Další randomizovaná studie hodnotící efekt zmíněné metody u nemocných po SAK neprokázala benefit metody ani v této skupině nemocných [358, 359]. Nicméně, hypotermie spolu s intraoperační „burst suppression“ k redukci metabolických nároků mozkové tkáně jsou v některých centrech pořád selektivně využívány, zejména v případě předpokládaného dočasného uzávěru mateřské tepny [360].

Obrázek č. 1.9: Využití peroperační videoangiografie s využitím indocyaninové zeleně (ICG videoangiografie). V horní části je znázorněn mikroskopický obraz pravostranného paraklinooidálního iAN na *a.carotis interna* (A) před nasazením svorky a (B) po nasazení svorky. Dolní část obrázku demonstruje záznam získaný pomocí ICG videoangiografie (C) před nasazením svorky a (D) po nasazení svorky. Převzato od: I.Feletti, A., Wang, X., Tanaka, R., Yamada, Y., Suyama, D., Kawase, T., Sano, H., & Kato, Y. (2017). Dual-Image Videoangiography During Intracranial Microvascular Surgery. *World Neurosurg.* 99: 572-579.



Pokrok v chirurgické technice

Chirurgická technika rovněž zaznamenala svůj pokrok. Zvýšený důraz je v dnešní době kladen na eliminaci užívání mozkových retraktorů [361, 362]. Posléze začínají být běžně využívány i další méně invazivní techniky v chirurgii iAN. Nejčastěji se v této souvislosti diskutují „key-hole“ přístupy („klíčovou dírkou“), u kterých je dosaženo cílenějšího a menšího otvoru v lebce a s tím spojeného i menšího kožního řezu. Malý přístup také dále minimalizuje traumatizaci měkkých tkání a zajišťuje pro nemocného lepší kosmetický efekt, dle některých autorů i menší retrakci a manipulaci mozkové tkáně [363]. Úvaha o efektu „key-hole“ přístupu na míru retrakce a manipulace mozkovou tkání, ale může být diskutabilní. Možné vysvětlení celého

efektu nabízí i „pouhá“ větší zkušenost neurochirurgů, kteří s jeho využíváním obecně začínají až po exaktním zvládnutí přístupů „standardních“ (efekt kosmetický je samozřejmě nesporný). Zajímavé je zjištění větších z publikovaných metaanalýz [306, 307], že procento nemocných s nepříznivým výsledkem léčby ve studiích s pozdějším datem publikace postupně klesá [118]. Tento jev byl potvrzen i při hodnocení rozsáhlé analýzy databází [309]. Důvodem zlepšování výsledků může být zčásti obměna chirurgických paradigmat pozitivním směrem, ale i další faktory, jako je například centralizace péče anebo pečlivější výběr léčebné modalit.

Endovaskulární léčba iAN

Historie endovaskulární léčby iAN

Historický koncept endovaskulární embolizace

Koncept endovaskulárního ošetření intrakraniálních aneurysmat se postupně rodil z různých pokusů již od 19. století. Zajímavé byly výsledky pozorování na animálních modelech, které prováděl Velpeau [364]. Ty naznačovaly, že přítomnost kovových předmětů (jako jsou např. jehly) uvnitř cévy, má potenciál vyvolat lokální trombózu v míře postačující k okluzi celé cévy. Nezávisle na něm Philips [365] demonstroval další možnost vyvolat intraarteriální trombózu a následnou okluzi cévy za použití jehly, kterou je veden elektrický proud. Poprvé byly tyto předpoklady testovány na lidském modelu při léčbě výdutí aorty. První pokusy o ošetření výdutí intrakraniálně se datují do doby o více než století později [366, 367].

Přínos vynálezu mozkové angiografie

Objev mozkové angiografie (AG) byl původně učiněn při snaze o získání celkově rozsáhlejších znalostí o intrakraniálních patologiích. Před objevem AG v roce 1927 byla grafická diagnostika nemocí centrální nervové soustavy omezena na nativní RTG vyšetření, pneumoencefalografii a myelografii [366]. Ve snaze o zlepšení diagnostiky intrakraniálních tumorů provedl Egas Moniz dne 28.06.1927 první mozkovou angiografii u člověka. Jednalo se o 20 letého nemocného s později verifikovaným adenomem hypofýzy, u kterého Moniz zobrazil odtlačení přední a střední mozkové tepny nádorem [368]. Do roku 1931 zdokonalil svou techniku natolik, že byl schopen zobrazit celé intrakraniální řečiště v arteriální i venózní fázi [369].

První pokusy o endovaskulární intervenci při vaskulárních patologiích

I když historie neuro-endovaskulární terapie jako taková může být považována za extenzivní, skutečné pokusy o endovaskulární intervenci na vaskulárních patologiích se datují ne dříve než do 60tých let minulého století [370]. Předcházelo jim několik, sice nápaditých, ale nedokonalých pokusů. Za autora jednoho z takových pokusů je považován Brooks, který v roce 1930 vpravil „intravaskulárně“ kousek svalů za účelem obliterace traumatické karotické píštěle [371]. V roce 1960 provedli Luessenhop a Spence kanylaci vnitřní krkavice a intravaskulárně vpravili do tepny materiál při pokusu o okluzi arteriovenózní malformace [370].

Vývoj embolizace za použití balonků a selektivní magnetické katetrizace

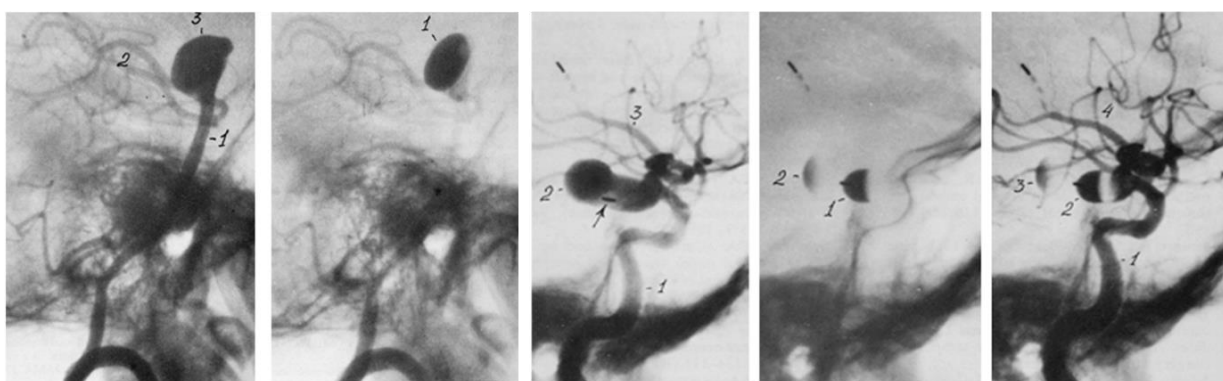
O dva roky později přednesl Rothenberg svůj koncept použití angiektatických balonků k endovaskulární léčbě intrakraniálního AN [372]. Jeho konstrukce byla založena na neoprénovém balonku potaženém vrstvou polyesteru, balónek byl napojen na „4-French delivery system“. Na animálních modelech demonstroval, že polyesterový obal lze následně zanechat na určeném cílovém místě roztažením balonku. Autor tak potvrdil svůj předpoklad, že použití balonků by mohlo být užitečné i v intravaskulárním řešení cévních patologií. Luessenhop a Velasquez [373] o několik let později demonstrovali, že tento typ balonků může být bezpečně vpraven do karotické cirkulace a dokonce se jim podařilo dosáhnout dočasné okluze cévy během roztažení balonku. V roce 1966 vynalezl Frei [374] magnetický silikonový katetr, o rok později Yodh [375] vyvinul metodu jak katétr endovaskulárně navigovat do vaku iAN externím magnetem. Následně zkoušel vpravit do vaku endovaskulárně kovové piliny, které měly výduť vyplnit a navodit její trombotizaci. Techniku selektivní magnetické katetrizace poté rozvinuli Driller [376] a Hilal [377], kteří publikovali dva články na základě svých společných pokusů v Neurologickém Institutu města New York. Popisují v nich selektivní katetrizaci za účelem ošetření extrakraniální cévní patologie. V roce 1970 popsali Kessler a Wholey [378] dva případy nemocných, u kterých ve snaze vyřadit iAN na krkavici, implantovali do jejího lumen balonky a následně skutečně dosáhli trombózy cévy. První případ endovaskulární koagulace iAN na *a. basilaris* popsal v roce 1974 Hilal [379].

Díky postupujícímu výzkumu v oblasti materiálového bioinženýrství během tohoto období začalo být možné vyrobit měkké tvarovatelné katetry různých složení. Tak bylo docíleno konstrukce podpůrného proximálního a flexibilního distálního katétru. Tento krok znamenal významný posun ve vývoji navigačních schopností katétru. Konstrukce takto koncipovaného mikrokatétru bývá paralelně srovnávána s objevem svorky ve vaskulární neurochirurgii [366].

Zkušenosti s endovaskulárním ošetřením ve Východní Evropě

Během 50tých let, nejspíše ne zcela závisle na vývoji v západním světě, začal mladý neurochirurg Serbiněnko z institutu N. N. Burdenko hledat možnosti endovaskulárního ošetření intrakraniálních cévních patologií [366]. Serbiněnko a Kikut [380] popsali jako první několik „cirkulačních zón“ uvnitř cévních výdutí a jejich mateřských tepen. Na základě svých pozorování vyslovili domněnku, že redukce krevního průtoku v mateřské tepně spolu se zvýšením srážlivosti krve uvnitř vaku iAN, by mohly navodit úspěšný a stabilní uzávěr vaku trombem. Názor dále podpořili Khilko a Zubkov [381] v roce 1969. Ti prokázali, že uvnitř vaku iAN může být po nasycení koagulanty a dočasném uzávěru mateřské tepny vytvořen stabilní trombus. Serbiněnko postupně nabýval rozsáhlé zkušenosti s používáním balonkové techniky (jeho první grafickou dokumentaci endovaskulární okluze vaku intrakraniálního AN s použitím odpoutatelného balonku ilustruje obrázek č. 1.10).

Obrázek č. 1.10: Ilustrace znázorňující první dokumentaci endosakulární okluze vaku intrakraniálního AN s použitím odpoutatelného balonku. Převzato od: Serbinenko FA: Balloon catheterization and occlusion of major cerebral vessels. *J Neurosurg* 41:125-145,1974.



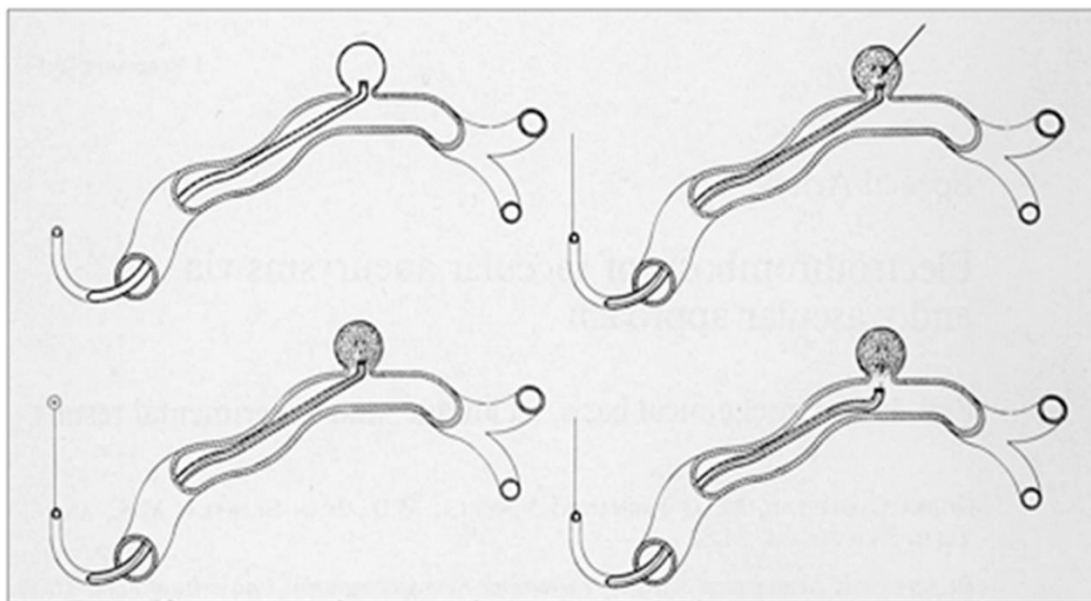
Dle své publikace použil do roku 1974 metodu selektivní katetrizace s dopravením a nasazením balónku naplněného ztužujícím agens (tekutý silikon) k ošetření různých cévních patologií u $n=300$ nemocných [382]. V roce 1964 jako první použil metodu k okluzi vnitřní krkavice přístupem přes vnější krkavici a dle svého sdělení dokázal provést i okluzi iAN na *a. basilaris* či supraklinoidálním úseku vnitřní krkavice.

Jeho práci se nechal inspirovat Debrun [383]. Přinesl modifikaci v podobě aplikace kontrastní látky přímo do balónku. Po přidání elastického pruhu ke krčku iAN, který mohl být následně utažen, bylo dosaženo prevence úniku kontrastní látky během odpoutávání katétru. DiTullio [384, 385] následně vynalezl alternativní metodu k prevenci úniku kontrastní látky. Tou byla jednocestná chlopeň, u které se ventil otevíral během aplikace kontrastní látky. Uzávěr ventilu a tedy i zabránění úniku kontrastu, byl zajištěn nárůstem vnitřního hydrostatického tlaku v balónku. Své výsledky ošetření iAN za pomoci odpoutatelných latexových balónků plnitelných silikonem u $n=119$ nemocných publikovali v roce 1982 Romodanov a Shcheglov [386]. Dle jejich sdělení bylo dosaženo žádané okluze v celkem $n=108$ případech, mateřská tepna zůstala průchozí u $n=93$ nemocných a následkem procedury $n=4$ nemocní zemřeli. Higashida [387, 388] a Moret [389] používali k výplni balónků hydroxyetyl metakrylát. Technika embolizace za pomoci odpoutatelných balónků se sice jevila v počátcích slibně, později jí ale byla přičtena vysoká zátěž rizikem závažných komplikací včetně periprocedurální či pozdní ruptury iAN a také smrti následkem intervence a rekanalizace výdutě [388].

Embolizace za pomoci spirálek (koiling AN)

Využití koilů (spirálek) k endovaskulárnímu ošetření intrakraniálních cévních patologií začalo být uváděno do praxe více než sto let poté, co jich bylo poprvé užito při léčbě aneurysmat aorty [366, 390]. Koncept možného využití i pro intrakraniální lokalizaci jako první nastínil Gianturco [391]. Použití spirálek k ošetření intrakraniálního AN popsal poprvé v roce 1985 Braun [392]. Pomocí koilů provedl okluzi *a. carotis interna* u nemocného s gigantickou výdutí na této tepně. Zajímavé je, že k aplikaci spirálek autor sáhl až po neúspěšném pokusu o balónkovou okluzi. Braun koiling původně vůbec neplánoval [366]. Zajímavou novinkou oboru bylo, když dne 16.05.1988 představil Hilal [393] na sjezdu Americké radiologické společnosti v Chicagu platinové spirálky s Dacronovými vlákny (E.I. du Pont de Nemours and Co., Wilmington, DE), které měly po své aplikaci indukovat trombózu uvnitř vaku výdutě. Spirálky byly původně do vaku vtačovány mechanicky a to přinášelo technické potíže s jejich

Obrázek č. 1.11: Schematická ilustrace znázorňující techniku endosakulární okluze iAN pomocí elektricky odpoutatelných spirálek. Převzato od: Guglielmi G, Vinuela F, Sepetka I, Macellari V: Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 1: electrochemical basis, technique and experimental results. Special article. *J Neurosurg* 75:1-7,1991.



implantací a znemožňovalo precizní kontrolu celého procesu. Pokusy o embolizaci vaku výdutě proto byly v této době zatíženy vysokým procentem komplikací způsobených cévním poraněním a periferní embolizací [366]. Bylo zřejmé, že je zapotřebí vymyslet kontrolovatelný „mobilní systém“, který by umožnil spirálky bezpečně uvnitř vaku posunovat, přemístit či znovu zavést. K vyvinutí systému tohoto druhu se nechal inspirovat italský neurochirurg G. Guglielmi. Během svého výzkumu kombinoval teorii elektrotrombózy a Serbiněnkovu endovaskulární techniku. Nejprve sestrojil mikrovlátkno s malým magnetem, které mohlo být endovaskulárně vpraveno do vaku výdutě. Pak vyvinul techniku, která umožnila injikovat suspenzi železných mikročástic tak, aby byly následně malým magnetem kusy kovu vtaženy dovnitř vaku iAN k vyvolání trombózy ve vaku. Magnet byl na konci procedury od mikrokatetru elektricky odpoután a ponechán uvnitř vaku [394]. Přibližně o rok později začal Guglielmi spolupracovat s I. Sepetkou z firmy Target Therapeutics a společně vyvinuli první generaci elektricky odpoutatelných spirálek [395]. První spirálka byla za terapeutickým účelem vpravena endovaskulárně v roce 1990 u nemocného s traumatickou karotido-kavernózní píštělí po nezdařelém ošetření balónkem [396]. O měsíc později Guglielmi provedl první endovaskulární ošetření intrakraniálního AN za pomoci elektricky odpoutatelných spirál [397]. Techniku endosakulární okluze iAN pomocí elektricky odpoutatelných spirálek ilustruje obrázek č. 1.11.

Uvedení endovaskulárního koilingu do běžné praxe

Ošetření intrakraniálních cévních výdutí za použití endovaskulární techniky bylo poprvé oficiálně schváleno americkou FDA (Food and Drug Administration) v roce 1995 [366]. Jednalo se o embolizaci pomocí Guglielmiho odpoutatelných koilů při ošetření „nechirurgických“ intrakraniálních AN. Podkladem k rozhodnutí FDA byla analýza výsledků ošetření $n=150$ nemocných, kde u $n=67$ z nich se jednalo o neprasklou výdut' [398]. Během následujících $n=20$ let byli celosvětově aplikovány různé významné druhy obměn a přizpůsobení endoluminální okluze iAN do postupně se zvyšujícího počtu prasklých i neprasklých výdutí a endovaskulární intervence se stala preferovanou metodou léčby v mnoha

centrech [118]. Během pozdních 90tých let někteří autoři zmiňovali zlepšování výsledků endovaskulární léčby a současný nárůst počtu komplikací chirurgického ošetření i přesto, že endovaskulární intervence byla původně rezervována pouze pro chirurgicky rizikové nemocné [39, 310, 399]. Uváděná rizika výskytu komplikací v různých sériích koilovaných iAN měla od roku 1990 do roku 2000 postupně klesající tendenci. Přímé srovnání je obtížné vzhledem k nestejnému designu jednotlivých sérií [317].

Po publikování prvních výsledků studie ISAT, kde výsledek léčby po 1. roce od ataky SAK byl významně lepší v endovaskulární skupině než v chirurgické [163], byl zaznamenán ještě větší nárůst EV indikací, a to u nemocných s prasklým i neprasklým iAN [118]. Analýzou dat NIS (National Inpatient Sample) bylo zjištěno, že procento neprasklých iAN ošetřených endovaskulárně vzrostlo od roku 1998 do roku 2003 z 11% na 43% [400]. Rostoucí využívání endovaskulárních technik, znalost vysoké rizikovosti některých chirurgických indikací a také senzitivita a hojnější využívání supermoderních zobrazovacích metod k identifikaci neprasklých výdutí jsou všechno faktory, které zapříčinily nárůst celkového počtu provedených endovaskulárních intervencí [401-404]. Zejména v rozvinutých zemích narůstal počet indikací k EV ošetření [316, 336, 405, 406]. Většina dosud referovaných výsledků endovaskulárně ošetřených neprasklých iAN pochází z hodnocení malých sestav ošetřených v rámci jednoho centra [407-412]. Procento technického selhání bylo nejčastěji referováno v rozmezí 0% až 10% [413-415] a komplikace výkonu v rozmezí 5% až 10% [409, 416-419]. Při snaze o sestavení systematického přehledu literatury o výsledcích EV ošetření neprasklých výdutí bylo ovšem identifikováno i signifikantní riziko potenciálního zkreslení [317, 420].

Výsledky endovaskulární léčby iAN

Hodnocení klinického výsledku koilingu v léčbě neprasklých iAN - metaanalýzy

Za zmínku stojí dvě publikace, ve kterých byl analyzován větší počet sérií endovaskulárně ošetřených neprasklých iAN. Laterna a spol. [421] sestavili systematický přehled anglofonní, frankofonní a italské literatury od roku 1990 do roku 2002. Nalezli $n=1\ 379$ endovaskulárně ošetřených nemocných. Celkovou mortalitu vyčíslili na 0.6%, celkovou morbiditu na 7% a riziko krvácení z ošetřeného iAN na 0.9%. Dále zaznamenali pokles morbidity procedury z 8.6% před rokem 1995 na 4.5% v následném časovém období. Tento posun byl vysvětlen jednak postupně se zlepšující dovedností intervenujících radiologů, jednak i technologickým pokrokem vlastní metodiky.

Negarra a spol. publikovali další systematický přehled literatury zabývající se endovaskulární léčbou neprasklých intrakraniálních AN [422]. Přehled zahrnoval $n=71$ článků publikovaných mezi léty 2003 a 2008. Autoři spočítali celkové procento procedurálních komplikací na 4.8%, uspokojujivé okluze iAN bylo dosaženo v 86.1% případů a riziko recidivy plnění iAN činilo 24.4% / 0.4 - 3.2 roky sledování. Nové ošetření z důvodu recidivy plnění v průběhu sledování bylo indikováno u 9.2% ošetřených výdutí. Roční riziko krvácení z ošetřené výdutě dosahovalo 0.2%, avšak doba dalšího sledování po ošetření AN byla často velmi krátká. Celkový podíl nemocných, u kterých byla poslední kontrola provedená 6 měsíců po ošetření výdutě, činil 76.7%. Autoři studie konstatovali, že endovaskulární ošetření iAN působí jako relativně bezpečná procedura, ale efektivita zákroku není příliš pečlivě zdokumentována [422].

Prospektivní studie ATENA

S cílem zajistit kvalitnější grafická data o vyřazení neprasklých iAN z cirkulace pomocí EV technik navrhl Pierot se spolupracovníky prospektivní studii **ATENA** (Analysis of Treatment

by Endovascular Approach of Nonruptured Aneurysms) [423]. Studie byla financována Francouzskou radiologickou společností. Zařazeno do ní bylo $n=649$ nemocných s $n=100$ neprasklými iAN o velikosti ≤ 15 mm, které byly konsekutivně léčeny v rámci $n=27$ centrech ve Francii a Kanadě a následně prospektivně sledovány. Čistě incidentální nálezy iAN tvořily 65%, koincidentálně po atace SAK z iAN jiné lokalizace byla výduť zjištěna u 20% nemocných, symptomatické výdutě tvořily 13% a 2.5% iAN bylo diagnostikováno během screeningového vyšetření pro pozitivní výskyt iAN v rodinné anamnéze. Za pomoci remodelačního balónku bylo ošetřeno 37% výdutí, koiling s použitím stentu byl zaveden u 7.8% iAN a celkem 98.4% iAN bylo ošetřeno za použití koilů. Okluze iAN byla ošetřujícím radiologem vyhodnocena jako úplná v 59% případů, reziduum krčku bylo zaznamenáno v 21.7% případech a zbytkové plnění vaku bylo zjištěno v 19.3% případů. Systémová antikoagulace byla aplikována u všech léčených nemocných, antiagregační léčba během intervence a po ní byla podána u 57% nemocných. Ošetření výdutě bylo technicky zcela neproveditelné u 4.3% intervencí, nejčastěji při lokalizaci iAN v bifurkaci *a. cerebri media* a častěji u menších (1–6 mm) než u větších (7–15 mm) výdutí. Komplikace spojené s léčbou (včetně tromboembolických komplikací) byly zaznamenány během 15.4% intervencí. Ruptura iAN během intervence byla pozorována v 2.6% případů, z toho u poloviny nemocných probíhala asymptoticky, ale u $n=3$ nemocných (16.7% ruptur) měla fatální následky. Neurologické komplikace způsobené dominantně tromboembolickou komplikací byly zaznamenány během 5.4% intervencí, riziko dlouhodobého poškození nemocného dosáhlo 2.3% a riziko smrti 0.9%. Ve skupině nemocných před výkonem neurologicky intaktních (mRS = 0) zůstalo v nezměněném klinickém stavu 96%, 3.4% bylo vyhodnoceno jako mRS1, 0.4% mRS 2 a 0.2% mRS 3. Riziko komplikací bylo vyšší u nemocných ve věku >60 let. Autoři konstatovali, že v jejich studii byl zjištěn vysoký podíl úspěchu procedury s nízkým rizikem permanentních komplikací, zřetelně menší než je uváděno v sériích chirurgicky ošetřených výdutí [423].

Adjuvantní metody ke koilování iAN – stenting a balónková remodelace

Přídavné metody, jako jsou balónková remodelace a stenting iAN jsou běžně používány, i když jejich potenciální přidaná hodnota k dosažení vyšší kvality okluze iAN není přesně definována. Je obecně známo, že tyto technologie umožňují ošetření i složitěji strukturovaných iAN a pomáhají zvyšovat dosaženou densitu okluze vaku iAN pomocí koilů, než by tomu bylo při samostatném použití spirál [424]. Ve studii ATENA byla balónková remodelace běžně používána aniž by dokumentace naznačila zvýšení morbiditý zákroku [423]. Jiní autoři zase doložili zvýšený výskyt postprocedurální mozkové ischemie při použití balónkové remodelace, zejména graficky zdokumentované pomocí DWI MRI [410, 425]. Endovaskulární stenty představují v podstatě odklon od paradigmatu endosakulární okluze, protože protézni materiál v tomto případě vystylá zdravou cévu, jenž přiléhá k iAN. Bylo publikováno několik retrospektivně hodnocených sérií jednoho pracoviště, kde byl doložen vyšší poměr progresivní okluze iAN za použití stentu [426-429]. V rámci prospektivního sledování bylo použití stentů povoleno ve studiích **Matrix and Platinum Science (MAPS)** [430] a **Hydrocoil Endovascular Aneurysm Occlusion and Packing (HELPS)** [120], ale ne ve studii **Cerecyte Coil Trial** [431]. Srovnáním celkových výsledků bylo zjištěno, že studie analyzující výsledky stentingu nezaznamenaly větší úspěšnost ve vyrazení iAN z cirkulace. Morbidita ani mortalita pro využívání dodatečného použití balónkové remodelace ani stentu nebyla systematicky hodnocena. Je k dispozici několik sdělení obsahujících zkušenosti jednoho pracoviště, které popisují využití stentem asistované léčby při řešení výdutí, které jsou označeny jako „komplexní“ nebo „v lokalizaci jinak vysoce rizikové“ či u „jinak

neřešitelných výdutí“. Dodnes však nejsou k dispozici podklady k verifikaci efektivity zmíněného přístupu.

Z pohledu hodnocení efektivity versus ceny provedení (cost / benefit analysis), první získaná data naznačovala, že embolizace za použití platinových koilů byla efektivní [118]. Kallmes a kol. zjistili, že poměr ceny a efektivity v případě EV ošetření intrakraniálního AN závisí primárně na předpokládaném přirozeném průběhu nemoci u zatím neléčeného iAN a méně pak na morbiditě léčby a předpokládané délce života v době ošetření pomocí Guglielmiho odpoutatelných koilů [432]. Johnston a kol. pomocí empirických dat demonstrovali, že léčba velkých (≥ 10 mm) anebo symptomatických iAN u nemocných před atakou SAK je vysoce cenově výhodná („cost effective“) [433].

Flow-divertery (FD)

Průběžně se stále objevují další nové technologie, které by dle radiologů mohly vést k ještě výraznějšímu pokroku v EV léčbě neprasklých iAN. Stenty s nízkou porozitou na bázi hustě pletené sítě z nitinolu (flow-divertery) mají schopnost usměrňovat anebo odklánět krevní tok od vaku iAN a vytvářejí i skelet, který může být překryt nově vytvořenou intimou (neointima) napříč vstupu do výdutě, jejíž vak následně (díky omezení promývání) trombotizuje. Na rozdíl od koilingu zde nedochází k okluzi vaku iAN ihned na konci výkonu, ale v průběhu následujících několika měsíců [434]. Ve studii Pipeline for Uncoilable or Failed Aneurysms (PUFS), celkem $n=106$ ze $n=107$ nemocných podstoupilo úspěšnou implantaci jednoho z těchto typů stentů (Covidien) se „slibným výsledkem“ [366]. To vedlo americkou FDA (Food and Drug Administration) ke schválení této pomůcky k použití ve velmi limitovaných případech (proximální intradurální porce *a. carotis interna* - intrakavernózní a paraklinoidální-ofthalmický segment) [435]. Recentně byly publikovány výsledky sledování nemocných po $n=3$ letech od implantace [436]. Celkem $n=74$ nemocných s $n=76$ ošetřenými iAN podstoupilo kontrolní angiografické vyšetření. Celkem $n=71$ z $n=76$ AN (93.4%) vykazovalo známky kompletní okluze. Celkem $n=5$ z $n=76$ AN bylo během sledování indikováno k dalšímu ošetření, které bylo provedeno buď další implantací flow-diverter stentu anebo koilingem vaku iAN. $N=3$ z těchto $n=5$ iAN bylo během angiografické kontroly po $n=3$ letech od iniciálního ošetření plně vyřazeno z cirkulace. Kompletního vyřazení AN z cirkulace za použití pouze stentu (jednoho anebo dvou), bylo tak dosaženo v 92.1%. Na kontrole po $n=3$ letech nebyla zaznamenána žádná rekanalizace iAN předtím vyřazeného z cirkulace. Byly zaznamenány $n=3$ (2.6%) pozdní komplikace, z nich ani jedna nevedla k rozvoji nového permanentního neurodeficitu. Na kontrole po $n=6$ měsících nebyla zaznamenána žádná pozdní ischemická anebo hemoragická komplikace či smrt nemocného v příčinné souvislosti s provedenou léčbou. Z $n=103$ přeživších nemocných jich $n=85$ podstoupilo během kontrol evaluaci neurologického stavu po ošetření a $n=80$ z nich bylo vyhodnoceno jako modified Rankin Scale score 0-1. Autoři studie konstatovali, že použití flow-diverter stentu je bezpečné a efektivní v léčbě komplexních velkých a gigantických iAN na *a. carotis interna* a na rozdíl od běžných endovaskulárních metod, aplikace tohoto typu stentu vede k progresivní vaskulární remodelaci s kompletním vyřazením iAN z cirkulace, a to bez rizika pozdní rekanalizace [436].

Mimo Spojené Státy (v USA je proces schválení a kontroly indikačních kritérií přísnější), jsou různé typy FD stentů (celkem jich je kolem 10 různých typů a liší se v detailech a funkčními vlastnostmi) často využívány i v léčbě iAN jiných lokalizací [437]. Jako hlavní indikační kritérium pro implantaci flow-diverteru autoři nejčastěji uvádějí morfologii iAN (komplexní, gigantická, fuziformní, dolichoektatická, s výrazně širokým krčkem anebo naopak malá „blistr“ aneurysmata [438-445]. Vzhledem k pozdnímu uzávěru vaku iAN byla implantace flow-diverteru původně prováděna pouze u neprasklých iAN, recentně se však objevuje několik sdělení od autorů, kteří popisují použití i u nemocných po atace SAK a dle

jejich reference jsou rizika „akceptovatelná“ [446-449]. Takové tvrzení však zatím nebylo systematicky ověřeno. Specifická rizika spojená s používáním flow-diverterů zahrnují pozdní uzávěr odstupujících cév, uzávěr stentu trombem, tromboembolické příhody a trombotizací vaku navozenou zánětlivou reakcí okolní mozkové tkáně spojenou s edémem.

V roce 2003 publikovali Brinjikji a kol. výsledek své metaanalýzy [450], do které zahrnuli $n=1\,451$ nemocných s $n=1\,654$ iAN různých lokalizací, ošetřených s použitím FD stentu. Data pocházela z celkem $n=29$ studií. Celkově bylo dosaženo kompletní okluze u 76% iAN. Celková referovaná procedurální mortalita činila 5% a závažná morbidita 4%. Riziko SAK z ošetřeného iAN a krvácení do mozkového parenchymu bylo v obou případech vyčísleno na 3%. Okluze významných perforátorů byla zjištěna u 3% výkonů, signifikantně méně riziková byla lokalizace iAN v přední mozkové cirkulaci ve srovnání se zadním povodím. Celkové procento ischemických příhod bylo 6%, opět byla jako signifikantně méně riziková vyhodnocena lokalizace v přední mozkové cirkulaci. Autoři naznačili, že ošetření intrakraniálních AN flow-diverterem je technicky snadno proveditelnou a efektivní metodou s vysokým podílem kompletní okluze iAN. Avšak riziko procedurální morbidity a mortality není zanedbatelné. Nemocní s iAN v zadní cirkulaci mají vyšší riziko ischemických komplikací, zejména okluze perforátorů. Tato data by měla být brána v potaz během indikace metody ošetření intrakraniálního AN [450].

Ke zhodnocení celkové efektivity léčby a rizik spojených s implantací FD stentů byla vytvořena prospektivní randomizovaná studie **FIAT** (Flow Diversion in the Treatment of Intracranial Aneurysms Trial) [451]. Studie srovnávala FD s „nejlepší standardní léčbou“ (většinou koiling s implantací stentu či bez, uzávěr mateřské tepny nebo observace). Celkem bylo do obou větví zařazeno po $n=39$ nemocných, dalším byl FD stent implantován v rámci registru (celkem $n=75$ nemocných). Jednalo se o „aneurysmata těžko řešitelná tradičními metodami“. Studie byla zastavena poté, co $n=12$ nemocných (16 %) po implantaci FD buď zemřelo ($n=8$ z nich) anebo skončilo odkázáno na pomoc okolí ($n=4$ z nich). Kompletní okluze výdutě bylo dosaženo v 58.7 % případů. Autoři studie konstatovali, že je zapotřebí dalších randomizovaných studií k ozřejnění role FD stentů v léčbě intrakraniálních aneurysmat [451]. Zmíněné studie probíhají v současné době – konkrétně jsou to studie **LARGE** [452] a **EVIDENCE** [453]. Výsledky zatím nejsou k dispozici.

Další formy endovaskulárního ošetření iAN

Tekuté embolizační činidlo (Onyx HD-500, Covidien) běžně používané při léčbě jiných patologií bylo také upraveno k použití v léčbě intrakraniálních AN. Tento vysoce denzní kopolymer ethylenu a vinylu je během balónkové okluze mateřské tepny injikován mikrokatétrem do vaku iAN. Molyneux a kol. publikovali v roce 2004 výsledky své studie **CAMEO** (Cerebral Aneurysm Multicenter Onyx) [454], data studie pocházela od $n=97$ nemocných s $n=100$ aneurysmaty, většinou velkými a gigantickými. Závažné nepříznivé události byly zaznamenány u 26.8% nemocných. Permanentní morbidita výkonu dosahovala 8.2% a mortalita 2.0%. Kompletní okluze vaku iAN bylo dosaženo v 79% případů.

Recentně byly vyvinuty intrasakulární zařízení jako **WEB** (Woven EndoBridge; Sequent Medical, Aliso Viejo, California) anebo embolizační systémy Luna, Artissee či Medina. Systémy napodobují efekt flow diverterů s tím rozdílem, že se nevkládají do lumen mateřské tepny, ale do vaku aneurysmatu. Stejně jako flow divertery jsou tvořeny hustě pletenou sítí z nitinolu, která po uvolnění ve vaku výdutě zaujímá sférický tvar; látka přilne ke stěně vaku, překryje oblast krčku a tím odklání krevní proud mimo vak aneurysmatu [14]. Díky extraluminárnímu umístění systému (uvnitř vaku iAN) odpadá nevýhoda nutného krytí antiagregační léčbou. Výsledky pilotních klinických studií, zvláště u prasklých komplexních iAN, se zdají být slibné [455-458]. Další novinkou jsou podpůrná bifurkační zařízení, jako

jsou pCONus, pCANvas či PulsPider, která byla vyvinuta jako podpůrné pomůcky ke koilingu výdutí se širokým krčkem, lokalizovaných na bifurkaci cévy. Benefit jmenovaných systémů popisují autoři jako menší technickou náročnost během implantace a dále (podobně jako u výše popsanych) jejich užití vzhledem k „otevřenému designu“ nevyžaduje podávání duální antiagregační léčby [459-462].

Rizika rekanalizace iAN po endovaskulárním ošetření

Trvání efektu EV ošetření iAN zůstává diskutabilním a ve snaze zlepšit tento stav byla přijata různá opatření. Rekanalizace iAN po EV ošetření ve studii ISAT (International Subarachnoid Aneurysm Trial) byla spojena s rizikem opětovného krvácení, i když samotné riziko SAK bylo velmi malé a představovalo $n=10$ epizod mezi 1. a 5. rokem od ošetření u $n=1\ 073$ nemocných (8 447 pacient-roků) [163]. Pravděpodobnost rekanalizace EV ošetřených iAN se zdá být vyšší u výdutí prasklých než u těch, které nekrvácely [463]. Nicméně hypoteticky, pro případ vzniku rekanalizace po ošetření neprasklého iAN, kterým se může možný benefit EV ošetření relativizovat, navrhuji někteří autoři (zvláště pro nemocné ve věku <40 let s neprasklým iAN v přední mozkové cirkulaci) volit chirurgické ošetření (pokud není kontraindikováno) [464-466]. Rekanalizací nejohroženější lokalizací po koilingu zůstávají (ve skupině neprasklých iAN) výdutě na větvení cév, zejména bifurkace *a. cerebri media*,

a. carotis interna a *a. basilaris* (basilar tip AN). Rekanalizace byla v těchto lokalizacích zaznamenána i po chirurgickém ošetření, ale s výrazně nižší frekvencí [115, 327, 467].

Autoři jedné velké retrospektivní analýzy hodnotící výsledky u iAN ošetřených za použití odpoutatelných koilů dále zjistili, že riziko nekompletní okluze je závislé na šíři krčku, velikosti a tvaru vaku iAN [468]. Embolizace pomocí odpoutatelných spirál je také spojena s nižším procentem kompletní obliterace u velmi malých iAN (do 3mm). Jedna takováto studie referuje technické selhání v 5% případů, reziduální plnění krčku i vaku až 30% a riziko periproceduálních komplikací dokonce vyšší než u větších iAN [469]. I když podíl kompletně okludovaných iAN může být zvýšen použitím vysoce porózního stentu, metoda sama je spojena se zvýšeným rizikem komplikací, speciálně u nemocných po SAK, hlavně z důvodu následné nutnosti podávání duální antiagregační léčby (jako prevence trombózy uvnitř stentu, jeho uzavěru anebo jiných tromboembolických komplikací) [470]. Zda stenty typu flow-diverterů s nízkou porozitou (buďto s anebo bez výplně vaku prasklého vakovitého iAN kovovými spirálkami) představují efektivnější alternativu ke klasickému koilingu zatím prokázáno nebylo. Je ale zřejmé, že jejich použití u nemocných s disekující výdutí v případě vysokého chirurgického rizika a nevhodnosti okluze mateřské tepny může být považováno za konceptuálně správné. Nicméně systematické zhodnocení rizik a benefitů procedury, jenž by umožnilo stanovení jasných indikačních kritérií, v tuto dobu k dispozici není.

Pokusy snížit riziko rekanalizace výměnou klasických platinových koilů za spirálky s potahovaným povrchem (potažené kyselinou glykolovou, polyglykolem kyseliny mléčné anebo hydrogelem polyakrylamidakrylátém sodným) za předpokladu navození fibrotizace uvnitř vaku, se ukázaly (při mnohem vyšší ceně po této technologické úpravě) jako neúspěšné [431, 456, 471-476]. Další studie zase naznačily, že riziko smrti anebo permanentního neurologického deficitu spojené s léčbou recidivujícího iAN po předchozím koilingu je vcelku nízké. Uvedené zjištění legitimuje provádění pravidelných grafických kontrol s profylaktickou léčbou případné recidivy [477].

Radiační zátěž jako obávané riziko endovaskulárního ošetření

Endovaskulární ošetření intrakraniálních AN vyžaduje použití rentgenového záření a tento typ radiace je považován za karcinogenní [118]. Usuzuje se ale, že radiační expozice nemocného i

personálu je „ospravedlněná“ charakterem patologie, pro kterou nemocný tento zákrok podstupuje, v případě, že je expozice záření „v tak nízké dávce, jak je to rozumně udržitelné [478, 479]“. Neurointervenční procedury běžně spadají do kategorie s vysokou mírou expozice radiačnímu záření. Je tedy možné, zejména u osob s ještě dlouhou předpokládanou zbytkovou délkou života po ošetření iAN, že by se radiační expozice v případě nutnosti opakovaných reintervencí mohla stát velmi významnou. Snížení radiační expozice bude tedy dalším důvodem, proč by v některých případech mělo být na prvním místě zvažováno chirurgické ošetření iAN. Kvantifikaci dávky záření radiační intervence se věnovalo několik autorů [479-482]. Radiační expozice může začít být významná po zhruba 30 minutách expozice při angiografických sériích zobrazení [483]. Totiž stav, kdy součin kermy a plochy/kerma-area product PKA (neboli dose-area produkt DAP) překročí 500 Gy cm², je již radiační komisí doporučen ke kontrolnímu vyšetření a zhodnocení možných známek radiačního poškození [483]. V budoucnu by tedy bylo vhodné, aby koncept studií a registrů, které jsou designovány k následnému hodnocení výsledku léčby intrakraniálních AN, zahrnoval i stanovení dávky radiační zátěže pro pacienty během endovaskulární intervence [479, 484].

Srovnání chirurgické a endovaskulární léčby iAN

Srovnání klinických výsledků léčby u neprasklých iAN

Zavedené algoritmy léčby neprasklých intrakraniálních AN se během posledních dvou dekad zásadně změnily, z velké části jako důsledek silící role endovaskulární intervence. Historicky byl primárně indikován endovaskulární koiling u nemocných, pro které byla chirurgická intervence považována za příliš rizikovou. Pokroky v EV léčbě ale přinesly významný zvrat v léčbě neprasklých výdutí a počet nemocných ošetřených endovaskulárně mezi lety 2001 and 2008 dle některých oficiálních sdělení dokonce překročil množství chirurgicky řešených výdutí ($n=34\ 054$ versus $n=29\ 866$), jde o údaje databáze NIS (Nationwide Inpatient Sample) [118]. Ke srovnání léčebných výsledků i následné dlouhodobé efektivity ošetření bylo provedeno několik prospektivních i retrospektivních studií různého rozsahu a charakteru (mezinárodní, národní, sdělení jednoho pracoviště, analýzy registrů, metaanalýzy a přehledy literatury).

Randomizované studie

ISUIA

Mezinárodní randomizovaná studie ISUIA poskytla důležitá data nejenom o „přirozeném průběhu“ nemocných s neprasklým intrakraniálním AN ale i o rizicích intervence [114]. Analýza výsledků dalšího sledování ošetřených nemocných (označována také jako ISUIA -2) byla publikována v roce 2003 a přinesla informaci o srovnání rizik chirurgického a endovaskulárního ošetření iAN [39]. Z celkového počtu $n=4\ 060$ randomizovaných nemocných, jich bylo $n=1\ 917$ ošetřeno chirurgicky a $n=451$ endovaskulární intervencí. Celková morbidita a mortalita v chirurgické skupině (definována jako mRS 3-5 anebo zhoršení kognitivních funkcí) v období 1 rok od intervence činila 12.6% (u nemocných bez předchozího SAK v anamnéze) a 10.1% (u nemocných s anamnézou předchozího SAK z jiné výdutě). V endovaskulární větvi to bylo 9.8% (u nemocných bez předchozího SAK v anamnéze) a 7.1% (u nemocných s anamnézou předchozího SAK z jiné výdutě). V endovaskulární skupině dosáhlo riziko periprocedurálního krvácení 2% a riziko mozkové ischemie 5%. V chirurgické skupině činilo riziko periprocedurální ruptury 6% a riziko nové ischemie 11%. Stupeň vyřazení iAN z cirkulace nebyl v chirurgické skupině rutinně hodnocen, kdežto ve skupině

endovaskulární by byla tato data snadno dostupná (autoři ale vzhledem k jejich absenci u chirurgicky ošetřených iAN stupeň vyřazení z cirkulace nesrovnávali). Na rozdíl od chirurgické větve, byly morbidita i mortalita po endovaskulárním ošetření méně závislé na věku nemocného. To by mohlo naznačovat, že EV modalita je více vhodná pro starší nemocné. Všechna tato data ale reprezentují informaci z časné epochy používání koilingu k ošetření neprasklých intrakraniálních výdutí.

Studie CURES

V současné době probíhá prospektivní randomizovaná studie **CURES** (Canadian UnRuptured Endovascular versus Surgery trial [485]). Byla navržena za účelem srovnání bezpečnosti a efektivity chirurgického a endovaskulárního ošetření neprasklých intrakraniálních AN o velikosti 3 - 25 mm, které byly vyhodnoceny multidisciplinární skupinou (ve složení alespoň jednoho intervenčního radiologa a vaskulárního neurochirurga), jako vhodné pro obě modalitě ošetření. Primární cíle („primary outcome“) byly definovány jako iniciální selhání ve snaze o vyřazení iAN z cirkulace, intrakraniální krvácení po intervenci, anebo reziduum výdutě v intervalu 1 rok od léčby. Druhotné cíle („secondary outcome“) zahrnovaly hodnocení procenta výskytu nového neurologického deficitu po léčbě, délku hospitalizace více než $n=5$ dní, zhodnocení celkové morbidity, mortality a kontrolního angiografického vyšetření s odstupem 1 rok od ošetření. Plánovaný počet zařazených nemocných je určen na $n=260$ a první randomizace proběhla 26.09.2010 [481]. V roce 2017 publikoval Dersault a kol. interim analýzu výsledků po zhodnocení $n=136$ nemocných zařazených v letech 2010 až 2016, léčených jich bylo celkem $n=134$ [485]. „Primary outcome“ po prvním roce byl vyhodnocen u $n=104$ nemocných, nález byl pozitivní u 5/48, tj. 10.4% (4.5%–22.2%) nemocných ošetřených chirurgicky a u 10/56, tj. 17.9% (10.0%–29.8%) nemocných po endovaskulární intervenci, OR: 0.54 (0.13–1.90), $p=0.40$. Morbidita a mortalita po 1 roce (mRS >2) byla 2/48, tj. 4.2% (1.2%–14.0%) a 2/56, tj. 3.6% (1.0%–12.1%) u nemocných alokovaných do chirurgické respektive endovaskulární větve. Nový neurologický deficit u 15/65 vs 6/69; OR: 3.12 (1.05–10.57), $p=0.031$) a délka hospitalizace více než 5 dní po ošetření 30/65 vs 6/69; OR: 8.85 (3.22–28.59), $p=0.0001$, byly o něco častěji pozorovány po chirurgickém ošetření. Předběžná data tak ukazují, že po roce od ošetření není rozdíl v morbiditě procedury mezi chirurgickým zaklipováním a endovaskulárním koilingem. Studie pořád probíhá a konečná analýza primárních dat je očekávána v červnu 2020.

Metaanalýza a systematický přehled literatury

V roce 2015 publikoval Ruan metaanalýzu [486] článků zabývajících se srovnáním výsledků léčby chirurgického a endovaskulárního ošetření neprasklých intrakraniálních AN. Jeho práce byla zaměřená na vyhledání a další hodnocení informací v člancích publikovaných v období od 01.01.1990 do 13.03.2012 v $n=5$ různých databázích (PubMed, Embase, Web of Science, CENTRAL, and SIGLE), a to bez jazykové selekce či status randomizace. Kritéria zvolená pro zařazení („inclusion criteria“) splnilo celkem $n=7$ publikací. Autoři po provedení analýzy publikovaných výsledků konstatovali, že endovaskulární a chirurgické ošetření neprasklých intrakraniálních AN se zdá být zatíženo srovnatelným rizikem smrti, krvácení, ischémie, vyřazení iAN z cirkulace a mRS ne méně než 3 body. Spočtený hromadný poměr rizik („pooled risk ratios“ koiling vs. klipping) pro zmíněné kategorie byl 0.59 (95% CI = 0.23-1.54); 0.37 (95% CI = 0.10-1.41); 0.78 (95% CI = 0.38-1.58); 0.87 (95% CI = 0.70-1.08); 0.53 (95% CI = 0.18-1.52). Kvalitu života a kognitivní stav nemocných nebylo na základě publikovaných informací možné stanovit. Samotní autoři ale upozorňují, že výsledky této metaanalýzy je

potřeba interpretovat s opatrností, protože hodnocené studie byly značně heterogenní a kvalita jejich provedení nebyla vysoká [486].

Hwang prezentoval v roce 2012 systematický přehled literatury [487] publikované od roku 1950 do roku 2010. Došel k závěru, že chirurgické ošetření neprasklé výdutě bylo ve srovnání s endovaskulární intervencí spojeno se signifikantně vyšším procentem nemocných v „horším stavu dle stupnice GOS“ OR 2.72; 95% CI, 1.16-6.34 v krátkodobém sledování (méně než 6 měsíců od intervence). V dlouhodobém sledování (více než 6 měsíců od intervence) již signifikantní rozdíl data hodnocení pomocí GOS nevykázala (2.12; 95% CI, 0.93-4.84).

Zkušenosti jednoho pracoviště

Rozsáhlé a impresivní sdělení zkušeností jednoho centra publikoval Song [488]. Jeho konsektivní sérii tvořilo $n=1\ 231$ neprasklých iAN léčených u $n=1\ 124$ nemocných, z toho $n=625$ (51%) iAN bylo léčeno chirurgicky a $n=606$ (49%) endovaskulárně. Celková morbidita a mortalita jeho série dosahovala 0.6% a 0.2%, celkové riziko komplikací výkonu 3.2%. Tato rizika byla vyčíslena bez významného rozdílu mezi chirurgickou a endovaskulární skupinou. Výskyt komplikací byl spojen s následujícími faktory: chirurgická intervence v zadní mozkové cirkulaci, endovaskulární intervence u velkých iAN (>15 mm) a použití stentu anebo balónkové remodelace.

V jiné studii tohoto typu srovnávali autoři své výsledky z ošetření $n=133$ neprasklých iAN u $n=118$ nemocných [489]. Chirurgicky bylo ošetřeno $n=94$ AN a endovaskulárně $n=39$ AN. V sérii nebyla zaznamenána žádná mortalita. Incidence nového neurodeficitu bezprostředně po ošetření činila 6.4% po chirurgickém ošetření a 7.7% po endovaskulární intervenci, nejčastější příčinou byla nová ischemie. Morbidita po $n=6$ měsících (mRS>2) byla 2.3% v chirurgické a 2.6% v endovaskulární skupině. Kompletní okluze vaku iAN po chirurgické intervenci bylo dosaženo u $n=88$ iAN (93.6%) a u $n=26$ iAN (66.7%) v endovaskulární skupině, reziduum krčku bylo zjištěno u $n=4$ iAN (4.3%) v chirurgické a u $n=13$ iAN (33.3%) v endovaskulární skupině [489]. Recidiva plnění s nutností další intervence během sledování byla zaznamenána u $n=5$ iAN (13.9%) po EV intervenci. Již na základě výsledků této malé studie z roku 2007 je možné vyslovit později ještě více proklamovanou myšlenku, že s důkladnou selekcí nemocných může být dosaženo uspokojivých klinických výsledků jak po léčbě chirurgické, tak i po léčbě endovaskulární. Individuální interdisciplinární rozhodování se zdá být klíčovým krokem indikačního procesu.

Analýza informací z administrativních databází

Ke srovnání výsledků chirurgické a endovaskulární léčby bylo publikováno několik analýz dat obsažených v rozsáhlých národních databázích [309, 312, 313, 315, 316, 336, 490]. Autoři srovnávali výsledky léčby chirurgického klipování a endovaskulárního koilingu. Přehled těchto publikací je sumarizován v tabulace č. 1.10.

Výsledky naznačují, že nemocní po ošetření neprasklého iAN endovaskulárním koilingem, trpěli po výkonu celkově méně nepříznivými následky léčby a měli méně ischemických a hemoragických příhod. Koiling se dále zdál být zatížen nižší celkovou mortalitou, kratším pobytem v nemocnici a menší pravděpodobností překlady nemocného do zařízení dlouhodobé následné péče. I když je potřeba také zvážit, že na retrospektivní srovnání databází z administrativních souborů by mělo být pohlíženo s jistou rezervou. Hodnoty výsledku léčby mohou být zkresleny tím, že stav je hodnocen jako nepříznivý i v případě, že je nemocný přeložen jinam než do domácího léčení, tedy do zařízení následné dlouhodobé péče, jakým jsou například i rehabilitační zařízení. Takové hodnocení nemůže být měřítkem dlouhodobého výsledku. Krom toho je zde omezen prostor pro zohlednění faktorů „stěžujících“

léčbu, jako jsou velikost a lokalizace iAN. Posledně jmenované parametry totiž nebývají do databází běžně zadávány [118].

Higashida a kol. [312] do své retrospektivní kohortní studie zahrnuli $n=2\ 535$ nemocných s neprasklým intrakraniálním AN, které našli ve volně dostupné databázi $n=18$ států USA. Celkem $n=1\ 881$ nemocných bylo léčeno chirurgicky a $n=654$ endovaskulárně (koil). V celkovém srovnání byla EV léčba spojena s menším počtem nepříznivých výsledků při propuštění z nemocniční péče (6.6% versus 13.2%) a nižší mortalitou (0.9% versus 2.5%) než chirurgická. Navíc byla EV léčba spojena s průměrnou dobou hospitalizace $n=4.5$ dní ve srovnání s chirurgickou skupinou, kde činil průměr $n=7.4$ dní. K podobným závěrům došla skupina Hoh a kol. [490], kteří analýzou NIS zjistili 1.8 krát delší trvání hospitalizace chirurgicky ošetřených nemocných než u nemocných ve skupině po endovaskulární intervenci. Obdobně Alshekhlee a kol. [316] ve svém hodnocení zjistili u nemocných po chirurgickém ošetření delší trvání hospitalizace a vyšší morbiditu i mortalitu ve srovnání s koilovými. Brinjikji a kol. publikovali hned několik příspěvků založených na analýze dat NIS sesbíraných v letech 2001 až 2008 [313, 336]. Ve svém prvním sdělení nemocné rozdělil do skupin dle věku následovně: <50 let, 50 až 64 let, 65 až 79 let a ≥ 80 let věku [313, 336]. U nemocných <50 let věku byl koiling spojen s nižší morbiditou (3.5% versus 8.1%) než chirurgické zaklipování, ale nebyl zde rozdíl v mortalitě (0.6% pro obě skupiny). Ve všech zbylých věkových skupinách byl koiling spojen s nižší morbiditou, ale i mortalitou ve srovnání s chirurgickou intervencí. Tato data se mírně odlišují od analýzy NIS autorů Barker a kol. z období 1996 až 2000 [315], ve které nebyl nalezen signifikantní rozdíl v celkové mortalitě koilingu ve srovnání s klipováním v analýze neprasklých iAN. V této studii byl krom jiného zaznamenán v chirurgické skupině nemocných ≥ 65 let věku trend k horšícímu se výsledku ve smyslu hodnocení mortality a stavu překladu nemocného do dlouhodobého lůžkového zařízení. Avšak tento trend nebyl zaznamenán u nemocných ve věku <65 let. V rámci své další studie Brinjikji a kol. [313, 336] zjistili, že chirurgické ošetření bylo spojeno s 14% incidencí překladu nemocných do jiného zařízení a 1.2% mortalitou, ve srovnání s intervencí endovaskulární, kde tyto hodnoty byly vyčíslené na 4.9% (podíl překladů) a 0.6% (mortalita).

Databázi Perspective (Premier Inc, Charlotte, NC) reprezentuje $n=600$ nemocnic v USA a jsou v ní obsaženy záznamy o přibližně 15% případů hospitalizací v rámci celé federace. Analýzu databáze provedli McDonald a kol. [309]. Autoři identifikovali $n=4\ 899$ nemocných s neprasklým iAN, kteří byli léčeni v období 2006 až 2011. Nemocniční mortalita byla podobná u $n=1\ 388$ nemocných po chirurgickém zaklipování a $n=3\ 551$ nemocných po endovaskulární intervenci. Je ale pravdou, že EV intervence byla spojena s nižším procentem nemocných, kteří byli transportováni do dlouhodobého lůžkového zařízení, dále pak s nižším rizikem ischemických a hemoragických komplikací.

Tabulka č. 1.10: Srovnání výsledků analýzy chirurgického a endovaskulárního ošetření na základě informací z registrů administrativních databází

Autor, rok	použitá databáze	celkem nemocných	morbidita (%)		ischemie/hemoragie (%)		mortalita (%)		hospitalizace (dny)		překlad do zařízení (%)	
			klip	koil	klip	koil	klip	koil	klip	koil	klip	koil
Barker, 2004	NIS	3919	OR 1.9/4.1*		OR 2.0		2.1	1.7	5	2	3.3	2.4
Higashida, 2007	Veřejně dostupná	2535	13.2	6.6	2.5	0.9	7.4	4.5
Hoh, 2010	NIS	9174 hospitalizací	9	4.5
Alshekhlee, 2010	NIS	3738	8.4	3.7	6.7/2.4	2.9/1.4	1.6	0.5	4 (median)	1 (median)
Brinjikji, 2011†	NIS	63 940	13.7	4.0	1.1	0.5	6.6	3.0	13.7	4.0
Brinjikji, 2011	NIS	64 043	14.8	7.6	1.2	0.6	14	4.9
McDonald, 2013	Perspective	4899	OR 2.2		0.7	0.5	OR 4.8	

NIS - National (Nationwide) Inpatient Sample, OR - odds ratio

* věk pacienta ≤ 65 let, OR 1.9; věk pacienta > 65 let, OR 4.1

† data pro věkovou skupinu od 50 do 64 let; další data pro věk < 50 let, od 65 do 79 let a věk ≥ 80 let ukazují na nižší morbiditu, mortalitu (kromě stejné mortality pro věk < 50 let), délku pobytu v nemocnici a překlad do zařízení dlouhodobé péče pro endovaskulární koiling ve srovnání s chirurgickým klipováním

Psychologické testování

Míra topického neurologického deficitu není v současnosti jediným měřítkem výsledku kvality ošetření iAN. Další důležitou veličinou je kvalita mentálních funkcí a života nemocného. Zhoršení

kognitivních funkcí ve studii ISUIA bylo hodnoceno v časovém intervalu 1 rok od intervence a definováno jako skóre méně než 24 bodů při hodnocení pomocí Mini-Mental State Examination (MMSE) anebo méně než 27 bodů při hodnocení pomocí telefonického rozhovoru [39]. Takto pojatá kognitivní dysfunkce byla zjištěna u 5.7% nemocných v chirurgické a u 3.5% nemocných v endovaskulární skupině. Objevují se však názory, že hodnocení pomocí standardních testů klinického výsledku léčby (jako jsou mRS a Glasgow Outcome Scale) s hodnocením mentálních funkcí pomocí Mini-Mental State Examination nekorelují [322]. Proto bylo navrženo i hodnocení pomocí jiné baterie testů. Vyšetřování exekutivních funkcí a jejich složek (inhibiční kontrola, verbální fluence a kognitivní flexibilita) neprokázalo jejich jednoznačné zhoršení po operaci. Konkrétně však efekt operace na inhibiční kontrolu nelze spolehlivě posoudit vzhledem k rozdílným výsledkům jednotlivých studií. Dle studií může lokalizace aneurysmatu v povodí *a. cerebri anterior* nepříznivě ovlivnit verbální fluenci, ta ovšem zůstane netknuta, nachází-li se výdut' v jiném povodí. Intaktní kognitivní flexibilitu se podařilo prokázat ve více studiích [491]. Některé práce ukazují, že chirurgická léčba neprasklé výdutě zhorší paměť, nicméně toto zhoršení je pouze přechodné a do 6 měsíců dojde k návratu na předoperační úroveň [491]. Přímé porovnání obou léčebných metod (EV vs chirurgická) v kognitivní rovině formou randomizované studie v současné době v literatuře schází. Vedle výše zmiňované studie ISUIA se jedná o malé soubory nemocných, u nichž se nepodařilo prokázat dlouhodobý rozdíl mezi oběma léčebnými postupy [321, 492, 493]. Nastane-li kognitivní postižení, pak spíše po chirurgické léčbě, ale pouze na přechodné období.

Srovnání výsledků léčby u nemocných po atace SAK

Před rokem 1991, kdy Italský neurochirurg G. Guglielmi poprvé popsal endovaskulární okluzi iAN pomocí elektricky odpoutatelných platinových spirálek [395, 397], představovalo chirurgické zaklipování primární a jedinou léčebnou metodu i k ošetření prasklé výdutě [468]. Kontinuálně se zlepšuje jak chirurgická tak endovaskulární modalita léčby, a tak jsou algoritmy přesného definování populace nemocných a charakteristik výdutě směřující k výběru té které nejvhodnější metody vystaveny neustálému kontinuálnímu zhodnocování a následnému redefinování.

Randomizované studie

K čerpání informací o současném stavu znalostí o prasklých výdutích jsou k dispozici tři velké prospektivní randomizované studie. Jde o ISAT, BRAT a Finskou studii.

ISAT – International Subarachnoid Aneurysm Trial

International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) [163] je jedinou současnou multicentrickou prospektivní a randomizovanou studii, která srovnává endovaskulární koiling s chirurgickým ošetřením prasklého intrakraniálního AN u nemocných po atace SAK. Ve studii bylo randomizováno $n=2\,143$ nemocných ($n=1\,070$ v chirurgické a $n=1\,073$ v endovaskulární větvi) z celkem $n=9\,559$ vyšetřených ze $n=42$ neurochirurgických center [494]. Jedním

z hlavních kritérií pro zařazení do studie, bylo dosažení shody mezi neurochirurgem a radiologem, že iAN je srovnatelně vhodné pro ošetření oběma metodami. Primární cíle hodnocení („primary outcome“) zahrnovaly smrt nebo závislost na okolí v běžných denních činnostech (hodnoceno pomocí mRS, stupně 3-6), druhotnými cíly („secondary outcome“) byly hodnocení rizika recidivy krvácení z ošetřeného iAN a výskyt pooperační epilepsie. Téměř 88 % nemocných bylo v době randomizace v dobrém klinickém stavu (WFNS stupeň 1 či 2) a > 97 % aneurysmat se nacházelo v přední mozkové cirkulaci, většina pak v oblasti *a. cerebri anterior* či intrakraniálním úseku *a. carotis interna*. Více než 92 % výdutí bylo menšího průměru než 10 mm. Na náboru nemocných se ze tří čtvrtin (76 %) podílela Velká Británie. První vyhodnocení výsledků studie po $n=12$ měsících sledování ukázalo redukcí rizika smrti a trvalé invalidity z 30.6% v chirurgické skupině na 23.7% ve skupině endovaskulární (relativní redukce rizika 22.6%) [163]. Rozdíl byl dle některých autorů způsoben hlavně menším podílem nemocných s deteriorací neurologického stavu po výkonu v endovaskulární skupině (8%) ve srovnání s chirurgickou (19%), který byl pravděpodobně alespoň částečně zapříčiněn vyšší incidencí technických komplikací během klipování (19%), než tomu bylo u endovaskulární intervence (8%) [495, 496]. Často zmiňovaným aspektem je také delší časový odstup od krvácení/randomizace do ošetření výdutě v chirurgické větvi ($n=1.7$ dní) ve srovnání s endovaskulární ($n=1.1$ dne) anebo fakt, že v chirurgické skupině bylo zaznamenáno více případů opakované ruptury iAN před jeho ošetřením ($n=23$ versus $n=14$ krvácení) [497]. Riziko výskytu epileptických záchvatů a zhoršení kognitivních funkcí bylo rovněž referováno nižší v endovaskulární skupině. Incidence pozdní recidivy krvácení byla ale vyšší ve skupině endovaskulární (2.9% po endovaskulárním ošetření versus 0.9% po operaci) a dále procento iAN kompletně vyřazených z cirkulace bylo po endovaskulární intervenci pouze 58%, ve srovnání s chirurgií, kde to tento podíl činil 81% [494]. Klinické výsledky léčby po $n=5$ letech sledování [466] ukázaly, že riziko smrti bylo v tomto intervalu signifikantně vyšší ve skupině nemocných ošetřených chirurgicky (11%) ve srovnání s endovaskulární skupinou (14%, relativní riziko 0.77). Naproti tomu procento přeživších nemocných (celkem $n=2\ 004$ sledovaných), kteří byli v běžných denních činnostech nezávislí na okolí, nebylo v této fázi studie rozdílné (82% chirurgická větev a 83% endovaskulární). Zajímavým zjištěním této fáze studie bylo, že standardizované riziko smrti u nemocných po atace SAK po 1. roce sledování bylo ve srovnání s běžnou populací zvýšeno (relativní risk 1.57) [497, 498]. Data po $n=10$ letech výsledky pozorování verifikovala. Signifikantní rozdíl stran hodnocení samostatnosti v obou léčebných skupinách nebyl zaznamenán ani v této fázi sledování [499].

BRAT - The Barrow Ruptured Aneurysm Trial

Cílem prospektivní randomizované studie pracoviště v Arizoně **BRAT** (The **B**arrow **R**uptured **A**neurysm **T**rial) [500] bylo srovnat bezpečnost a efektivitu mikrochirurgického klipování a endovaskulárního koilingu v ošetření akutně prasklých intrakraniálních AN a určit, zda je některá z metod lepší v dosažených výsledcích po zhodnocení klinického stavu nemocných a grafického vyřazení výdutě z cirkulace. Do studie bylo zařazeno celkem $n=471$ nemocných po atace SAK jiného než traumatického původu (všechny typy iAN včetně sakulárních, fusiformních, disekujících či blister, ale i iAN sdružených s arteriovenózní malformací či píštělí). Vakovité aneurysma bylo zdrojem krvácení v $n=362$ případech (77%) a analýza výsledků v této podskupině byla publikována recentně [501]. Do obou skupin (chirurgické i endovaskulární) bylo randomizováno $n=181$ nemocných, $n=3$ nemocní v každé ze skupin zemřeli před intervencí a celkem jich podstoupilo ošetření iAN $n=178$ v každé větvi. Jeden ze $n=178$ nemocných z chirurgické větve byl postoupen k endovaskulární intervenci (<1%) a $n=64$ ze $n=178$ (36%) nemocných randomizovaných ke koilingu bylo postoupeno chirurgickému ošetření pro nemožnost ošetřit iAN přiděleným způsobem. V žádném časovém

intervalu od ošetření ($n=12$ měsíců, $n=3$ a $n=6$ let) nebyl u této podskupiny (sakulární iAN) zaznamenán rozdíl v podílu nemocných ve špatném klinickém stavu (modified Rankin Scale score > 2) ve vztahu k přidělené metodě ošetření výdutě. Další ošetření iAN s odstupem bylo nutno provést u $n=1$ z $n=241$ (0.4%) klipovaných iAN a u $n=21$ ze $n=115$ (18%) iAN ošetřených endovaskulárně. Po $n=6$ letech sledování bylo kompletně vyřazeno z cirkulace 95% klipovaných a 40% iAN ošetřených endovaskulárně [501].

Finská studie

V roce 2000 byla v Helsinkách zorganizována prospektivní randomizovaná studie obecně známá pod názvem „Finská studie“. Jejími autory byli Kovisto a kol. [502]. Cílem bylo srovnat výsledky chirurgické a endovaskulární intervence u nemocných ošetřených do 72 hodin po atace SAK. Celkem bylo randomizováno $n=109$ konsekutivních nemocných, z toho $n=57$ iAN bylo ošetřeno chirurgicky a $n=52$ endovaskulární intervencí. Před intervencí nebyl ve skupinách zaznamenán statisticky významný rozdíl stran lokalizace iAN a iniciální tíže SAK. Klinický a neuropsychologický výsledek léčby byl hodnocen v časovém intervalu $n=3$ a $n=12$ měsíců po ošetření. Ke zhodnocení přítomnosti mozkové ischemie bylo v intervalu $n=12$ měsíců provedeno MRI vyšetření. Po $n=12$ měsících sledování byla proporce nemocných v dobrém klinickém stavu (Glasgow Outcome Scale GOS 5-4) 75% (43/57) v chirurgické a 79% (41/52) v endovaskulární skupině, mezi jednotlivými léčebnými skupinami nebyl nalezen rozdíl v psychologickém testování. Za rizikové faktory špatného výsledku léčby byly označeny: a) nízké iniciální skóre dle Hunta a Hesse, b) výskyt symptomatických vasospasmů, c) větší velikost iAN a d) potřeba implantace VP shuntu (obě skupiny bez rozdílu). Vyšetření MRI ukázalo více povrchových ischemií (nejspíše z použití retraktorů) i ischemií v povodí mateřské tepny v chirurgické skupině. U žádného z randomizovaných nemocných nebyla zaznamenána opakovaná ruptura ošetřeného iAN. Autoři konstatovali, že výsledky zhodnocení klinického i neuropsychologického stavu jsou u nemocných po SAK srovnatelné při léčbě oběma metodami a dlouhodobá efektivita endovaskulárního ošetření v prevenci SAK zatím není dořešená [502]. Výsledky delšího sledování publikovány nebyly.

„Trvanlivost“ (délka efektu) ošetření

Důležité informace o výsledcích dlouhodobé kontroly stran krvácení z ošetřené výdutě jsou k dispozici ve studiích ISAT (International Subarachnoid Aneurysm Trial) [309, 494, 499] a CARAT (Cerebral Aneurysm Rerupture After Treatment) [503].

Studie ISAT

Analýza dlouhodobého sledování $n=2\ 004$ nemocných zařazených do studie ISAT (průměrné sledování $n=9$ let) publikována v roce 2009 [466] ukázala, že po prvním roce sledování byla recidiva SAK zaznamenána u celkem $n=24$ nemocných, z toho v $n=13$ případech se jednalo o rerupturu předtím cíleně ošetřeného iAN ($n=10$ bylo ošetřeno endovaskulárně a $n=3$ chirurgicky). Nejaktuálnější data byla publikována v roce 2015 [499]. Nadále sledovaných bylo celkem $n=1\ 003$ nemocných (46.8% z celkového počtu původně zařazených do studie) a doba sledování činila $n=10$ až $n=18.5$ let od ošetření. Recidiva krvácení po prvním roce byla v této fázi studie zaznamenána u celkem $n=33$ nemocných. Z toho v $n=17$ případech se jednalo o rerupturu předtím cíleně ošetřeného iAN ($n=13$ bylo ošetřeno endovaskulárně a $n=4$ chirurgicky). Na konci sledování tak činilo kumulativní riziko reruptury u cíleně ošetřeného iAN v terénu předchozí ataky SAK 0.0216 po endovaskulárním ošetření a 0.0064 po chirurgické intervenci [499].

Studie CARAT

Po analýze dat z dlouhodobého sledování studie CARAT autoři konstatovali, že stupeň iniciální okluze iAN po léčbě je silným prediktorem rizika reruptury [503]. Do studie bylo zahrnuto celkem $n=1\ 010$ nemocných ($n=711$ ošetřených chirurgicky, $n=299$ endovaskulárním koilingem). Celkové riziko opakovaného krvácení bylo 1.1% u kompletně vyřazených iAN ve srovnání s 2.9% rizikem u iAN s reziduálním malým plněním krčku (okluze 91% - 99% objemu vaku iAN); 5.9% riziko reruptury bylo zaznamenáno u iAN s větším reziduálním plněním krčku (okluze 70% - 90% objemu vaku iAN) a dokonce 17.6% dosahovalo riziko opakovaného krvácení u iAN nekompletně vyřazených z cirkulace (parciální okluze). Tento trend byl pozorován ve skupině jak chirurgicky, tak endovaskulárně ošetřených iAN. Celkem bylo během $n=4$ let sledování zaznamenáno $n=19$ opakovaných ruptur. Riziko reruptury po endovaskulárním ošetření bylo vyčísleno na 3.4% a riziko po chirurgickém ošetření na 1.3%.

Výběr vhodné metody k ošetření iAN

Neprasklé iAN

Na základě prospektivních a retrospektivních dat se zdá být rozumné upřednostnit endovaskulární intervenci před chirurgickou ve vybraných případech neprasklých iAN, zvláště v případech s předpokládanou vyšší chirurgickou mortalitou (většina iAN zadní cirkulace, starší nemocní) a také tam kde anatomie iAN pravděpodobně umožní kompletní anebo téměř kompletní (90%-99% objemu vaku) vyřazení iAN. I přes tato pozorování je nutno připomenout, že jiná data zase naznačují vyšší riziko recidivy plnění a opakování ruptury po ošetření endovaskulárním, nejpravděpodobněji jakožto důsledku nekompletního vyřazení iAN z cirkulace. Dalším krokem vpřed by tak mělo být vytváření rozsáhlých prospektivních studií, kde nebude v hodnocení zakomponována pouze modalita léčby (EV vs chirurgie), ale i charakteristika výdutě (na prvním místě lokalizace a velikost). Důležitými prediktory výsledku léčby pak bude kvalita vypracovaného systému rozhodování o způsobu nejvhodnější intervence.

Nemocní po SAK

Efektivitu endovaskulárního ošetření iAN ve srovnání s chirurgickou léčbou lze u této skupiny iAN považovat za prokázanou při krátkodobém hodnocení klinického výsledku léčby. Nicméně pečlivé a dlouhodobé kontrolování zůstává spíše nutností, protože délka trvání efektu EV ošetření budí stále značné obavy [504]. Vzhledem ke křehké rovnováze mezi bezpečností a dlouhodobou účinností se řada autorů snaží určit mezi nemocnými skupinu nejvhodnějších kandidátů pro každou z obou léčebných modalit. Přestože kvalita dosud získaných dat není zcela přesvědčivá, mnozí souhlasí, že výdutě na ACM mohou být také ošetřeny endovaskulárně, ale s nejistým efektem, zatímco chirurgická intervence stále poskytuje větší záruky příznivého výsledku [504-508]. Většina autorů zároveň naznačuje, že starší nemocní jsou kandidáty spíše pro EV intervenci než pro chirurgii, i když ani data o léčbě iAN této věkové populace nejsou rozsáhlá [509-511]. I když někteří nemocní po ruptuře výdutě s intraparenchymovým hematomelem o objemu 50 ml a více mají vyšší riziko nepříznivého výsledku, evakuace hematomu do 3.5 hodiny od krvácení se ukazuje jako faktor zlepšující prognózu v této skupině nemocných. I zmíněná data svědčí ve prospěch chirurgické indikace u nemocných s objemným hematomelem [512].

Na druhé straně přítomnost vasospazmů v době diagnostiky iAN, je indikačním kritériem spíše pro endovaskulární intervenci [513]. Zdá se, že nemocní ve špatném iniciálním klinickém stavu po SAK obecně také více profitují z EV intervence, zejména ve vyšším věku. Zřejmě i proto, že v tomto období již není tak striktně nutné klást důraz na trvanlivost efektu léčby, tj. vyřazení iAN z cirkulace [514].

Endovaskulární ošetření začalo být široce přijímáno jako převládající metoda ošetření iAN v zadním mozkovém povodí, především díky několika publikovaným observačním studiím. Brilsta a spol ve své metaanalýze [419] uvedli, že celková mortalita koilingu basilar tip iAN dosahuje 0.9% a morbidita 5.4%. Recentně publikovaná zkušenost jednoho centra, retrospektivně srovnávající výsledek ošetření prasklých BATip iAN za pomoci klipu ($n=44$ nemocných) a koilingem ($n=44$ nemocných) uvádí, že nepříznivý výsledek byl zaznamenán u 11% nemocných v endovaskulární a 30% v chirurgické skupině [515]. Ve studii byl také zaznamenán výrazný rozdíl v podílu ischemických a hemoragických komplikací v jednotlivých skupinách (vyšší u chirurgie). Procenta recidivy krvácení a pozdní ischemie byla v obou skupinách přibližně shodná. Další recentně publikovaná série $n=112$ prasklých iAN lokalizovaných v zadním povodí [516] uvedla v EV větvi mortalitu 3.7% a morbiditu 9.4%. Víše zmíněná data vedou k narůstající tendenci ošetřovat prasklé iAN v zadní mozkové cirkulaci téměř výhradně endovaskulárně. Neúplná okluze vaku iAN a s ní spojená recidiva plnění zapříčiněná postupnou kompakcí spirál jsou popisovány často a tvoří náročnou výzvu v léčbě iAN na *a. basilaris*. V jedné studii, do které autoři zařadili $n=41$ iAN zadní mozkové cirkulace, bylo těchto (iAN v zadním povodí) úplně anebo téměř úplně vyřazeno z cirkulace $n=35$ (85%). Výsledkem dalšího sledování byla analýza dat $n=29$ nemocných steného souboru po $n=17$ měsících. Ukázalo se, že výdutě inciálně kompletně vyřazené z cirkulace nejevily známky kompakce spirál. Avšak mezi nemocnými s neúplnou okluzí vaku jich 47% rekanalizovalo a u jednoho nemocného byla zaznamenána recidiva krvácení [517]. Uvedená data nám umožňují přijmout závěr, že nemocní po ošetření iAN v zadní mozkové cirkulaci by měli být nadále graficky sledováni, především ti s neúplnou iniciální okluzí vaku iAN.

Shrnutí poznatků

Základní informace a epidemiologie

- aneurysma čili výduť intrakraniální mozkové tepny (iAN) je v současné době řazeno mezi získané patologie cévní stěny
- proces vychlípení cévní stěny a formování vaku je výsledkem multifaktoriální kombinace mnoha vlivů genetických, anatomických a environmentálních, tedy vlivů výhradně na straně nemocného
- dle klinické diagnostiky dělíme intrakraniální aneurysmata do 3 základní kategorií: incidentální, symptomatická a prezentující se subarachnoidálním krvácením
- celková prevalence výskytu neprasklých iAN byla na základě největší z metaanalýz vyčíslena na 3.2% v „ideální“ populaci, která je bez komorbidit, podíl obou pohlaví je stejný a průměrný věk činí 50 let; rizikové faktory, které výskyt iAN prokazatelně zvyšují, jsou: autosomálně dominantní polycystická nemoc ledvin, pozitivní rodinná anamnéza výskytu intrakraniálních AN anebo SAK, tumor mozku (včetně adenomu hypofýzy), ateroskleróza, ženské pohlaví; dle této studie věk nad 80 let ani geografická lokalizace výskyt neprasklých iAN nezvyšují
- nejčastější lokalizace náhodně nalezených neprasklých iAN je dle několika studií střední mozková tepna a stran velikosti převládají iAN do 5mm v nejšířším průměru
- za účelem zhodnocení rizika ruptury u diagnostikovaného neprasklého iAN a možnosti srovnání s rizikem intervence bylo koncipováno a realizováno několik studií; za nejlépe provedené jsou považovány dvě: mezinárodní studie ISUIA (International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms) a Japonská studie UCAS (Japan Unruptured Cerebral Aneurysm Study); spočítaná pravděpodobnost roční ruptury výduť se v těchto, ale i dalších studiích a metaanalýzách do jisté míry liší (referované rozmezí 0% až >50% dle různé velikosti a lokalizace iAN)
- různí autoři se shodují v názoru na některé rizikové faktory ruptury, jako jsou: větší velikost iAN (hranice definovaná nejednotně), Japonská a Finská populace, lokalizace iAN v zadní mozkové cirkulaci, symptomatická výduť, nepravidelný tvar výduť/přítomnost dceřiného vaku a průkaz růstu iAN v čase
- diskutabilními faktory ruptury jsou: rodinný výskyt iAN, předchozí SAK v anamnéze, ženské pohlaví, věk, hypertenze v anamnéze, přítomnost vícečetných lézí a různé behaviorální faktory
- k výpočtu pětiletého kumulativního rizika ruptury aneurysmatu byl na základě dat sesbíraných z prospektivních kohortních studií navržen skórovací systém PHASES (zahrnuje vícero faktorů na straně nemocného i AN), který je aplikovatelný i k predikci rizika růstu iAN
- incidence subarachnoidálního krvácení se v různých oblastech světa značně různí; nejnižší výskyt SAK byl zaznamenán v Číně - 2/100 000 obyvatel/rok, naproti tomu ve Finsku byla incidence 22.5 nových případů SAK/100 000 obyvatel/rok a v Japonsku 22.7 nových případů/100 000 obyvatel/rok; oficiální epidemiologická data

pro Českou republiku nejsou k dispozici, incidence se odhaduje na 6 - 10/100 000 obyvatel /rok

- mortalita následkem SAK zůstává v celosvětovém měřítku pořád relativně vysoká; procenta mortality po SAK se v publikovaných epidemiologických studiích celkově značně liší a dosahují hodnot 8-67%, uváděná morbidita přeživších se pohybuje v rozmezí 8% až 20%

Srovnání NCH versus EV intervence

- zavedené algoritmy léčby intrakraniálních AN se během posledních dvou dekád zásadně změnily a celkový počet nemocných ošetřených endovaskulárně dle několika oficiálních sdělení překročil množství chirurgicky řešených výdutí
- ve studii ISUIA celková morbidita a mortalita v chirurgické skupině (definována jako mRS 3-5 anebo zhoršení kognitivních funkcí) v období $n=1$ rok od intervence činila 12.6% (u nemocných bez předchozího SAK v anamnéze) a 10.1% (u nemocných s anamnézou předchozího SAK z jiné výdutě); v endovaskulární větvi to bylo 9.8% (u nemocných bez předchozího SAK v anamnéze) a 7.1%% (u nemocných s anamnézou předchozího SAK z jiné výdutě); procento periprocedurálních komplikací bylo vyšší v chirurgické skupině
- předběžné výsledky sledování studie CURES ukazují, že po roce od ošetření není rozdíl v morbiditě procedury mezi chirurgickým zaklípováním a endovaskulárním koilingem
- autoři metaanalýzy zahrnující $n=7$ studií srovnávajících výsledky NCH a EV ošetření iAN konstatovali, že ošetření neprasklých iAN se zdá být asociováno s „podobným rizikem“ smrti, krvácení, ischemie, vyřazení iAN z cirkulace a mRS ne méně než 3 body v obou skupinách
- systematický přehled literatury publikované od roku 1950 do roku 2010 dle autorů ukázal, že chirurgické ošetření neprasklé výdutě bylo ve srovnání s EV intervencí asociováno se signifikantně vyšším procentem nemocných v horším stavu dle stupnice GOS v krátkodobém sledování ($n=6$ měsíců), v dlouhodobém sledování již rozdíl hodnocení pomocí GOS signifikantní nebyl
- konsektivní série jednoho centra, celkem $n=1231$ neprasklých iAN ($n=625$ NCH a $n=606$ EV), ukázala, že morbidita a mortalita v celé sérii byla 0.6% a 0.2%, riziko komplikací výkonu 3.2%; bez rozdílu mezi NCH a EV skupinou; výskyt komplikací byl asociován s: NCH intervencí v zadní mozkové cirkulaci, EV intervencí u velkých AN (>15 mm) a použití stentu anebo balonkové remodelace
- výsledky analýzy administrativních databází naznačují, že nemocní po ošetření neprasklého AN EV koilingem, měli po výkonu celkově méně nepříznivých výsledků léčby a méně ischemických a hemoragických příhod
- první vyhodnocení výsledků studie ISAT po $n=12$ měsících sledování, ukázalo redukcí rizika smrti a trvalé invalidity z 30.6% v chirurgické skupině na 23.7% ve skupině EV (relativní redukce rizika 22.6%); riziko výskytu epileptických záchvatů a zhoršení kognitivních funkcí bylo rovněž referováno nižší v EV skupině; incidence

pozdní recidivy krvácení byla vyšší v EV skupině (2.9% versus 0.9% po operaci) a dále procento AN kompletně vyřazených z cirkulace bylo po EV intervenci 58%, ve srovnání s NCH, kde tento podíl činil 81%; výsledky po $n=5$ a $n=10$ letech ukázali, že procento přeživších, kteří byli v běžných denní činnostech nezávislí od okolí, nebylo v těchto fázích studie rozdílné

- analýza studie BRAT pro vakovité AN ukázala, že v žádném časovém intervalu od ošetření ($n=12$ měsíců, $n=3$ a $n=6$ let) nebyl u této podskupiny zaznamenán rozdíl v podílu nemocných ve špatném klinickém stavu (modified Rankin Scale score > 2) ve vztahu k přidělené metodě ošetření výdutě; další ošetření AN s odstupem bylo nutno provést u 0.4% klipovaných AN a u 18% AN ošetřených endovaskulárně; po $n=6$ letech sledování bylo zcela vyřazeno z cirkulace 95% AN po NCH a 40% AN po EV intervenci
- výsledky Finské studie po $n=12$ měsících ukázali, že proporce nemocných v dobrém klinickém stavu (Glasgow Outcome Scale GOS 5-4) byla 75% v NCH a 79% v EV skupině, mezi jednotlivými skupinami nebyl rozdíl v psychologickém testování; rizikové faktory špatného výsledku léčby byli nízké iniciační skóre dle Hunta a Hesse, výskyt symptomatických vasospasmů, větší velikost AN a potřeba implantace VP shuntu (obě skupiny bez rozdílu); vyšetření MRI ukázalo více povrchových ischémii (nejspíše z použití retractorů) i ischémii v povodí mateřské arterie v NCH skupině
- na konci sledování bylo ve studii ISAT vyčísleno kumulativní riziko reruptury u cíleně ošetřeného AN po SAK 0.0216 po EV ošetření a 0.0064 po NCH intervenci
- analýzou dat z dlouhodobého sledování studie CARAT autoři konstatovali, že stupeň iniciační okluze AN po léčbě je silným prediktorem rizika reruptury
- riziko nekompletní okluze iAN po EV intervenci je závislé od šířky krčku a velikosti i tvaru vaku iAN; embolizace pomocí koilů je také asociována s nižším procentem kompletní obliteraci u velmi malých AN (do 3mm)
- ve studii ISUIA byl výskyt kognitivní dysfunkce přítomen u 5.7% nemocných v chirurgické a 3.5% nemocných v endovaskulární skupině; některé jiné práce ukazují, že chirurgická léčba neprasklé výdutě přechodně zhorší paměť, nicméně toto zhoršení je pouze přechodné a do 6 měsíců dojde k návratu na předoperační úroveň; výsledky psychologického hodnocení dalších malých souborů také neprokázali dlouhodobý rozdíl mezi oběma léčebnými postupy.

Doporučení volby metody dle podskupin

- krátkodobou efektivitu EV ošetření ve srovnání s NCH intervencí můžeme celkově považovat za dobře prokázanou stran klinického výsledku léčby, parametry grafického výsledku ošetření zůstávají méně uspokojivé
- vzhledem k nerovnováze mezi bezpečností a dlouhodobostí je trendem dnešní doby snaha o identifikaci podskupiny nemocných, kteří jsou nejvíce vhodnými kandidáty k ošetření chirurgicky či endovaskulární intervencí

- dosavadní relevantní poznatky naznačují (i když ne ve všech případech zatím zcela verifikují), že racionální by mohlo být opodstatnění upřednostnit některou metodu v těchto případech:

1) NCH intervence

- AN na *a.cerebri media*, protože efekt EV intervence je zde zatím nejistý
- nemocní po ruptuře AN s intraparenchymatósnním hematomem 50 ml a více (akutní evakuace hematomu se ukazuje jako faktor zlepšující prognózu)
- mnozí autoři navrhuji, obzvlášť pro nemocné ve věku <40 let s neprasklým iAN v přední cirkulaci, preferovat chirurgické ošetření kvůli eventuálnímu riziku opakované reintervence

2) EV intervence

- v selektovaných případech neprasklých iAN, obzvlášť v případě, kde je předpokládána vyšší mortalita chirurgické intervence (většina AN zadní cirkulace, starší nemocní) a anatomie AN pravděpodobně umožní kompletní anebo téměř kompletní (90%-99% objemu vaku) obliteraci vaku AN
- u starších nemocných po atace SAK
- v případě přítomnosti vasospasmů v době diagnostiky iAN
- u nemocných ve špatném iniciálním klinickém stavu po SAK zejména ve vyšším věku (i proto, že v tomto období již není tak striktně nutné zvažovat dlouhodobost vyřazení iAN z cirkulace)
- u nemocných po SAK nabylo EV ošetření aneurysmat v zadním povodí obecnou akceptanci coby majoritní léčebná metoda

Hypotézy a cíle studie

Účelem předkládané studie bylo docílit ověření předpokladu, že rozhodnutí o léčebné strategii iAN na ACM a ACoA je záležitostí multidisciplinárního týmového přístupu. Přístupu, který zohlední individuální anatomická specifika výdutě, celkový klinický stavu a požadavky nemocného, nikoli přístupu, který striktně a šablonovitě adheruje k jedné léčebné modalitě. Navíc by volba metody měla být provedena s přihlédnutím k vyšší iniciální technické úspěšnosti a delšímu efektu chirurgického ošetření a u některých lokalizací (iAN na ACM) by neměla být opouštěna strategie „klip první“. Za metodu k potvrzení zmíněného předpokladu byla vybrána analýza konsektivní sestavy dat nemocných po ošetření iAN v rámci jednoho pracoviště a dále vypracování systematického přehledu a metaanalýzy dostupné relevantní literatury. Hodnocen byl jak klinický, tak radiologický výsledek endovaskulární a chirurgické léčby vybraných iAN.

Obecné cíle

- shrnutí poznatků o celkové efektivitě NCH a EV ošetření iAN stran klinického a grafického výsledku léčby
- zjištění současných trendů k výběru způsobu minimalizace diskrepance mezi grafickým a klinickým výsledkem u konkrétních metod ošetření iAN
- potvrdit již známé faktory na straně nemocného a i na straně výdutě mající vliv na výsledek léčby u konkrétních metod ošetření iAN
- mezi ne zcela jasně verifikovanými proměnnými navrhnout další nezávislou proměnnou pro srovnání výsledku léčby jednotlivými metodami
- potvrdit platnost těch podkategorií zvolené proměnné, které jsou již dostatečně prozkoumány
- vybrat další relevantní podkategorie zvolené proměnné, odůvodnit jejich výběr pro další zhodnocení a nastínit důležitá specifika

Cíle studie u zvolených podkategoriích zkoumaných proměnných

- definovat strategii výběru metody k ošetření iAN na pracovišti, kde byla data sbírána
- srovnat předoperační charakteristiky ošetřených nemocných a ošetřených iAN
- stanovit procento nemocných se specifickými charakteristikami, které by mohly mít vliv na výsledek léčby
- stanovit procento výdutí s eventuální atypickou charakteristikou
- zjistit klinický výsledek léčby prasklých i neprasklých iAN pro jednotlivé léčebné modalit ve vlastní sestavě
- identifikovat faktory nepříznivého výsledku léčby ve vlastní sestavě
- sebrat relevantní dostupnou literaturu dle doporučení PRISMA a extrahovat data obsažená v jednotlivých studiích
- stanovit technologickou úspěšnost jednotlivých modalit ve vlastní sestavě
- rozřadit studie dle relevantní proměnné
- zhodnotit klinický výsledek léčby na základě dat uvedených v jednotlivých studiích s přihlédnutím k relevantní proměnné
- zhodnotit grafický výsledek léčby na základě dat uvedených v jednotlivých studiích s přihlédnutím k relevantní proměnné
- navrhnout vhodnou reakci na specifické charakteristiky, které by mohly ovlivnit výsledky léčby

- vypracovat metaanalýzu hodnotící grafický výsledek léčby iAN se zohledněním použité metody ošetření
- vypracovat metaanalýzu hodnotící podíl periprocedurálních komplikací léčby iAN s ohledem na použitou metodu ošetření
- najít literární podklad k doložení případné atypické charakteristiky
- navrhnout indikační schéma pro chirurgické a endovaskulární ošetření iAN ve zvolených podkategoriích
- identifikovat silné stránky a naopak limity studie

Materiál a metody

Předoperační charakteristika nemocných/iAN

Předkládaná studie byla provedená ve formě retrospektivní analýzy prospektivně sbíraných dat o nemocných po chirurgickém anebo endovaskulárním ošetření intrakraniální cévní výdutě na pracovišti Neurochirurgické a neuroonkologické kliniky 1. LF UK a ÚVN, Praha. Ke zjištění iAN kritických lokalizací a jejich další analýzy byla extrahována data za období leden 2000 až prosinec 2016. V průběhu těchto 17 let bylo na zmíněném pracovišti ošetřeno celkem $n=1\ 718$ výdutí u $n=1\ 505$ nemocných. Přesná lokalizace iAN a jeho anatomie byla zhodnocena na základě provedení DSA vyšetření u všech neprasklých výdutí. V případě prasklé výdutě bylo ošetření indikováno primárně na základě CTA vyšetření s cílem minimalizovat časový interval od ruptury. Vyšetření DSA u nemocných po atace SAK byla prováděna v případech nejasného nálezu na CTA.

Výběr metody ošetření AN

Alokace k primárnímu ošetření endovaskulární anebo mikrochirurgickou technikou byla provedená po zhodnocení multidisciplinárním týmem ve složení alespoň jednoho kvalifikovaného vaskulárního neurochirurga a alespoň jednoho intervenčního neuroradiologa. Před rozhodnutím o přiděleném postupu byl u všech iAN zhodnocen tvar a velikost vaku, šířka krčku, dále pak iniciální klinická prezentace, věk a celkový stav nemocného.

Výdutě na arteria cerebri media (ACM)

V případě lokalizace iAN na *a. cerebri media* je na pracovišti, ze kterého pocházejí analyzovaná data, dodržována během rozhodování strategie „klip první“. Z anatomického hlediska je důraz kladen zvláště na konfiguraci rozdělení hlavního kmene *a. cerebri media* a anatomii blízkých perforátorů. Endovaskulární ošetření bylo voleno jako „náhradní možnost“ u starších nemocných s komorbiditami, u nemocných v klinickém stavu, který vylučoval celkovou anestezii i chirurgickou léčbu. Endovaskulárně byli také ošetřeni nemocní, kteří si velmi přáli vyhnout se otevřené kraniotomii. Z anatomického pohledu bylo endovaskulární ošetření zvažováno v případech dobře formovaného a přístupného krčku výdutě s předpokladem možnosti ošetření bez použití stentu.

Výdutě na arteria communicans anterior (ACoA)

V případě lokalizace iAN na *a. communicans anterior* je u většiny výdutí indikováno endovaskulární ošetření. Anatomické charakteristiky dodatečně zvažované před samotným rozhodnutím byly následující: směřování vaku výdutě, dominance A1 segmentu *a. cerebri anterior*, odstup a průběh rekurentní Heubnerovy arterie a případně odstup a průběh perforátorů. Tendence zvolit mikrochirurgické ošetření se uplatňovala v případě některého z následujících stavů anebo jejich kombinací: a) výduť s poměrem šířka vaku / šířka krčku méně než 2, b) výduť velikosti méně než 3 mm ve svém nejširším průměru, c) výduť s vakem směřujícím dopředu a dolů, d) předpoklad obtížně dosažitelného vaku endovaskulární cestou, e) celkový stav nemocného (s iAN s předpokladem nutnosti stentingu), který ale nedovolí podání duální antiagregační léčby, f) nemocných po SAK v dobrém klinickém stavu (tj. stupně 1-3 dle Hunta a Hesse), g) věk nemocného méně než 50 let, h) přítomnost objemného hematomu u nemocného po atace SAK, i) předchozí selhání EV intervence,

j) menší množství krve v subarachnoidálním prostoru po atace SAK anebo k) nemocní s přáním vyhnout se možné nezbytnosti dalšího ošetření v těch případech iAN ošetřených EV cestou se známou zátěží vyšší recidivy plnění. Během prvních let sběru informací pro tuto studii jsme zjistili tendenci ke zvýšenému počtu indikací EV ošetření, jde o důsledek ovlivnění publikací výsledků studie ISAT po 1. roce.

Zhodnocení výsledku léčby

Ke zhodnocení klinického výsledku léčby, bylo použito pětistupňové skóre GOS (Glasgow Outcome Scale). Stav všech nemocných byl hodnocen nezávislým vyšetřujícím bez zájmu o výsledek studie. Zhodnocení klinického stavu probíhalo v následujících časových intervalech: před výkonem, ihned po jeho skončení, při propuštění z péče instituce ošetřující iAN. Dále během ambulantních kontrol, které byly součástí ambulantní konzultace po provedení grafického vyšetření, s intervalem určeným dle standardního schématu. V případě neprasklých iAN byla morbidita a mortalita intervence definována jako smrt následkem ošetření anebo jakékoli závažné zhoršení neurologického stavu, které se vyskytlo po léčbě a v době maximálně 30 dnů od intervence a které pořád trvalo v takovém rozsahu, že bránilo nemocnému v běžné denní aktivitě (GOS 3-1). Toto hodnocení bylo provedeno během zvláštní ambulantní kontroly a zcela bez grafického vyšetření, tj bez zhodnocení stupně vyřazení iAN z cirkulace. Klinický stav nemocných po SAK byl hodnocen během ambulantní kontroly s odstupem 1 roku od ošetření.

Anatomický výsledek léčby byl zhodnocen vizuálně během mikrochirurgické intervence anebo ze záznamu finálních angiogramů po endovaskulární intervenci. Následná grafická kontrola v případě chirurgického ošetření byla prováděna pomocí CTA vyšetření. Grafická kontrola po endovaskulární intervenci byla prováděna pomocí MRA vyšetření na přístroji GE 3.0 T Sigma. Vyšetření pomocí DSA bylo indikováno v případě nejasného nálezu na kontrolním CTA anebo MRA vyšetření a v případě podezření na recidivu plnění vaku výdutě, kde se nedala vyloučit nutnost opakované intervence. První kontrola byla rutinně prováděná s odstupem 6 měsíců po ošetření, další pak za 1 rok a interval následných kontrol byl určen individuálně, s ohledem na stupeň vyřazení iAN z cirkulace. Všechny výsledky grafických kontrol byly hodnoceny nezávisle na sobě kvalifikovaným neuroradiologem a vaskulárním neurochirurgem.

Literární přehled

Relevantní literatura byla vyhledána v bibliografické databázi MEDLINE s dodržáním aktuálně platných „PRISMA nařízení k vyhledávání a dalšímu zpracování vědeckých informací“ [518].

Výdutě na artera cerebri media (ACM)

Pro vyhledání prací o iAN na *a. c. media* byla použita klíčová slova: „middle cerebral artery“, „aneurysm(s)“, „treatment“, „clip“, „coil“, „microsurgical“, „endovascular“ a „outcome“ za použití spojek „AND“ a „OR“ a jejich kombinací. Vybrané studie byly rozděleny do dvou skupin dle reference prvního zvažovaného způsobu ošetření výdutě („klip první“ versus „koil první“) a následně byla provedena další analýza publikovaných výsledků dle jednotlivých strategií při volbě ošetření. Který zvažovaný způsob ošetření byl první v pořadí, jsem zjišťovala na základě autorských referencí jednotlivých studií. Kritéria pro zahrnutí studie do přehledu byla následující: a) studie publikovány v období leden 1995 - prosinec 2016, b) jazykem publikace byla angličtina, c) preferovaná první zvažovaná metoda ošetření byla jasně stanovena, d) studie obsahovala informaci o celkovém počtu k ošetření indikovaných výdutí (chirurgicky i endovaskulárně), e) zařazení nemocných do studie bylo prováděno konsekutivně

a f) byly referovány výsledky léčby (klinické a/nebo grafické) alespoň jedné léčebné modalitě. Kritéria pro vyřazení studie z přehledu byla následující: a) autoři prezentovali výsledky léčby pro jednu vybranou metodu a chyběla informace o počtu nemocných, kteří byli z další analýzy vyloučeni, b) preferovaná první zvažovaná metoda nebyla definována anebo se jednalo o studii hodnotící výsledek léčby u AN primárně nevhodných k chirurgické či k endovaskulární intervenci, c) nebyla uvedena informace o výsledcích léčby, d) článek byl koncipován jako metaanalýza, přehled literatury, technické anebo kasuistické sdělení, či abstrakt z konference, anebo e) se jednalo o výsledky laboratorních studií, studií na animálních modelech či kadaverech.

Výdutě na arteria communicans anterior (ACoA)

Pro vyhledání prací o iAN na *a. communicans anterior* byla použita klíčová slova: „anterior communicating artery“, „aneurysm(s)“, „treatment“, „clip“, „coil“, „microsurgical“, „endovascular“ a „outcome“ za použití spojek „AND“ i „OR“ a jejich kombinací. Kritéria pro zahrnutí studie do přehledu byla následující: a) studie publikovány v období leden 1995 – prosinec 2016, b) jazykem publikace byla angličtina, c) studie obsahovala informace o perioperačních/postprocedurálních komplikacích a/nebo klinickém či radiologickém výsledku léčby. Kritéria pro vyřazení studie z přehledu byla následující: a) nebyla uvedena informace o výsledcích léčby, b) článek byl koncipován jako metaanalýza, přehled literatury, technické anebo kasuistické sdělení, či abstrakt z konference anebo c) se jednalo o výsledky laboratorních studií, studií na animálních modelech či kadaverech. Z každé zařazené studie byly následně extrahovány tyto informace: konsekvitita, specifikace typů výdutí zařazených do studie, zvolená léčebná modalita, podíl iAN kompletně vyřazených z cirkulace, podíl výdutí indikovaných k opakovanému ošetření, technické komplikace a klinický výsledek léčby.

Vlastní elektronické vyhledání bylo v obou případech (po přečtení celého textu iniciálně vybraných studií) doplněno o přezkoumání jejich bibliografie ke zjištění dalších relevantních publikací. V případě vybrání více studií od stejného autora bylo k dalšímu zpracování použito pouze poslední recentní sdělení ve snaze předejít možnému překrývání zařazených souborů nemocných. Strategie k zařazení anebo vyloučení z literárního přehledu ani obsah extrahovaných informací se u zmíněných dodatečně dohledaných studií od původně stanoveného postupu neodlišovaly.

Statistická analýza

Výdutě na arteria cerebri media (ACM)

Ke srovnání kontinuálních proměnných byl použit oboustranný t-test. Srovnání kategorických proměnných bylo provedeno s ohledem na celkový počet případů za použití chí-kvadrát testu anebo Fischerova testu. Za statisticky významné byly pokládány p hodnoty < 0.05 . Ke zjištění prognostických faktorů špatného klinického výsledku u nemocných po atace SAK byla použita metoda univariátní logistické regrese. Faktory univariátní analýzy s úrovní signifikance definované jako < 0.1 byly dále použity k multivariátní regresní analýze metodou vzestupného výběru (forward stepwise method) anebo konečného budování modelu (final model building). Hodnota hladiny p pro zařazení do modelu byla $p < 0.1$ a hodnota p pro vyřazení z modelu byla $p > 0.1$. Zkoumanými binominálními faktory byly: způsob ošetření výdutě (klip/koil), stupeň dle Hunta a Hesse 4-5, stupeň dle Fischera 3-4, přítomnost intraparenchymového hematomu s objemem nad 10 ml, věk nemocného nad 65 let, přítomnost akutního hydrocefalu, intrakraniálních vasospasmů anebo technické komplikace během ošetření výdutě (definováno

jako ruptura během intervence, migrace spirálek, periferní mozková embolizace, trombóza uvnitř stentu anebo arteriální vasospasmus indukovaný manipulací). Velikost výdutě byla studována jako kontinuální proměnná.

Výdutě na arteria communicans anterior (ACoA)

Statistické testování bylo založeno na použití oboustranného t-testu pro nezávislé vzorky. Pro non-normálně rozložená data byl použit Mann-Whitneyův U-test. Srovnání kategorických proměnných bylo provedeno s ohledem na celkový počet případů za použití chí-kvadrát testu anebo Fischerova testu. Za statisticky významné byly pokládány hodnoty $p < 0.05$.

V každé z vybraných studií byl stanoven odhad frekvence jednotlivých událostí a 95% interval spolehlivosti (CI) pro sledované výsledky. Metaanalýza napříč studii byla provedena s využitím („random effect“) modelu náhodného efektu. Srovnání podskupin bylo provedeno s použitím testu popsaného Altmanem. Pro všechny metaanalýzy byla spočtena heterogenita mezi jednotlivými použitými studii s využitím testu homogenity založeném na Cochrenově Q-statistice a spočtením I-kvadrátové (I^2) statistiky.

Pro vypracování statistické analýzy byl použit program STATISTIKA 10.0 (StatSoft CR s.r.o.). Metaanalýza byla provedena s použitím programu Meta XL software (http://www.epigear.com/index_files/metaxl.html).

Studie byla provedená se souhlasem lokální etické komise.

Výsledky

Výdutě na arteria cerebri media (ACM)

Předoperační charakteristika nemocných a iAN

Celkem bylo zjištěno $n=393$ výdutí na *a.cerebri media* u $n=349$ nemocných ($n=247$ žen, $n=102$ mužů) v průměrném věku 53 let ($SD \pm 14$ let). Podíl iAN na *a.cerebri media* (ACM) v rámci celé série činil 23%. Chirurgické ošetření bylo zvoleno jako první volba v řešení celkem $n=301$ (77%) výdutí a endovaskulární intervence byla první volbou u $n=92$ (23%) výdutí (obrázek č. 2.1 schématicky znázorňuje distribuci způsobu ošetření a klinickou prezentaci iAN na ACM). Celkový počet ošetřených prasklých iAN na ACM byl $n=187$ ($n=135$ v chirurgické a $n=52$ v endovaskulární skupině). Souběžně bylo ošetřeno $n=10$ výdutí na ACM ($n=7$ v chirurgické a $n=3$ v endovaskulární skupině) v akutní fázi po SAK z jiného iAN než na ACM, a to z důvodu jejich přímé dostupnosti během intervence na prasklé výdutí. V akutní fázi po atace SAK bylo tedy ošetřeno celkem $n=197$ výdutí. Dalších $n=8$ výdutí na druhostranné ACM bylo diagnostikováno během vyšetřování po atace SAK z prasklého AN na ACM. Všechny tyto výdutě byly s odstupem ošetřeny chirurgicky.

Obrázek č. 2.1: Schématické znázornění distribuce metody ošetření a klinické prezentace AN na ACM



Z celkového počtu $n=187$ prasklých výdutí na ACM byla zaznamenána u celkem $n=61$ nemocných přítomnost intraparenchymového hematomu, který byl definován jako krevní sraženina anatomicky přilehlá k místu krvácejícího iAN a lokálně destrující mozkovou tkáň. Z celkového počtu $n=206$ ošetřených neprasklých výdutí, jich bylo 15% ($24/159$) v mikrochirurgické a 27% ($10/37$) v endovaskulární skupině symptomatických (klinická prezentace neprasklých AN je zobrazena v tabulce č. 2.1). Dalších $n=123$ výdutí bylo čistě incidentálních ($n=101$ v chirurgické a $n=22$ v endovaskulární skupině). Celkem $n=17$ výdutí

na ACM bylo zjištěno během vyšetřování nemocných po SAK z prasklého AN jiné lokalizace než je ACM, z toho $n=15$ výdutí bylo ošetřeno chirurgicky a $n=2$ výdutě endovaskulárně.

Tabulka č. 2.1: Iniciální klinická prezentace $n=196$ neprasklých AN na ACM

	Celkem		NCH větev		EV větev	
	n	%	n	%	n	%
Ischemická ataka	26	13	18	11	8	22
Epileptický záchvat	8	4	6	4	2	5
Incidentální						
Čistě incidentální	123	63	101	64	22	59
Koincidentální	25	13	23	14	2	5
Cefalea	14	7	11	7	3	8
Celkem	196	100	159	100	37	100

Detailní charakteristika ošetřených výdutí je shrnuta v tabulce č. 2.2. U většiny nemocných bylo nalezeno jedno iAN na ACM, dominantní lokalizací byla bifurkace hlavního kmene ACM (M1-2). Stran velikosti bylo v celé sestavě nalezeno $n=194$ (49%) malých (0-6 mm) výdutí a $n=13$ (3%) gigantických ($25 \leq$ mm) výdutí.

Tabulka č. 2.2: Předoperační charakteristika $n=393$ výdutí na ACM

	Nemocní		Výdutě			
	n	%	n	%		
Celá sestava	1 505	100	1 718	100		
ACM AN	349	23	393	23		
1x ACM aneurysma	312	89				
2x ACM aneurysmata	33	9				
3x ACM aneurysmata	4	1				
Zrcadlové ACM aneurysmata	16	5				
ACM + jiná lokalizace AN	78	22				
Celkem nemocných s ACM AN	349	100				
	Všechny výdutě		Mikrochirurgie		Endovaskulární větev	
ACM AN lokalizace	n	%	n	%	n	%
M1-2 bifurkace	342	87	269	89	73	79
Proximální úsek ACM (M1)	13	3	7	2	6	7
Distální úsek ACM (M2 a dále)	38	10	25	8	13	14
Velikost AN						
Malé (0-6 mm)	194	49	148	49	46	50
Střední (7-12 mm)	157	40	123	41	34	37
Velké (13-24 mm)	29	7	20	7	9	10
Gigantické ($25 \leq$ mm)	13	3	10	3	3	3
Celkem	393	100	301	100	92	100

$p=0.103$

$p=0.946$

Klinický stav nemocných před ošetřením výdutě shrnuje tabulka č. 2.3. Celkový podíl nemocných po SAK v iniciálně špatném klinickém stavu (stupeň 4-5 dle Hunta a Hesse) činil 41% (76/187). Celkový podíl prasklých výdutí o velikosti 0-6 mm činil 49% (92/187), v chirurgické větvi to bylo 47% (63/135) a v endovaskulární větvi 56% (29/52). Celkový podíl prasklých výdutí o velikosti ≤ 3 mm činil 7% (14/187), v chirurgické větvi to bylo 7% (10/135) a v endovaskulární větvi 8% (4/52). V případě výdutí neprasklých činila distribuce ošetřených iAN o velikosti 0-6 mm 45% (93/206), v chirurgické větvi to bylo 46% (77/166) a v endovaskulární větvi 40% (16/40) a celkový počet ošetřených AN o velikosti ≤ 3 mm byl 6% (13/206), v chirurgické větvi to bylo 7% (12/166) a v endovaskulární větvi 2.5% (1/40). Statisticky významný rozdíl v předoperační charakteristice nemocných ani jejich výdutí mezi jednotlivými přidělenými modalitami ošetření nebyl zaznamenán.

Tabulka č. 2.3: Iniciální klinická prezentace AN na ACM u $n=349$ nemocných

	Celkem		NCH větev		EVvětvev	
Věk (průměr \pm SD)	52.8 \pm 13.8		52.0 \pm 12.4		55.3 \pm 15.9	
					p=0.098	
	n	%	n	%	n	%
Celkem nemocných	349	100	260	100	89	100
HH0	162	46	125	48	37	42
Nemocní po atace SAK	187	54	135	52	52	58
					p=0.302	
Neurologický stav v době příjmu - nemocní po SAK						
HH1	39	21	28	21	11	21
HH2	41	22	32	24	9	17
HH3	31	17	21	16	10	19
HH4	52	28	35	26	17	33
HH5	24	13	19	14	5	10
Celkem prasklých AN	187	100	135	100	52	100
Fisherův stupeň (hodnocení množství krve na vstupním CT mozku) - nemocní po SAK						
I	10	5	9	7	1	2
II	44	24	34	25	10	19
III	57	30	35	26	22	42
IV	76	41	57	42	19	37
Celkem prasklých AN	187	100	135	100	52	100

Chirurgické ošetření AN

V chirurgické skupině bylo celkem $n=301$ výdutí ošetřeno z $n=260$ kraniotomií. Jako operační přístup byla v rutinních případech volena pterionální kraniotomie. V celkem 9% (24/260) případů bylo ale nutno přístup rozšířit do podoby dekompresní kraniektomie v důsledku edému mozku a nárůstu intrakraniálního tlaku. Samotná výduť byla v 95% (287/301) případů ošetřena nasazením svorky (1 anebo více) na její krček. Resekce stěny výdutě s/bez evakuací trombu uvnitř vaku výdutě a následná rekonstrukce cévní stěny svorkami byla provedena ve 2% (2/301) případů. Našíť EC-IC bypassu (a následná rekonstrukce vaku výdutě za pomoci svorek) bylo zvoleno v 1% (2/301) případů a ve dvou případech byl chirurg nucen upustit od dalšího

pokračování ošetření kvůli technickým komplikacím během přístupu. V obou případech se jednalo o nemocné s prasklou výdutí a oba byli neodkladně transportováni na angiografický sál, kde byly iAN ihned ošetřeny endovaskulárně. Ruptura výdutě během operačního výkonu byla zaznamenána u $n=49$ výkonů, i když $n=38$ z těchto AN bylo řešeno v akutní fázi po prasknutí. Přehled provedených chirurgických intervencí při ošetření $n=301$ aneurysmat na ACM shrnuje tabulka č. 2.4.

Tabulka č. 2.4: Přehled chirurgických intervencí k ošetření $n=301$ aneurysmat na ACM

Druh provedené kraniotomie	n	%
Jednostranná kraniotomie pro 1 ispilaterální AN na ACM	232	89
Oboustranná kraniotomie pro bilaterální AN na ACM	13	5
Jednostranná kraniotomie pro vícečetné ispilaterální AN na ACM	15	6
Pterionální kraniotomie	236	91
Decompresivní kraniektomie	24	9
Způsob ošetření výdutě		
Nasazení svorky na krček výdutě	287	95
Resekce stěny výdutě a následná rekonstrukce svorkama	7	2
Našití EC-IC bypassu + rekonstrukce svorkama	2	1
Obložení stěny vaku AN (wrapping)	3	1
Chirurgická explorace exploration	2	1
Další druhy chirurgických intervencí		
Evakuace intracerebrálního hematomu	52	
Evakuace akutního subdurálního hematomu	5	
Inserc EVD v akutní fázi po SAK	7	
Inserc LD v akutní fázi po SAK	26	
Implantace VP shuntu	9	
Přidružené události		
Peroperační ruptura vaku AN	49	
Dočasný uzávěr mateřské tepny	69	

Endovaskulární ošetření AN

V endovaskulárně ošetřené skupině bylo provedeno $n=52$ (58%) akutních intervencí k ošetření celkem $n=55$ výdutí v akutní fázi po atace SAK a $n=37$ elektivních výkonů (se stejným počtem ošetřených výdutí). Detailně je strategie EV ošetření AN zobrazena v tabulce č. 2.5. Výplň vaku výdutě za pomoci Gugliemiho odpoutatelných spirálek (s použitím jedno- anebo multikatéetrové techniky) byla použita u ošetření 60% (55/92) výdutí. Embolizace výdutě spirálkami se současnou implantací stentu byla použita v 17% (16/92) případech. Flow diverter byl implantován v $n=1$ případě (1%). Endovaskulární okluze mateřské tepny bylo užito při ošetření v $n=3$ případech. Ve dvou z nich se jednalo o okluzi distální větve ACM po ověření bezpečnosti metody pomocí balónkového okluzního testu (BOT) s elektrofyziologickou monitorací, který nemocný toleroval. Ve třetím případě byla provedena endovaskulární okluze proximální části M1 pro nález gigantické výdutě v tomto segmentu a následně našití vysokoprůtokové spojky (high-flow bypass). Pokus o endovaskulární embolizaci byl neúspěšný v $n=6$ případech (7%).

Dvě z těchto výdutí byly později ošetřeny zaklipováním a $n=4$ byly léčeny konzervativně z důvodu kontraindikace chirurgického výkonu.

Tabulka č. 2.5: Přehled endovaskulárních intervencí k ošetření $n=92$ AN na ACM

Způsob ošetření výdutě	n	%
Koiling	56	61
Koiling + stenting	16	17
Koiling + balonková remodelace	3	3
Koiling+stenting+ balonková remodelace	1	1
Implantace stentu (ne Flow diverteru))	5	5
Implantace Flow diverteru	1	1
Uzávěr mateřské tepny	3	3
Technické selhání	6	7
ONYX embolizace	1	1
Komplikace		
Trombóza ve stentu	5	5
Arteriální spasmus/trombus v tepně	12	13
Periferní embolizace	5	5
Periprocedurální ruptura	3	3
Herniace/migrace spirál	4	4
Komplikace celkem	27	29
Doplňující chirurgické intervence		
Evakuace intracerebrálního hematomu	4	
Evakuace akutního subdurálního hematomu	3	
Dekompresivní kraniektomie	4	
Inserc EVD a akutní fázi po SAK	6	
Inserc LD a akutní fázi po SAK	12	
Implantace VP shuntu	3	

Hematom následkem ruptury výdutě

Intracerebrální hematom (ICH) byl nalezen celkem u 33% (61/187) nemocných s prasklou výdutí. V mikrochirurgické větvi to bylo $n=52$ nemocných (39%) a průměrný objem hematomu zde činil 38.2 ml (SD \pm 18.3 ml). Nemocní s ICH >20 ml byli vždy indikováni k chirurgickému ošetření výdutě. Výjimkou byli $n=3$ nemocní s hematomem o objemu 35, 24 a 28 ml. U dvou z nich bylo použito EV ošetření výdutě s následnou evakuací hematomu, v prvním případě (hematom objemu 35 ml) za použití „key hole“ kraniotomie, a ve druhém případě (hematom objemu 24 ml) byla evakuace provedena z dekompresní kraniektomie vzhledem k masivnímu edému mozku. Poslední nemocný z této skupiny (s hematomem objemu 28 ml) byl vzhledem k závažným komorbiditám a především díky rozvoji nezvladatelné koagulopatie kontraindikován k provedení jakéhokoli chirurgického výkonu. Průměrný objem hematomu u zbylých $n=5$ nemocných v endovaskulární větvi činil 8.5 ml (SD \pm 5.1 ml). U dvou nemocných z této skupiny byla také následně provedena evakuace hematomu z dekompresní kraniektomie, protože došlo k progresi nálezu na kontrolním CT vyšetření (nárůst velikosti hematomu a rozvoj perifokálního edému mozku). Ve zbylých $n=3$ případech nemocných s drobným

intracerebrálním hematomem na vstupním CT vyšetření mozku nebylo zaznamenáno zhoršení jejich klinického stavu. Evakuace akutního subdurálního hematomu byla provedena ve všech případech, kdy byl zjištěn. Typy a frekvence jednotlivých forem hematomů shrnuje tabulka č. 2.6.

Tabulka č. 2.6: Typy a frekvence jednotlivých forem hematomů vzniklých následkem ruptury AN na ACM

ICH	Všichni nemocní		NCH větev		EV větev		p=0.002
Přítomen	61	33	52	39	8	15	
Nepřítomen	126	67	83	61	44	85	
Objem (průměr±SD)	32.7 ± 19.6ml		38.2 ± 18.3ml		14.8 ± 11.4ml		
Jiné typy hematomů							
IVH	34	18	24	18	10	19	
ISH	19	10	13	10	6	12	
aSDH	8	4	5	4	3	6	
							p=0.948

Vysvětlivky: ICH - intracerebrální hematom, IVH - intraventriculární hematom, ISH - hematom v Sylviově rýze, aSDH - akutní subdurální hematom

Klinický výsledek léčby - neprasklé výdutě

Klinické výsledky léčby jsou sumarizovány v tabulce č. 2.7. Trvalá morbidita chirurgické intervence v analyzované sérii u nemocných s neprasklou výdutí dosáhla 2.7% (4/146) a během pozorování nebyla v této skupině zaznamenána žádná smrt následkem intervence. Nový trvalý neurologický deficit vzniklý v časném pooperačním období byl zjištěn u jednoho nemocného, ten i nadále zůstává závislý na přístrojích k podpoře vitálních životních funkcí. V dalších dvou případech bylo zhoršení stavu zapříčiněno poraněním laterální lentikulostriatální tepny a oba nemocní zůstali postiženi poruchou hybnosti končetin. Morbidita zákroku po chirurgickém ošetření neprasklých malých (0-6 mm) a velmi malých (≤ 3 mm) výdutí byla v obou případech nulová (0/77 a 0/12). Kombinovaná morbidita a mortalita endovaskulárního ošetření neprasklé výdutě dosáhla 10.8% (4/37). V této skupině byly zaznamenány dvě úmrtí následkem intervence. V prvním případě se jednalo o nemocného s výdutí na M1 úseku pravé ACM, která byla ošetřena implantací flow diverteru. Po výkonu byla opakovaně zaznamenána ruptura výdutě (nejspíše vlivem změny hemodynamiky uvnitř vaku), která způsobila masivní SAK s hemocefalem a rozvojem edému mozku. Ve druhém případě byl výsledný stav způsoben trombem, který uzavřel stent a stav postupně vyústil v multiorgánové selhání. V dalších dvou případech zůstali nemocní postiženi středně těžkou fatickou poruchou a parézou končetin, v obou případech následkem neplánovaného uzavěru mateřské tepny během endovaskulární intervence. Morbidita zákroku po endovaskulárním ošetření neprasklých malých (0-6 mm) výdutí dosáhla 12.5% (2/16) a u velmi malých výdutí (≤ 3 mm) byla nulová (0/1).

Klinický výsledek léčby nemocných se SAK po ruptuře AN na ACM

Celkem 64% (86/135) nemocných po SAK v chirurgické a 52% (27/52) v endovaskulární skupině bylo schopno návratu do běžného života ve stavu, který se kvalitativně shodoval s obdobím před krvácivou atakou, anebo s pouze lehkým novým neurologickým deficitem

(GOS 5-4). Celkem $n=22$ nemocných po SAK v chirurgicky ošetřené větvi zemřelo (16%). Z toho v $n=18$ případech byl na vstupním CT vyšetření patrný objemný intracerebrální hematoma, dalších $n=15$ nemocných bylo v iniciálně velmi špatném klinickém stavu (stupeň 4-5 dle Hunta a Hesse) a další $n=3$ nemocní byli v těžkém stavu hraničně (stupeň 3 dle Hunta a Hesse). U jednoho nemocného iniciálně v dobrém stavu (stupeň 1 dle Hunta a Hesse) se rozvinuly těžké vasospasmy, které v kombinaci s předchozí technickou komplikací během výkonu navodily postupné další zhoršování jeho klinického stavu. V endovaskulární větvi zemřelo po atace SAK celkem $n=8$ nemocných (15%). Z toho $n=6$ jich bylo v iniciálně velmi špatném klinickém stavu (stupeň 4-5 dle Hunta a Hesse). Klinický stav jednoho z endovaskulárně ošetřených nemocných (iniciálně stupeň 1 dle Hunta a Hesse) s AN na větvení M1-2 se rapidně zhoršil poté, co došlo ke kompletnímu uzávěru stentu trombem v distální M1 části tepny. Stav dalšího nemocného v iniciálně dobrém klinickém stavu (stupeň 1 dle Hunta a Hesse), kterému bylo v době ruptury výduté 90 let, se kontinuálně postupně horšil díky rozvoji masivních vasospasmů, edému mozku s ischemií a multiorgánovému selhání. Ze skupiny nemocných s nálezem intracerebrálního hematoma na vstupním CT po atace SAK zůstalo v dobrém stavu (GOS 5-4) v intervalu 1 rok od ataky celkem 29% (14/52) nemocných v chirurgické skupině a 38% (3/8) nemocných v endovaskulární skupině. Naproti tomu ve skupině nemocných po atace SAK bez hematoma na vstupním CT vyšetření zůstalo v dobrém stavu (GOS 5-4) rok po atace celkem 84% (70/83) nemocných v chirurgické skupině a 55% (24/44) nemocných v endovaskulární skupině. Podíl nemocných, kteří klinicky zůstali v dobrém stavu (GOS 5-4) rok po atace SAK z ruptury malých (0-6mm) a velmi malých (≤ 3 mm) AN činil 57% (36/63) a 60% (6/10) v chirurgické větvi, 59% (17/29) a 75% (3/4) v endovaskulární větvi.

Tabulka č. 2.7: Klinický výsledek léčby nemocných po ošetření AN na ACM. Prasklé výdutě jsou rozděleny dle stupnice Hunta a Hesse. Hodnota p ukazuje signifikantně lepší výsledek léčby u nemocných v dobrém iniciačním klinickém stavu po SAK (Hunt a Hess stupně 1-2) po chirurgickém ošetření ve srovnání s endovaskulární intervencí.

Neprasklé výdutě

Počet výkonů	n	GOS 5		GOS 4		GOS 3-2		GOS1		Celková MM		p=0.111
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
NCH větev	146	131	89.7	11	7.5	4	2.7	0	0	4	2.7	
EV větev	37	30	81.1	3	8.1	2	5.4	2	5.4	4	10.8	
Celkem	183	161	88.0	14	7.7	6	3.3	2	1.1	8	4.4	

Nemocní po SAK

Počet výkonů	n	GOS 5-4		GOS 3-2		GOS1		GOS 3-1		p=0.156
		n	%	n	%	n	%	n	%	
NCH větev	135	86	64	27	20	22	16	49	36	
EV větev	52	27	52	17	33	8	15	25	48	
Celkem	187	113	60	44	24	30	16	74	40	

	EV větev						NCH větev				celkem				
	Celkem	GOS 5-4		GOS 3-1		celkem	GOS 5-4		GOS 3-1		Celkem	GOS 5-4		GOS 3-1	
		n	n	%	n		%	n	n	%		n	%	n	n
HH1	11	9	82	2	18	28	26	93	2	7	39	35	90	4	10
HH2	9	7	78	2	22	32	30	94	2	6	41	37	90	4	10
HH3	10	6	60	4	40	21	17	81	4	19	31	23	74	7	23
HH4	17	4	24	13	76	35	11	31	24	69	52	15	29	30	58
HH5	5	1	20	4	80	19	2	11	17	89	24	3	13	18	75
Celkem	52	27	52	25	48	135	86	64	49	36	187	113	60	63	34

Vysvětlivky: HH - stupeň dle Hunta a Hesse, GOS - Glasgow Outcome Score

Klinický výsledek léčby – multivariantní analýza

Za pomoci modelu multivariantní analýzy (tabulka č. 2.8) byl jako hlavní nepříznivý prognostický faktor u nemocných po atace SAK určen jejich špatný iniciační klinický stav (stupeň 4-5 dle Hunta a Hesse). Dalšími faktory byly: CT nález stupně 3-4 dle Fishera a výskyt technické komplikace během výkonu. Věk nemocných nad 65 let měl hraniční signifikanci a proto byl v modelu ponechán. Přítomnost intracerebrálního hematomu o objemu >10 ml byla v univariantní analýze silným negativním prediktorem. Tato veličina ale úzce korelovala s Fisherovou stupnicí a byla proto z modelu vyřazena.

Tabulka č. 2.8: Model multivariantní analýzy pro prasklé AN na ACM. Spočtená rizika nepříznivého výsledku léčby. Technické komplikace jsou definovány v textu.

Proměnná	Odds ratio	95% CI	p hodnota
HH 4-5	11.08	4.34-28.28	<0.001
Fishem 3-4	3.6	1.03-12.61	0.044
Technické komplikace	2.85	1.14-7.12	0.025
Věk 65+ let	2.75	2.19-3.31	0.078

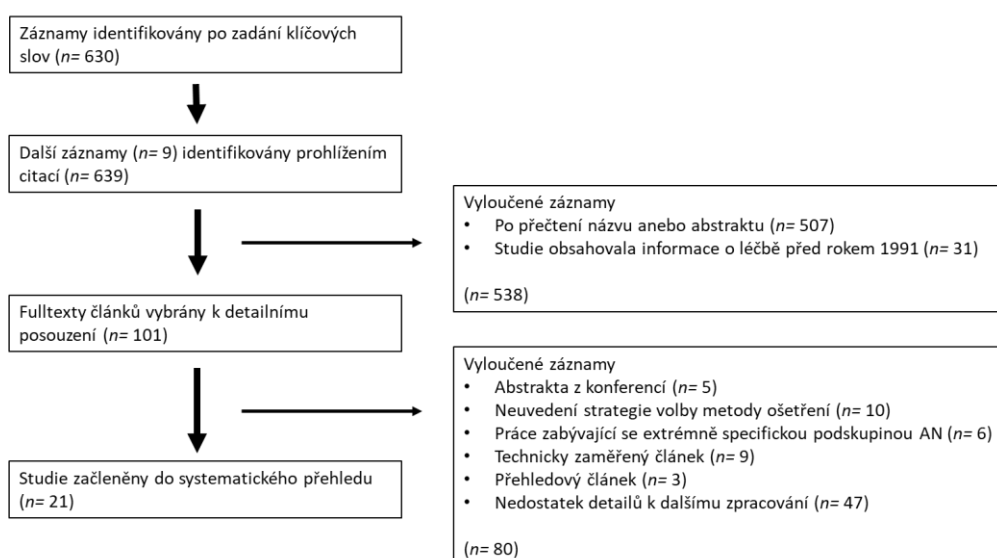
Přehled literatury

Po zadání klíčových slov ke hledání relevantní literatury bylo iniciálně nalezeno $n=639$ záznamů, z toho $n=507$ záznamů bylo vyloučeno po přečtení názvu anebo abstraktu, $n=31$ bylo vyloučeno, protože neobsahovaly aktuální informace, $n=5$ záznamů představovala pouze abstrakta z konferencí, $n=10$ studií nespecifikovalo strategii volby metody ošetření, $n=6$ studií se zabývalo extrémně specifickou podskupinou iAN na ACM, $n=9$ sdělení bylo formulováno jako technický článek, $n=3$ sdělení byly formulovány jako přehledový článek a $n=47$ studií neobsahovalo dostatek specifických informací k provedení další analýzy. Vývojový diagram zobrazující proces vyhledávání literatury o AN na ACM znázorňuje obrázek č. 2.2. Další analýza byla provedena na základě $n=21$ studií s definovanou strategií volby metody ošetření AN, které obsahovaly informace o celkovém počtu $n=3\,997$ výdutí na *a.cerebri media*. Přehled studií uvádí tabulka č. 2.9.

Přehled literatury – přímé srovnání výsledků léčby oběma modalitami

Přímé srovnání výsledků léčby oběma metodami bylo obsaženo v $n=6$ studiích, ze kterých v $n=2$ autoři udávali rozhodování dle preference „klip první“ [519, 520] a ve zbylých $n=4$ „koil první“ [507, 521-523]. Přehled těchto studií a jejich výsledků obsahuje tabulka č. 2.10. Celková spočtená morbidita a mortalita v léčbě neprasklých iAN dosáhla u studií, které preferují strategii „klip první“ 3.6% při chirurgickém ošetření a 4.5% při EV intervenci, u studií preferujících strategii „koil první“ to bylo 0.5% při chirurgickém ošetření a 8.6% při endovaskulární intervenci.

Obrázek č. 2.2: Vývojový diagram zobrazující proces vyhledávání literatury o AN na ACM



Přehled literatury – nepřímé srovnání výsledků léčby oběma modalitami

Nepřímé srovnání výsledků bylo provedeno analýzou zbylých $n=15$ studií, ze kterých v $n=5$ případech autoři referovali strategii „klip první“ [512, 524-527] a v $n=10$ případech strategii „koil první“ [528-537]. V těchto sděleních byly vesměs referovány pouze výsledky léčby preferovanou metodou ošetření výdutě, byla v nich alespoň obsažena informace o celkovém počtu referovaných případů a také jasně definovaný rozhodovací algoritmus. Výsledky tohoto srovnání jsou obsaženy v tabulkách č. 2.11 + 2.12. Po zhodnocení byla zaznamenána vyšší tendence „primárního“ opuštění od intervence na pracovištích kde preferují strategii „koil první“ (tzn. iAN bylo vyhlášeno za nevhodné k ošetření vybírající skupinou, EV anebo NCH, po primární alokaci k ošetření dle jejich vlastního zhodnocení); 9% „klip první“, 25% „koil první“) i „sekundárního“ (po 1.neúspěšném pokusu o ošetření; 0% „klip první“, 4,4% „koil první“). Podíl výdutí iniciálně kompletně vyřazených z cirkulace (97% „klip první“, 55% „koil první“), jakož i délka efektu ošetření (celkové procento recidivy plnění vaku iAN s nutností další intervence činily 0% v rámci „klip první“ a 8.7% v rámci „koil první“ sérií), byly oba vyšší u sestav preferujících taktiku „klip první“. Tendence „odmítnout“ ošetření výdutě preferovanou metodou byla celkově vyšší v případě neprasklých výdutí, tj. 18% v chirurgických [512, 524, 525] a 42% v endovaskulárních [528, 529, 531-533] sériích, ve srovnání s ošetřováním prasklých výdutí, tj. 1% v chirurgických [512, 524] a 32% v endovaskulárních sestavách [528, 529, 531-533]. Celková spočtená morbidita a mortalita chirurgického ošetření v režimu „klip první“ byla nulová a v případě endovaskulární intervence v režimu „koil první“ dosáhla 1.6%.

Tabulka č. 2.9: Přehled $n=21$ studií zařazených do další analýzy

Autor, rok	Sběr dat	První	n AN	Odmítnutí			Původ	Kompletní okluze		Rekanalizace		UR AN - MM		SAK - NCH			SAK - EV	
				Vybráno	Primární	Sekund.		NCH	EV	NCH	EV	NCH	EV	GOS 5-4	HH 4-5	ICH	GOS 5-4	HH 4-5
Kim, 2011 [528]	2000-2009	koil	109	76 (70)	33 (30)	0 (0)	Korea	N/A	40/76 (53)	N/A	3/69 (4.3)	N/A	1/70 (1.4)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Lubicz, 2006 [529]	2004-2005	koil	32	25 (78)	7 (22)	0 (0)	Belgie	N/A	15/25 (60)	N/A	1/23 (4.3)	N/A	0/19 (0)	N/A	N/A	N/A	6/6 (100)	0 (0)
Oishi, 2009 [530]	2001-2007	koil	113	103 (91)	10 (9)	0 (0)	Japonsko	N/A	64/103 (62)	N/A	8/70 (11.4)	N/A	0/45 (0)	N/A	N/A	N/A	39/58 (67)	10 (17)
Quadros, 2007 [531]	2001-2006	koil	77	59 (77)	18 (23)	4 (7)	Francie	N/A	23/59 (39)	N/A	4/42 (9.5)	N/A	1/19 (5.2)	N/A	N/A	N/A	19/33 (58)	7 (21)
Doerfler, 2006 [532]	2001-2005	koil	235	45 (19)	190 (81)	12 (27)	Německo	N/A	25/38 (66)	N/A	3/11 (27.3)	N/A	0/16 (0)	N/A	N/A	N/A	13/15 (87)	1 (7)
Regli, 1999 [523]	1993-1997	koil	34	13 (38)	21 (62)	11 (85)	Švýcarsko	32/32 (100)	2/13 (15)	N/A	N/A	0/32 (0)	0/13 (0)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mortimer, 2014 [533]	1996-2012	koil	367	330 (90)	37 (10)	13 (4)	GB	N/A	215/300 (72)	N/A	13/219 (5.9)	N/A	1/53 (1.9)	N/A	N/A	N/A	193/244 (79)	43 (18)
Regli, 2002 [507]	1997-2000	koil	40	1 (2)	39 (98)	0 (0)	Švýcarsko	39/39 (100)	1/1 (100)	N/A	N/A	0/39 (0)	0/1 (0)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Diaz, 2014 [521]	2005-2010	koil	84	50 (59)	34 (41)	0 (0)	USA	32/34 (94)	37/50 (74)	0/9 (0)	7/33 (21.2)	0/25 (0)	5/40(12.5)	7/9 (78)	N/A	N/A	10/10 (100)	0
Dammann, 2014 [522]	2006-2010	koil	103	16 (16)	87 (84)	0 (0)	Německo	84/87 (97)	13/16 (81)	0/85 (0)	2/16 (12.5)	1/87 (1.1)	1/16 (6.3)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Hirota, 2007 [534]	1999-2005	koil	72	65 (90)	7 (10)	0 (0)	Francie	N/A	28/65 (43)	N/A	6/43 (14)	N/A	0/6 (0)	N/A	N/A	N/A	27/46 (59)	20 (43)
Vendrell, 2009 [535]	1999-2006	koil	225	209 (93)	16 (7)	0 (0)	Francie	N/A	110/174 (63)	N/A	17/114(14.9)	N/A	1/59 (1.7)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Cho, 2013 [536]	2006-2012	koil	80	60 (75)	20 (25)	0 (0)	Korea	N/A	10/60 (17)	N/A	2/46 (4.3)	N/A	0/54 (0)	N/A	N/A	N/A	5/5 (100)	0 (0)
Bracard, 2010 [537]	1992-2001	koil	224	172 (77)	52 (23)	20 (26)	Francie	N/A	46/152 (30)	N/A	10/132 (7.6)	N/A	1/67 (1.5)	N/A	N/A	N/A	59/73 (81)	6 (8)
Park, 2008 [519]	2001-2006	klip	25	24 (96)	1 (4)	0 (0)	Korea	N/A	N/A	N/A	N/A	0/3 (0)	0/1 (0)	17/19 (89)	0 (0)	4 (21)	N/A	N/A
van Dijk, 2011 [524]	2001-2006	klip	118	105 (89)	13 (11)	0 (0)	Nizozem.	95/107 (89)	N/A	0/102 (0)	N/A	0/28 (0)	N/A	59/74 (80)	15 (19)	23 (30)	N/A	N/A
Choi, 2012 [525]	2007-2010	klip	195	143 (73)	52 (27)	0 (0)	Korea	137/143 (96)	N/A	N/A	N/A	0/143 (0)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Guresir, 2011 [520]	1999-2009	klip	330	271 (82)	59 (18)	0 (0)	Německo	264/271 (97)	31/59 (53)	0/81 (0)	8/26 (31.8)	4/108 (3.7)	1/21 (4.8)	89/163 (55)	70 (43)	N/A	21/38 (55)	9 (24)
Rinne, 1996 [512]	1977-1992	klip	690	690 (100)	0 (0)	0 (0)	Finsko	N/A	N/A	N/A	N/A	0/100 (0)	N/A	326/500(65)	200 (40)	84 (42)	N/A	N/A
Abla, 2013 [526]	2005-2009	klip	149	115 (77)	34 (23)	0 (0)	USA	N/A	10/34 (29)	N/A	4/34 (11.8)	N/A	4/19(21.1)	N/A	N/A	N/A	7/14 (50)	2 (14)
Rodriguez-Hernandez, 2013 [527]	1997-2010	klip	695	631 (91)	64 (9)	0 (0)	USA	620/631 (98)	N/A	0/106 (0)	N/A	16/261 (6.1)	N/A	198/282(70)	61 (22)	N/A	N/A	N/A

Vysvětlivky: „klip“ - obecně definováno jako chirurgická intervence k ošetření výdutě, koil - obecně definováno jako endovaskulární intervence k ošetření výdutě, primární odmítnutí* - AN bylo vyhlášeno za nevhodné k ošetření vybírající skupinou (EV anebo NCH) po primární alokaci k ošetření dle jejich vlastního zhodnocení, „sekundární odmítnutí“ - AN bylo odesláno k ošetření alternativní metodou po neúspěšném pokusu o ošetření výdutě vybírající skupinou (EV anebo NCH), „HH“ – stupeň dle Hunta a Hesse, „GOS“ – Glasgow Outcome Scale

Tabulka č. 2.10: Přehled studií prezentujících srovnání výsledků léčby pro obě modalilty

Author	celkem	Odmítnutí		UR AN- kombinovaná MM				Nemocní po SAK - příznivý výsledek			
		n	%	NCH		EV		NCH		EV	
„klip první“	n	n	%	NCH	%	n	%	n	%	n	%
Park, 2008 [519]	25	1	4	0/3	0	0/1	0	17/19	89	NA	NA
Guresir, 2011 [520]	330	59	18	4/108	3,7	1/21	4,8	89/163	55	21/38	55
celkem	355	60	17	4/111	3,6	1/22	4,5	106/182	58	21/38	55
„koil první“											
Diaz, 2014 [521]	84	50	60	0/25	0	5/40	12,5	7/9	78	10/10	100
Dammann, 2014 [522]	103	87	84	1/87	1,1	1/16	6,3	NA	NA	NA	NA
Regli, 2002 [507]	34	21	62	0/39	0	0/1	0	NA	NA	NA	NA
Regli, 1999 [523]	40	39	98	0/32	0	0/13	0	NA	NA	NA	NA
celkem	261	197	75	1/183	0,5	6/70	8,6	7/9	78	10/10	100

Tabulka č. 2.11: Nepřímé srovnání grafického výsledku léčby na základě studií, které referují výsledek pouze jedné vybrané modality ošetření AN

	Ošetření alternativní metodou									
	n studií	n AN	Primárně +		Sekundárně ++		Kompletní okluze AN ^o		Reintervence ^{oo}	
			n	%	n	%	n	%	n	%
NCH	5	1847	163	9	0+++	0	852/881	97	0/208	0
EV	10	1534	390	25	49/1114	4,4	576/1052	55	67/769	8,7

* do analýzy byly zahrnuty studie od autorů, kteří referují preferenci chirurgické intervence a uvádějí výsledky chirurgického ošetření AN na MCA: **van Dijk**, 2011 [524], **Choi**, 2012 [525], **Rinne**, 1996 [512], **Abla**, 2013 [526], **Rodriguez-Hernandez**, 2013 [527]

** do analýzy byly zahrnuty studie od autorů, kteří referují preferenci endovaskulární intervence a uvádějí výsledky EV ošetření AN na MCA: **Lubicz**, 2006 [529], **Oishi**, 2009 [530], **Quadros**, 2007 [531], **Doerfler**, 2006 [532], **Mortimer**, 2014 [533], **Hirota**, 2007 [534], **Vendrell**, 2009 [535], **Cho**, 2013 [536], **Bracard**, 2010 [537]

+ AN bylo vyhlášeno za nevhodné k ošetření vyběrající skupinou (EV anebo NCH) po primární alokaci k ošetření dle jejich vlastního zhodnocení

++ AN bylo odesláno k ošetření alternativní metodou po neúspěšném pokusu o ošetření výdutě vyběrající skupinou (EV anebo NCH)

+++ v případě $n=7$ AN bylo provedeno obložení stěny vaku, žádné z nich nebylo indikováno k provedení endovaskulární intervence v 2.době

^o stupeň vyřazení AN z cirkulace byl hodnocen na základě pooperačního grafického vyšetření, data byla dostupná u $n=881$ výdutí ošetřených chirurgicky a $n=1\ 052$ AN ošetřených endovaskulární intervencí

^{oo} data o dalším grafickém sledování byla k dispozici u $n=208$ výdutí ošetřených chirurgicky a $n=769$ AN ošetřených endovaskulární intervencí

Tabulka č. 2.12: Nepřímé srovnání grafického i klinického výsledku léčby prasklých i neprasklých AN na ACM na základě studií, které referují výsledek pouze jedné vybrané modality ošetření

	Neprasklé výdutě					Nemocní po SAK						
	Celkem AN	Odmítnutí		celková MM		Celkem AN	Odmítnutí		HH 4-5		GOS 5-4	
		n	%	GOS 3-1	%		n	%	n	%	n	%
NCH	329*	58	18	0/271	0	584+	7	1	215/577	37	385/577	67
EV	408**	170	42	3/222	1.6	525++	169	32	61/356	17	270/356	76

* do analýzy byly zahrnuty studie od autorů, kteří referují preferenci chirurgické intervence a uvádějí celkový počet referovaných neprasklých výdutí i počet výdutí odeslaných k ošetření alternativní metodou: **Choi**, 2012 [525], **van Dijk** [524], 2011, **Rinne**, 1996 [512]

** do analýzy byly zahrnuty studie od autorů, kteří referují preferenci endovaskulární intervence a uvádějí celkový počet referovaných neprasklých výdutí i počet výdutí odeslaných k ošetření alternativní metodou: **Lubicz**, 2006 [529], **Oishi**, 2009 [530], **Quadros**, 2007 [531], **Doerfler**, 2006 [532], **Mortimer**, 2014 [533]

+ do analýzy byly zahrnuty studie od autorů, kteří referují preferenci chirurgické intervence a uvádějí celkový počet referovaných prasklých výdutí i počet výdutí odeslaných k ošetření alternativní metodou: **van Dijk**, 2011 [524], **Rinne**, 1996 [512]

++ do analýzy byly zahrnuty studie od autorů, kteří referují preferenci endovaskulární intervence a uvádějí celkový počet referovaných prasklých výdutí i počet výdutí odeslaných k ošetření alternativní metodou: **Lubicz**, 2006 [582], **Oishi**, 2009 [530], **Quadros**, 2007 [531], **Doerfler**, 2006 [532], **Mortimer**, 2014 [533]

Výdutě na arteria communicans anterior (ACoA)

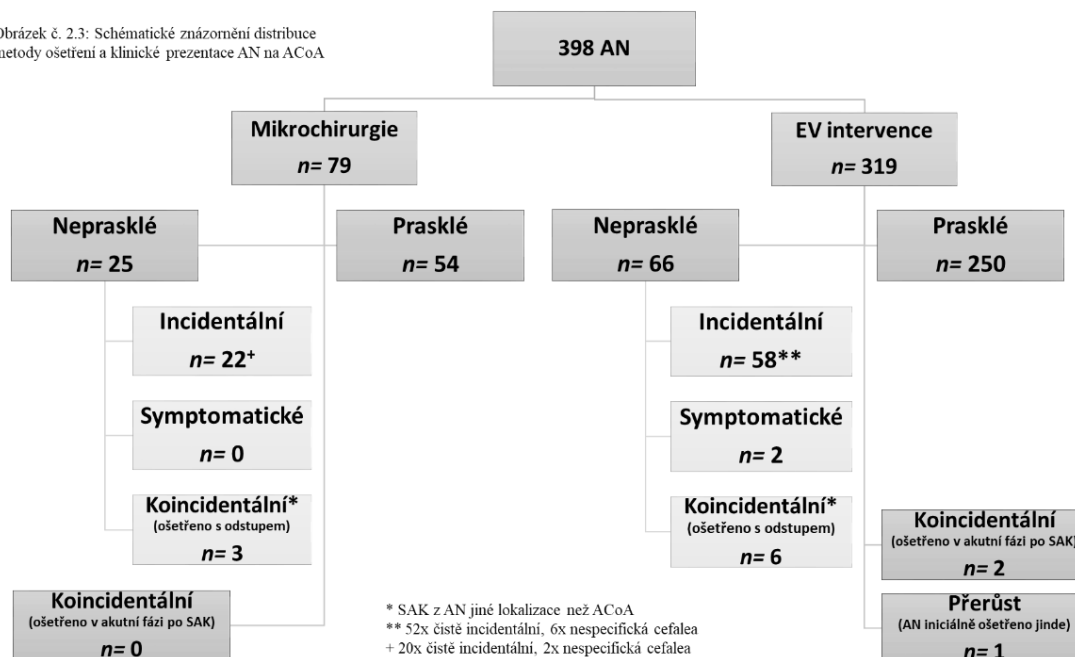
Předoperační charakteristika nemocných/iAN

Celkem bylo zjištěno $n=398$ výdutí na *arteria communicans anterior* (AcoA) u $n=398$ nemocných ($n=207$ žen, $n=191$ mužů) v průměrném věku 55 let ($SD \pm 14$ let). Podíl iAN na ACoA v rámci celé série činil 23%. Chirurgické ošetření bylo zvoleno jako první volba v celkem $n=79$ (20%) případech a endovaskulární intervence byla první volbou u $n=316$ výdutí (80%). Schématicky znázorňuje distribuci způsobu ošetření a klinické manifestace AN na ACoA obrázek č. 2.3. Klinický stav nemocných před ošetřením výdutě shrnuje tabulka č. 2.13. Celkový počet ošetřených prasklých iAN na ACoA byl $n=304$ ($n=54$ v chirurgické a $n=250$ v endovaskulární skupině). Souběžně byly ošetřeny $n=2$ výdutě na ACoA (obě v endovaskulární skupině) v akutní fázi po SAK z jiného iAN než na ACoA, a to z důvodu jejich přímé dostupnosti během intervence na prasklé výduti.

V akutní fázi po atace SAK bylo tedy ošetřeno celkem $n=306$ výdutí. Z celkového počtu $n=304$ nemocných (po atace SAK z prasklého AN na ACoA) jich bylo v iniciálně špatném klinickém stavu (stupeň 4-5 dle Hunta a Hesse) 32% (98/304). Z celkového počtu $n=91$ ošetřených neprasklých výdutí se 3% (2/66 v mikrochirurgické a 0/25 v endovaskulární skupině) prezentovala příznaky z útlaku zrakových nervů. Dalších $n=72$ výdutí bylo čistě incidentálních ($n=20$ v chirurgické a $n=52$ v endovaskulární skupině). Celkem $n=9$ výdutí bylo diagnostikováno během vyšetřování po atace SAK z prasklého iAN jiné lokalizace než ACoA ($n=3$ výdutě byly s odstupem ošetřeny chirurgicky a $n=6$ výdutí endovaskulárně). Iniciální klinickou prezentací $n=91$ neprasklých iAN na ACoA shrnuje tabulka č. 2.14. Jedno iAN, původně řešené na jiném pracovišti, bylo ošetřeno endovaskulárně kvůli recidivě plnění. Detailní předoperační charakteristika ošetřených výdutí na ACoA je shrnuta v tabulce č. 2.15.

V celé sestavě bylo diagnostikováno $n=265$ (67%) malých iAN (0-6 mm) a $n=3$ (1%) gigantické ($25 \leq$ mm) výdutě. Celkový podíl prasklých výdutí o velikosti 0-6 mm činil 67% (205/304), v chirurgické větvi to bylo 78% (42/54) a v endovaskulární větvi 65% (163/250). Celkový podíl prasklých výdutí o velikosti ≤ 3 mm činil 6% (18/304), v chirurgické větvi to bylo 5.5% (3/54) a v endovaskulární větvi 6% (15/250). V případě neprasklých výdutí činil celkový podíl ošetřených iAN o velikosti 0-6 mm 66% (60/91), v chirurgické větvi to bylo 76% (19/25) a v endovaskulární větvi 62% (41/66) a celkový podíl ošetřených iAN o velikosti ≤ 3 mm dosáhl 7% (6/91), v chirurgické větvi to bylo 20% (5/25) a v endovaskulární větvi 1.5% (1/66). Stran velikosti byla zaznamenána tendence k menší velikosti u výdutí ošetřených chirurgicky ve srovnání s endovaskulární skupinou. Tento trend byl výraznější v případě neprasklých iAN. Průměrná velikost neprasklých iAN indikovaných k chirurgickému ošetření činila 6.1 mm ($SD \pm 3.3$ mm) a v případě endovaskulární intervence to bylo 7.1 mm ($SD \pm 4.3$ mm); průměrná velikost prasklých iAN byla 6.3 mm ($SD \pm 3.8$ mm) v chirurgické a 6.5mm ($SD \pm 2.6$ mm) v endovaskulární skupině ($p = 0.655$). Statisticky významný rozdíl v předoperační charakteristice nemocných ani jejich výdutí nebyl mezi jednotlivými přidělenými modalitami ošetření zaznamenán.

Obrázek č. 2.3: Schématické znázornění distribuce metody ošetření a klinické prezentace AN na ACoA



Tabulka č. 2.13: Iniciální klinická prezentace AN na ACoA u n=395 nemocných

Věk (průměr±SD)	Všichni nemocní		NCH větev		EV větev	
	n	%	n	%	n	%
Celkem nemocných n= 349	395	100	79	20	316	80
	N	%	N	%	N	%
HH0	91	23	25	32	66	21
Nemocní po atace SAK	304	77	54	68	250	79
Celkem hodnoceno nemocných s AN na ACoA	395	100	79	100	316	100
Neurologický stav v době příjmu - nemocní po SAK						
HH1	88	29	22	41	66	26
HH2	67	22	13	24	54	22
HH3	51	17	8	15	43	17
HH4	64	21	8	15	56	22
HH5	34	11	3	5	31	12
Celkem	304	100	54	100	250	100
Fisherův stupeň (hodnocení množství krve na vstupním CT mozku) - nemocní po SAK						
I	17	6	2	4	15	6
II	89	29	21	39	68	27
III	119	39	21	39	98	39
IV	79	26	10	18	69	28
Celkem	304	100	54	100	250	100

Tabulka č. 2.14: Iniciální klinická prezentace $n=91$ neprasklých AN na ACoA

	Všichni nemocní		NCH větev		EV větev	
	n	%	n	%	n	%
Symptomatika z útlaku zrakových nervů	2	2	0	0	2	3
Incidentální						
Čistě incidentální	72	79	20	80	52	79
Koincidentální (ošetřeno s odstupem)	9	10	3	12	6	9
Cefalea	8	9	2	8	6	9
Celkem	91	100	25	100	66	100

Tabulka č. 2.15: Předoperační charakteristika $n=398$ výdutí na ACoA

	Nemocní		Výdutě		Celá sestava		NCH větev		EV větev		Celkem		Neprasklé AN		Prasklé AN			
	n	%	n	%														
Celá sestava	1505	100	1718	100														
ACoA AN	398	26	398	23														
Jedno AN na ACoA	332	83																
ACoA + jiná lokalizace AN	66	17																
Celkem nemocných s ACoA AN	398	100																
	Celkem		Neprasklé AN		Prasklé AN		Celkem		Neprasklé AN		Prasklé AN		Celkem		Neprasklé AN		Prasklé AN	
Velikost AN na ACoA	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Malé (0-6 mm)	265	67	60	66	205	67	61	77	19	76	42	78	204	64	41	62	163	65
Střední (7-12 mm)	117	29	26	29	91	30	16	20	5	20	11	20	101	32	21	32	80	32
Velké (13-24 mm)	10	3	4	4	6	2	1	1,5	1	4	0	0	9	3	3	4	6	2
Gigantické ($25 \leq \text{mm}$)	3	1	1	1	2	1	1	1,5	0	0	1	2	2	1	1	2	1	1
Celkem nemocných s ACoA AN	395	100	91	100	304	100	79	100	25	100	54	100	316	100	66	100	250	100

Chirurgické ošetření iAN

V chirurgické skupině bylo celkem $n=79$ výdutí ošetřeno pomocí $n=79$ kraniotomií. Jako operační přístup byla v rutinních případech volena pterionální kraniotomie. Samotná výduť byla v 95% (75/79) případů ošetřena nasazením svorky (1 anebo více) na její krček, další $n=3$ výdutě byly ošetřeny obložením stěny vaku AN (wrapping). V jednom případě se chirurg po exploraci výdutě rozhodl upustit od pokračování v klippingu z důvodu ztráty možnosti bezpečně nasadit svorku. Jednalo o nemocného s neprasklou výdutí, který byl v pokračující sedaci transportován na angiografický sál, kde byla výduť ihned ošetřena endovaskulárně. Ruptura výdutě během operačního výkonu byla zaznamenána u $n=19$ výkonů, i když $n=18$ z těchto AN bylo řešeno ještě v akutní fázi po ruptuře. Přehled provedených chirurgických výkonů k ošetření $n=79$ aneurysmat na ACoA včetně komplikací shrnuje tabulka č. 2.16.

Tabulka č. 2.16: Přehled chirurgických intervencí k ošetření $n=79$ aneurysmat na ACoA

Způsob ošetření výdutě	Celkem		Prasklé AN		Neprasklé AN	
	n	%	n	%	n	%
Nasazení svorky na krček výdutě	75	95	53	98	23	92
Obložení stěny vaku AN (wrapping)	3	4	1	2	2	8
Chirurgická explorace	1	1	0	0	1	<0.5
Celkem ošetřených výdutí	79	100	54	100	25	100
Komplikace						
Peroperační ruptura vaku AN	19	24	18	35	1	4
EDH	2	2	1	2	1	4
Ischemická léze	2	2	1	2	1	4
Subdurální hygrom	1	1	1	2	0	0
ICH	1	1	1	2	0	0
Infekce v ráně	1	1	1	2	0	0
Distanční krvácení (mozečkové)	1	1	0	0	1	4
Epilepsie	1	1	1	2	0	0
Komplikace celkem	28	35	24	44	4	16
Zákroky celkem	79	100	54	100	25	100
Nový deficit způsoben komplikací						
Přechodný deficit	0	0	0	0	1	25
Trvalý deficit - lehký	0	0	0	0	0	0
Trvalý deficit - těžký	4	14	4	17	0	0
Komplikace celkem	28	100	24	100	4	100
Další druhy intervencí						
Inserc EVD v akutní fázi po SAK			5			
Inserc LD v akutní fázi po SAK			11			
Implantace VP shuntu			3			

Endovaskulární ošetření iAN

V EV skupině bylo provedeno $n=250$ (79%) intervencí k ošetření $n=250$ výdutí v akutní fázi po atace SAK a $n=66$ (21%) elektivních výkonů (se stejným počtem ošetřených výdutí). Detailně je strategie EV ošetření AN vyobrazeny v tabulce č. 2.17. Výplně vaku výdutě pomocí Guglielmiho odpoutatelných spirálek (za použití jedno- anebo multikatéetrové techniky) bylo užito k ošetření 78% (247/316) výdutí. V 15% (48/316) případech byla provedena embolizace výdutě spirálkami se současnou implantací stentu. Samotný stent (nikoli flow diverter) byl implantován v $n=4$ případech u iAN se široce nasedajícím krčkem, postupu bylo užito jako přípravné intervence k usnadnění následné embolizace (s odstupem) za pomoci spirálek. Pokus o endovaskulární embolizaci byl neúspěšný v $n=14$ případech (5%). V další době byly $n=4$ z těchto výdutí ošetřeny zaklipováním a $n=4$ nemocní byli indikováni k provedení opakované endovaskulární intervence. Celkem $n=6$ AN bylo posléze řešeno konzervativně, z toho v jednom případě se jednalo o neprasklé iAN velikost 2 mm u nemocného s komorbiditami, pro které byla chirurgická intervence v jeho případě kontraindikována. Ve zbylých $n=5$ případech se jednalo o nemocné po atace SAK iniciálně ve velmi špatném klinickém stavu.

Tabulka č. 2.17: Přehled endovaskulárních intervencí k ošetření $n=316$ aneurysmat na ACoA

Způsob ošetření výdutě	Celkem		Prasklé AN		Neprasklé AN	
	n	%	n	%	n	%
Koiling	247	78	209	83	38	57
Koiling + stenting	48	15	26	10	22	33
Koiling + balonková remodelace	2	<1	2	1	0	0
Koiling+stenting+ balonková remodelace	1	<1	1	0,5	0	0
Implantace stentu (ne Flow diverteru))	4	1	1	0,5	3	5
Technické selhání	14	5	11	5	3	5
Celkový počet ošetřených výdutí	316	100	250	100	66	100
Komplikace						
Periprocedurální ruptura	11	3	9	4	2	3
Trombóza ve stentu	8	3	6	2	2	3
Arteriální spasmus/trombus v tepně	30	9	23	9	7	11
Herniace/migrace spirál	8	3	6	2	2	3
Disekce mateřské tepny	4	1	2	1	2	3
Těžká alergická reakce po podání kontrastní látky	1	<0,5	1	<0,5	0	0
Systémové krvácení po podání antiagregační medikace	1	<0,5	0	0	1	2
Komplikace celkem	63	20	47	19	16	24
Zákroky celkem	316	100	250	100	66	100
Nový neurologický deficit způsoben peroperační komplikací						
Přechodný deficit	10	16	6	13	4	25
Trvalý deficit - lehký	4	6	4	9	0	0
Trvalý deficit - těžký	4	6	3	6	1	6
Komplikace celkem	63	100	47	100	16	100
Další druhy intervencí						
Inserc EVD v akutní fázi po SAK			51			
Inserc LD v akutní fázi po SAK			42			
Implantace VP shuntu			13			

Klinický výsledek léčby neprasklých výdutí

Klinické výsledky léčby jsou sumarizovány v tabulce č. 2.18. U celkem $n=3$ nemocných byl po chirurgickém ošetření neprasklého iAN zaznamenán nový transientní neurologický výpad, ve všech případech byl způsoben perioperačními komplikacemi. Výpad se vždy zcela upravil do kontroly 1 měsíc od intervence (přechodná morbidita a mortalita chirurgické intervence tedy činila 12% 3/25). Trvalá morbidita chirurgické intervence v analyzované sérii u nemocných s neprasklou výdutí na ACoA ani mortalita nebyly zaznamenány (celková MM byla nulová). Nový transientní neurologický deficit po endovaskulárním ošetření neprasklého iAN na ACoA byl zaznamenán v 6.1% (4/66) případů. Tento nový deficit se u $n=3$ nemocných do kontroly po 1 měsíci od intervence zcela upravil. Riziko trvalé morbidity po EV intervenci bylo vyčísleno na 1.5%; deficit v podobě pravostranné hemiparézy byl u nemocného způsoben uzávěrem levostranné *arteria cerebri anterior* během intervence. Smrt následkem intervence ve skupině chirurgicky ani endovaskulárně ošetřených neprasklých iAN na ACoA zaznamenána nebyla.

Tabulka č. 2.18: Klinický výsledek léčby nemocných po ošetření AN na a.communicans anterior

Neprasklé výdutě	GOS 5		GOS 4		GOS 3-2		GOS 1		celková MM		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
NCH	25	24	96	1	4	0	0	0	0	1	4
EV	66	64	97	1	1,5	1	1,5	0	0	2	3
Nemocní po SAK	GOS 5-4		GOS 3-2		GOS 1		GOS 3-1				
Počet výkonů	n	%	n	%	n	%	n	%			
NCH	54	40	74	6	11	8	15	14	26		
EV	250	175	70	34	14	41	16	75	30		

Klinický výsledek léčby nemocných po atace SAK z ruptury iAN na ACoA

Z celkového počtu nemocných po atace SAK bylo 74% (40/54) v chirurgické a 70% (175/250) v endovaskulární skupině schopno návratu do běžného života ve stavu, který se kvalitativně nelišil od období před krvácivou atakou anebo s pouze lehkým novým neurologickým deficitem (GOS 5-4). Celkem $n=8$ nemocných po SAK v chirurgicky ošetřené větvi zemřelo (15%). Z toho $n=6$ bylo v iniciálně velmi špatném klinickém stavu (stupeň 4-5 dle Hunta a Hesse), další nemocný byl v hraničně těžkém stavu po atace SAK (stupeň 3 dle Hunta a Hesse) a jeho stav se postupně progresivně zhoršoval s následným rozvojem těžkých vasospasmů a multiorganovým selháním. U jednoho nemocného v iniciálně dobré kondici (stupeň 1 dle Hunta a Hesse) byl pooperační stav komplikován vznikem intracerebrálního hematomu s perifokálním edémem mozku. I přes urgentní evakuaci hematomu z dekomprese kraniektomie se stav nemocného nepodařilo stabilizovat. V endovaskulární větvi zemřelo po atace SAK celkem $n=41$ nemocných (16%). Z toho $n=32$ jich bylo iniciálně ve velmi špatném stavu (stupeň 4-5 dle Hunta a Hesse). U celkem $n=3$ nemocných v iniciálně dobrém stavu (stupeň 1-2 dle Hunta a Hesse) došlo k rapidní deterioraci a následně smrti vlivem reruptury prasklé výdutě (v jednom případě během procedury a ve dvou případech s odstupem několika hodin od ošetření). Zbýlých $n=6$ zemřelých nemocných v této skupině bylo iniciálně v hraničně těžkém stavu (stupeň 3 dle Hunta a Hesse). Stav se u jednoho z nich zhoršil vlivem peroperační ruptury výdutě, u dalšího pak následkem těžkých vasospasmů s následnou ischemií a edémem mozku a ve zbylých $n=4$

případech to bylo následkem multiorgánového selhání. Statisticky významný rozdíl v klinickém výsledku léčby po ošetření výdutě chirurgickou anebo endovaskulární intervencí nebyl zaznamenán ani ve skupině prasklých ani ve skupině neprasklých výdutí.

Opakované intervence

Celkové riziko opakované intervence v analyzované sérii ošetřených iAN na ACoA bylo 8.1% (32/395); 9.2% (29/316) v endovaskulární a 3.8% (3/79) v chirurgické skupině. Nejčastějším důvodem opakovaného ošetření výdutě v endovaskulární skupině byla recidiva plnění, následovalo technické selhání a iniciálně nekompletní vyplnění vaku výdutě. Procento přesunu do chirurgické skupiny po neúspěšném pokusu o endovaskulární ošetření dosáhlo 1.3%. Důvodem opakovaného ošetření u $n=3$ AN z chirurgické skupiny byla nekompletní okluze vaku ve dvou případech a přesun do endovaskulární skupiny po chirurgické exploraci AN v jednom případě. Detailní přehled důvodů opakovaného ošetření AN na ACoA je obsažen v tabulce č. 2.19.

Tabulka č. 2.19: Přehled důvodů opakovaného ošetření AN na ACoA

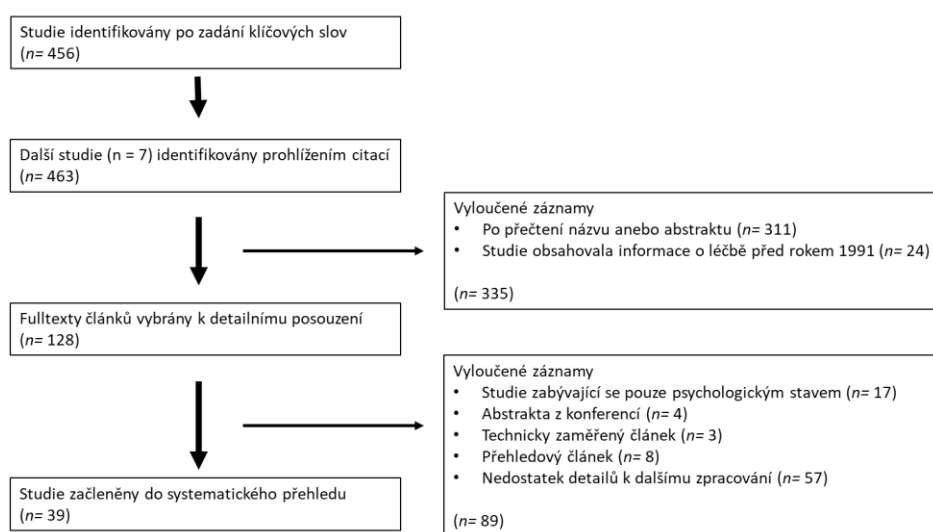
	Celkem ošetřených AN na ACoA		Indikovaná reintervence	
	n		n	%
NCH	79		3	3.8
EV	316		29	9.2
celkem	395		32	8.1
Důvod k opakované intervenci - NCH				
Přesun do endovaskulární větve po chirurgické exploraci			1	1.3
Inkompletní iniciální uzávěr vaku AN			2	2.5
Reintervence celkem			3	3.8
celkem AN indikovaných k NCH ošetření			79	100
Důvod k opakované intervenci - EV				
Inkompletní iniciální uzávěr vaku AN			7	2.2
Přurůstání vaku AN			14	4.4
Technické selhání během 1. intervence				
Přesun do chirurgické větve			4	1.3
Opakování EV intervence			4	1.3
Reintervence celkem			29	9.2
celkem AN indikovaných k EV ošetření			316	100

Přehled literatury

Po zadání klíčových slov k hledání relevantní literatury bylo iniciálně nalezeno $n=463$ záznamů, $n=311$ záznamů bylo vyloučeno po přečtení názvu anebo abstraktu, $n=24$ bylo vyloučeno, protože neobsahovaly aktuální informace, $n=4$ záznamy představovaly pouze abstrakta z konferencí, $n=17$ studií se zabývalo pouze hodnocením psychologického stavu, $n=3$ sdělení byly formulovány jako technický článek, $n=8$ sdělení bylo formulováno jako přehledový článek a $n=57$ studií neobsahovalo dostatek specifických informací k provedení další analýzy. Vývojový diagram zobrazující proces vyhledávání literatury o AN na ACoA

znázorňuje obrázek č. 2.4. Celkem $n=39$ studií, které obsahovaly informace o ošetření $n=3\,946$ výdutí na *arteria communicans anterior* bylo zahrnuto do systematického přehledu literatury a vypracování metaanalýzy. Extrahované informace byly dále analyzovány ke zjištění možných rozdílů mezi chirurgickou a endovaskulární léčbou. Informace týkající se grafického výsledku ošetření (procento AN iniciálně kompletně vyřazených z cirkulace, riziko rekanalizace, periprocedurální ruptury a jiných komplikací) byly dostupné v $n=38$ studiích s celkovým počtem výdutí $n=2\,866$. Informace týkající se klinického výsledku léčby (neurologická morbidita a mortalita ošetření prasklých a/nebo neprasklých výdutí) byly dostupné v $n=31$ studiích s celkovým počtem výdutí $n=1\,909$. Přehled analyzovaných studií uvádí tabulka č. 2.20.

Obrázek č. 2.4: Vývojový diagram zobrazující proces vyhledávání literatury o iAN na ACoA



Grafický výsledek léčby, data metaanalýzy

Na základě všech dostupných dat bylo spočteno, že chirurgická intervence se zdá být spolehlivější dle hodnocení procenta iAN iniciálně kompletně vyřazených z cirkulace (95.4% (95% CI = 88.5–99.5%) chirurgické ošetření a 71% (95% CI = 61.8–79.4%) EV intervence, p hodnota < 0.001) a rizika rekanalizace (0.6% (95% CI = 0–1.7%) chirurgické ošetření a 9.9% (95% CI = 6.5–13.9%) EV intervence, p hodnota < 0.001). Mezi oběma metodami ošetření nebyl zaznamenán rozdíl ve frekvenci výskytu perioperační ruptury (6.8% (95% CI = 1.5–15.0%) chirurgické ošetření a 7.3% (95% CI = 3.3–12.6%) EV intervence, p hodnota = 0.902) ani ve frekvenci jiných druhů komplikací (9.0% (95% CI = 5.6–13.0%) chirurgické ošetření a 7.3% (95% CI = 4.8–10.3%) EV intervence, p hodnota = 0.485). Výsledky analýzy jsou detailně rozepsány v tabulce č. 2.21.

Klinický výsledek léčby, data metaanalýzy

S ohledem na klinický výsledek léčby z analýzy dostupných informací vyplynulo, že v případě prasklých výdutí nebyl zjištěn signifikantně významný rozdíl v morbiditě a mortalitě v závislosti na použité metodě ošetření (24.6% (95% CI = 14.7–36.1%) chirurgické ošetření a 23.7% (95% CI = 18.7–29.0%) EV intervence, p hodnota = 0.872). V případě výdutí neprasklých se výsledky zdály být více slibné v EV skupině, tj. MM dosáhla 4.5% (95% CI = 0.9–10.2%) při chirurgickém ošetření a 0.8% (95% CI = 0.1–2.1%) při EV intervenci, p hodnota

= 0.095, i když analýza ani zde nedosáhla statistické významnosti). Výsledky analýzy jsou detailně rozepsány v tabulce č. 2.21 a zobrazeny na obrázkách č. 2.5+2.6.

Tabulka č. 2.20: Přehled $n=39$ studií zařazených do další analýzy

Autor, rok	Kons.	Modalita	typ hodnocených AN	Kompletní okluze AN		Recidiva AN		Perioperační ruptura		Jiné komplikace		MM - nemocní po SAK		MM neprasklé AN	
				n celkem	n případů	n celkem	n případů	n celkem	n případů	n celkem	n případů	n celkem	n případů	n celkem	n případů
Ito, 2016 [599]	N	EV	R+UR (35+5) R, brzy po ruptuře,	40	20	N/A	N/A	40	4	40	0	N/A	N/A	N/A	N/A
Wang, 2015 [441]	N	NCH	supraorbitální "keyhole" kraniotomie	52	52	52	0	52	3	N/A	N/A	52	4	N/A	N/A
Lee, 2015 [603]	N	EV	R+UR (426+3), implantace spirálek	429	292	382	45	429	21	429	48	190	40	239	1
Hur, 2015 [538]	N	EV	R+UR (101+33)	134	100	134	20	134	3	134	24	N/A	N/A	N/A	N/A
Gherasim, 2015 [605]	N	EV	UR, AN se širokým krčkem, implantace WEB	10	2	N/A	N/A	10	0	10	0	N/A	N/A	10	0
Feng, 2015 [457]	N	EV	R+UR (7+5), AN se širokým krčkem, implantace stentu LVIS Junior	11	6	11	0	11	0	11	0	7	0	5	0
Clarencon, 2015 [606]	N	EV	UR, implantace FD stentu	3	2	3	0	3	0	3	0	N/A	N/A	3	0
Asif, 2014 [539]	A	EV	R, velmi malé AN (<3mm)	20	17	20	2	20	2	20	1	N/A	N/A	N/A	N/A
Fang, 2014 [574]	N	EV	R, onyx + spirálky	9	9	9	0	9	3	N/A	N/A	9	2	N/A	N/A
Sun, 2014 [575]	N	EV	R	54	46	N/A	N/A	54	54	N/A	N/A	54	28	N/A	N/A
Lai, 2013 [287]	A	NCH	UR	115	113	115	0	115	1	N/A	N/A	N/A	N/A	115	6
Johnson, 2013 [576]	N	EV	R+UR (59+5), implantace stentu	64	32	64	3	64	1	64	4	N/A	N/A	N/A	N/A
Nakajima, 2013 [598]	N	NCH	UR, gigantické R, N se širokým krčkem, implantace	4	4	4	0	N/A	N/A	4	1	N/A	N/A	4	0
Huang, 2013 [577]	N	EV	stentu	27	20	N/A	N/A	27	1	27	1	27	4	N/A	N/A
Li, 2012 [524][540]	N	EV	R - "komplikované"	16	14	16	3	N/A	N/A	16	2	N/A	N/A	N/A	N/A
Raslan, 2011 [524][541]	N	EV	UR, implantace neuroform stentu R, N se širokým krčkem, implantace	44	24	44	2	44	2	44	3	N/A	N/A	N/A	N/A
Huang, 2011 [577]	N	EV	stentu	20	15	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Fang, 2011 [590]	N	EV	R, komplexní, implantace spirálek	5	5	5	0	5	0	5	0	5	0	N/A	N/A
Songsaeng, 2011 [615]	A	EV	R+UR (89+7)	96	58	96	24	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Finitis, 2010 [598]	A	EV	R+UR (234+34)	268	66	268	59	268	10	268	22	234	61	34	0
Chung, 2009 [591]	N	EV	R, implantace spirálek + evakuace ICH z návrtnu	12	11	N/A	N/A	N/A	N/A	12	1	12	4	N/A	N/A
Gugliemi, 2009 [542]	A	EV	R+UR (236 + 70), implantace spirálek	306	140	306	23	306	10	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Tsutsumi, 2008 [592]	N	EV	R, velmi malé (<3mm)	19	16	19	0	19	0	N/A	N/A	19	4	N/A	N/A
Nakai, 2006 [543]	A	EV	R, implantace spirálek	73	44	N/A	N/A	73	3	73	3	73	18	N/A	N/A

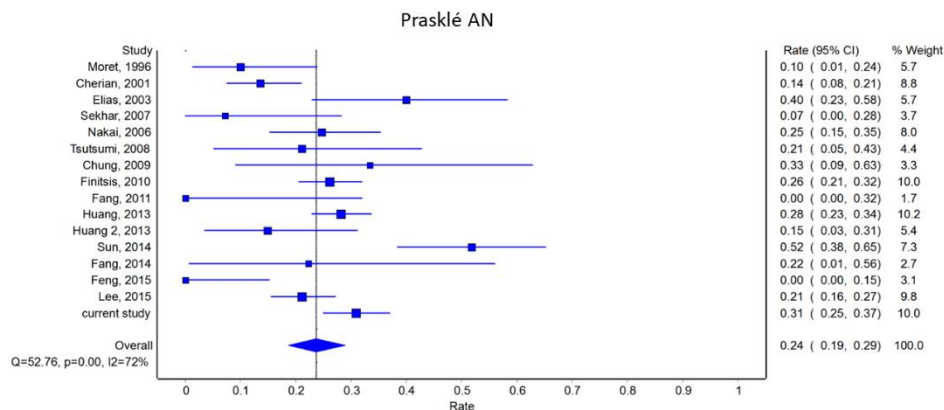
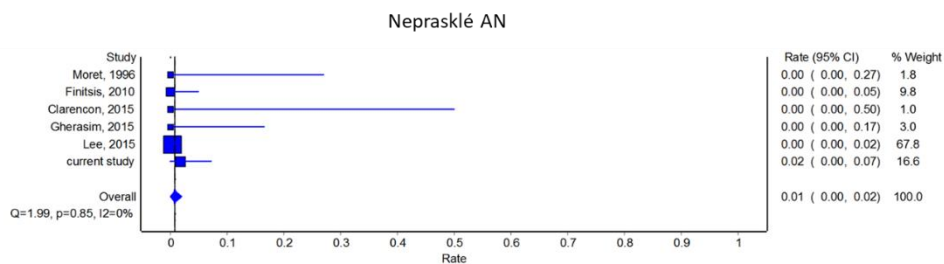
Birknes, 2006 [600]	A	EV	R+UR (113+10)	123 NCH 186; EV 37	102 NCH 167; EV 29	51	17	123	5	123 NCH 186; EV 37	1 NCH 18; EV 4	N/A	N/A	N/A	N/A
Proust, 2003 [601]	A	NCH+EV	NCH R+UR (97+89); EV R+UR (36+1)	EV 37	EV 29	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Elias, 2003 [544]	A	EV	R, implantace spirálek	30	17	30	1	30	1	N/A	N/A	30	12	N/A	N/A
Lecrenc, 2002 [545]	N	EV	R	20	18	20	5	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Cherian, 2001 [602]	A	EV	R	103	97	34	1	103	3	103	2	103	14	N/A	N/A
Lownie, 2000 [546]	N	NCH	R+UR (8+10), gigantické	18	13	N/A	N/A	18	2	N/A	N/A	8	3	10	3
Moret, 1996 [389]	A	EV	R+UR (30+6)	36	23	36 EV 39;	0 EV 1;	36 EV 39;	1 EV 2;	36 EV 45;	3 EV 2;	30 EV 14;	3 EV 1;	6	0
Sekhar, 2007 [597]	A	EV+NCH	R+UR (76+10) - v celé skupině	N/A	N/A	NCH 45	NCH 4	NCH 45	NCH 1	NCH N/A	NCH N/A	NCH 36	NCH 4	N/A	N/A
Kim, 2015 [604]	N	NCH	UR	N/A	N/A	N/A	N/A	113	1	113	6	N/A	N/A	113	1
Schuetz, 2011 [547]	A	EV	R+UR (277+70)	N/A	N/A	N/A	N/A	347	18	N/A	N/A	277	78	N/A	N/A
Lin, 1998 [548]	A	NCH	R	N/A	N/A	N/A	N/A	65	6	N/A	N/A	65	23	N/A	N/A
de Araujo Jr., 2015 [607]	N	NCH	R+UR (12+9)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	12	5	9	0
Nakai, 2006 [543]	A	EV	R, implantace spirálek	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	73	18	N/A	N/A
Awad, 1991 [549]	A	NCH	R+UR (28+10)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	28	8	10	1

Vysvětlivky: Kons. - konsekutivní studie (A - ano, N - ne), EV – endovaskulární intervence, NCH - chirurgické ošetření, R - prasklé AN (ruptured), UR - neprasklé AN (unruptured), N/A - data neuvedena ("not available"), WEB - woven endobridge device, MM - kombinovaná morbidita a mortalita

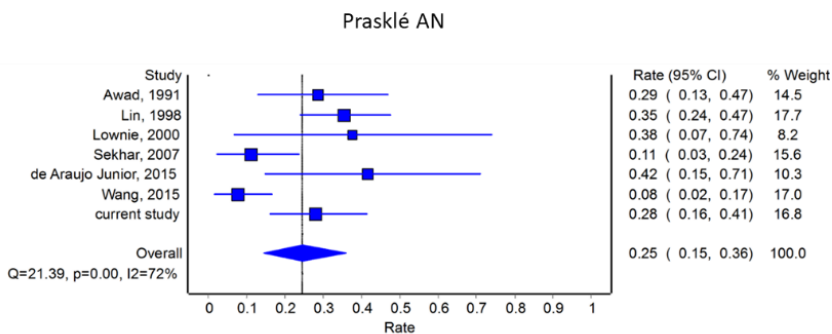
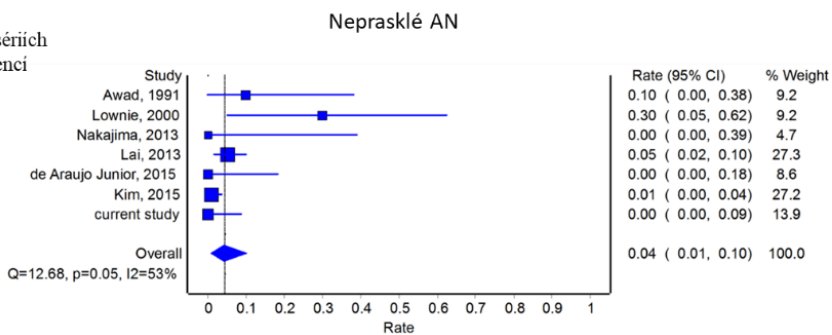
Tabulka č. 2.21.: Výsledky metaanalýzy založené na přehledu literatury

	Mikrochirurgická větev						Endovaskulární větev						
	Výskyt	95% CI	n hodnoceno	n případů	I^2		Výskyt	95% CI	n hodnoceno	n případů	I^2	p hodnota	
Iniciální kompletní okluze vaku AN	0.954	0.885	0.995	444	417	81.1	0.710	0.618	0.794	2294	1484	94.7	< 0.001
Rekanalizace AN	0.006	0.000	0.017	279	1	0.0	0.099	0.065	0.139	1878	222	81.4	< 0.001
Periprocedurální ruptura	0.066	0.015	0.142	481	34	85.7	0.073	0.033	0.125	2516	154	93.9	0.855
Jiné typy komplikací	0.124	0.047	0.229	382	44	80.8	0.073	0.048	0.103	1816	174	72.3	0.296
MM ošetření neprasklých výdutí	0.043	0.008	0.099	286	22	54.2	0.008	0.001	0.021	358	2	0.0	0.145
MM ošetření prasklých výdutí	0.243	0.145	0.355	255	61	71.4	0.236	0.188	0.289	1338	344	71.6	0.913

Obrázek č. 2.5: Lesní graf („Forrest plot“) zobrazující udávanou MM v jednotlivých sériích AN ACoA ošetřených EV intervencí



Obrázek č. 2.6: Lesní graf („Forrest plot“) zobrazující udávanou MM v jednotlivých sériích AN ACoA ošetřených chirurgickou intervencí



Diskuze

Důvody selekce lokalizací iAN na ACM a ACoA ve vlastní analýze

Z hlediska krátkodobého hodnocení klinického výsledku léčby můžeme efektivitu EV ošetření ve srovnání s chirurgickou intervencí považovat (hlavně díky randomizované studii ISAT) za prokázanou [163, 466, 494, 499]. Parametry grafického hodnocení ale až tak přesvědčivé nejsou. Vzhledem k této fragilní rovnováze mezi bezpečností a dlouhodobostí endovaskulární intervence se mnozí autoři snaží definovat podskupiny nemocných, kteří jsou nejvíce vhodnými kandidáty k ošetření chirurgickému či pomocí endovaskulární intervence. Endovaskulární ošetření aneurysmat v zadním povodí začíná být v posledních letech široce přijímáno jako majoritní metoda volby. Je to důsledek publikace několika observačních studií. Brilsta a kol. ve své metaanalýze [419] uvedli, že celková mortalita coilingu basilar tip AN dosahuje 0.9% a morbidita 5.4%. Recentně publikovaná zkušenost jednoho centra, kde autoři retrospektivně srovnávali výsledek ošetření prasklých BA tip AN za pomoci klipu ($n=44$ pacientů) a koilingem ($n=44$ nemocných) uváděla, že nepříznivý výsledek byl zaznamenán u 11% nemocných v endovaskulární a 30% v chirurgické skupině [515]. V této studii byl zaznamenán výrazný rozdíl v podílu ischemických a hemoragických komplikací v jednotlivých skupinách (vyšší u chirurgie). Procenta recidivy krvácení a pozdní ischemie byla v obou skupinách shodná. Další recentně publikovaná série $n=112$ prasklých iAN lokalizovaných v zadní mozkové cirkulaci [516] uváděla mortalitu 3.7% a morbiditu 9.4% pro endovaskulární ošetření. Ve studii ISAT sice tvořila iAN v zadní mozkové cirkulaci menšinu randomizovaných, podskupinová analýza ale i v této studii ukazuje lepší výsledky po EV ošetření (celková MM 16%) ve srovnání s chirurgickou intervencí (celková MM 44%) [163, 466, 494, 499]. Zmíněná studie i další reference o obecně vysokém riziku chirurgické intervence v zadní cirkulaci (zde již popisované v obecné části) vedla k progredující tendenci ošetřovat iAN této lokalizace téměř výhradně endovaskulární intervencí. Snaha o optimalizaci indikace ošetření se v těchto případech nezdá být účelnou.

Podobný trend ale nekopírují studie zabývající se léčbou iAN předního mozkového povodí. Právě ve studii ISAT (tj. ve studii která po publikaci výsledků svého jednoletého sledování přinesla masivní zvýšení indikace EV intervence u prasklých i neprasklých intrakraniálních výdutí) mělo celkem 97.3% randomizovaných nemocných výdutí umístěnu v přední mozkové cirkulaci a vůbec nejvíce randomizovaných iAN (45%, tj. 973/2 143) - se nacházelo na *arteria communicans anterior* [163]. Takový vysoký podíl samozřejmě může být částečně způsoben vysokou tendencí AN na ACoA manifestovat se rupturou. Ovšem dalším a stran indikace metody ošetření nezanedbatelným faktem zůstává skutečnost, že všechny výdutě zařazené do studie musely být multidisciplinárním týmem zhodnoceny jako vhodné pro ošetření oběma metodami.

Kritického posouzení si zasluhuje i fakt, že po publikaci studie ISAT většina center v Evropě a USA převzala taktiku preference endovaskulární intervence i pro ošetření AN na ACM [550-553], a to i navzdory absenci jasné evidence, která by ukazovala lepší výsledky ve srovnání s chirurgií v jakémkoliv hodnoceném parametru [507, 521, 522, 531, 554-558]. To vše také navzdory faktu, že právě výdutě na ACM jsou pro intervenční neuroradiology notoricky známou lokalizací s nízkým procentem úspěšnosti léčby [507, 523, 529, 532, 554, 559-563].

Výše zmíněná fakta byla důvodem, proč jsem práci zaměřila na léčbu výdutí lokalizovaných na ACM a na ACoA.

Důležitá specifika AN na ACM

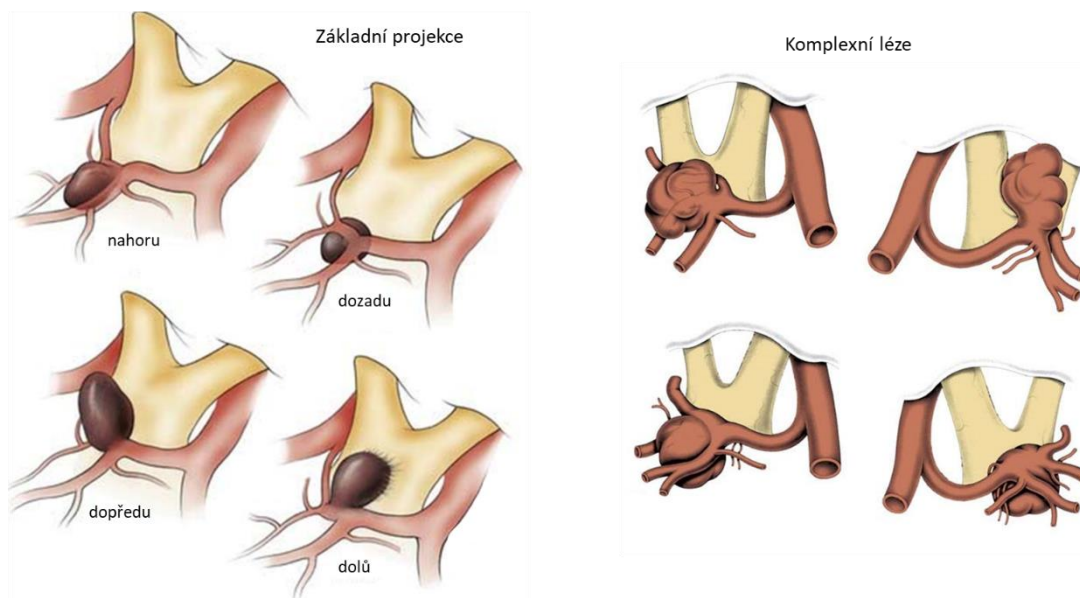
Arteria cerebri media představuje jednu z nejčastějších lokalizací formace intrakraniálních cévních výdutí, referovaná prevalence oblasti je $\approx 30\%$ všech AN ve velkých sériích, dominantním místem formace vaku je bifurkace hlavního kmene (M1-2) [39, 512, 564-566]. V případě ruptury výdutě v této

lokalizaci dosahuje riziko formace intracerebrálního hematomu (ICH) dle některých sérií téměř 50% (ACM tak představuje nejrizikovější lokalizaci stran formace ICH) [512, 565].

Důležitá specifika AN na ACoA

Komplex ACoA anatomicky reprezentuje nejvariabilnější část přední mozkové cirkulace. Samotná arterie je spíše mystickou strukturou, která by ze své základní definice měla být vytvořena spojením dvou symetrických A1 segmentů *arteria cerebri anterior* v úrovni lamina terminalis. Takový obraz je ale dle různých anatomických studií nalézán pouze ve 20% případů [296, 567-570]. Další vyriabilitu přináší nekonstantní odstup rekurentní Heubnerovy arterie, variantní průběh mediálních lentikulostriatálních tepen a nakonec možná přítomnost $n=1-9$ perforátorů na samotné ACoA. Rozmanitost lokalizace ještě více akcentuje nekonstantní směřování vaku výdutě (dolů, dopředu, nahoru, dozadu a komplexní projekce; schematické znázornění viz obrázek č. 2.7) [567]. Dále je důležité si uvědomit, že ACoA komplex je oblast s obzvláště vysokou náchylností k přerůstání výdutí po EV ošetření [477, 571-576], která je z anatomického hlediska dále akcentována hlavně asymetrií A1 segmentu [577]. A v neposlední řadě je důležitým faktem vysoká tendence AN na ACoA manifestovat se rupturou i při velmi malé velikosti vaku iAN [567, 578, 579].

Obrázek č. 2.7: Schematické znázornění základních typů směřování vaku AN na ACoA (levá část obrázku) a situace v případě přítomnosti více komplexní léze (pravá část obrázku). Převzáno od: Gregory G. Heuer, M. T. L., H. Richard Winn, Peter D. LeRoux. 2016. *Surgical Management of Anterior Communicating Artery and Proximal Anterior Cerebral Artery Aneurysms*: Elsevier.



Současná léčebná strategie v ošetření iAN a data ovlivňující její vývoj

Randomizované studie – ISAT

Obecně

Výsledky sledování studie ISAT pro celou skupinu ošetřených výdutí jsou neurochirurgům a intervenčním neuroradiologům notoricky známé ve všech intervalech hodnocení a byly již zmíněny v obecné části [163, 466, 494, 499]. Pro připomenutí - po prvním roce sledování studie ukázala signifikantně lepší stav nemocných ošetřených endovaskulárně, ale v dalším hodnocení klinického výsledku léčby po 5 a 10 letech se počáteční signifikantní rozdíl stran samostatnosti (mRS 0-2) u přeživších v obou léčebných skupinách postupně smýval [466, 499].

AN na ACM

Výdutě v oblasti ACM byly ve studii podreprezentovány, lokalizace představovala pouze 14.1 % [163] ze všech randomizovaných iAN. Jako možný důvod se nabízí jedna z podmínek randomizace - vhodnost k ošetření oběma metodami. Podskupinová analýza pro ACM nevykazovala po prvním roce sledování signifikantní rozdíl mezi oběma skupinami a celková vyčíslená MM činila 28 % v obou skupinách, 46/162 nemocných po EV intervenci a 39/139 nemocných po NCH ošetření [163, 494].

AN na ACoA

V roce 2005 byly rovněž publikovány výsledky podskupinové analýzy studie ISAT pro AN na ACoA, jednalo se o součást zhodnocení stavu po 1. roce sledování [163, 494]. Celkový podíl ošetřených iAN této lokalizace činil v celé sestavě 45.4% (973/2 143) a podíl nemocných, kteří byli po 1 roce od ataky SAK mrtví anebo závislí na okolí při běžné denní aktivitě (mRS 3-6) dosáhl 27% (147/543) v NCH a 25% (131/533) v EV větvi [163].

Randomizované studie – BRAT

Obecně

Výsledky šestiletého sledování studie BRAT pro celou sérii randomizovaných nemocných ukázaly následující. Ve zmíněném (šestiletém) období od krvácivé ataky nebyl u nemocných s iAN na přední mozkové cirkulaci zaznamenán rozdíl v klinickém výsledku léčby mezi nemocnými po chirurgickém ošetření a těmi po endovaskulární intervenci [580]. Později publikované výsledky sledování ve stejné studii, ale pro podskupinu $n=362$ sakulárních iAN ukázaly, že rozdíl v podílu nemocných ve špatném klinickém stavu (mRS > 2) nebyl zaznamenán (ve vztahu k přidělené metodě ošetření) v žádném časovém intervalu od ošetření ($n=12$ měsíců, $n=3$ a $n=6$ let) [501].

AN na MCA

Podskupinová analýza pro iAN na ACM nebyla provedena.

AN na ACoA

Analýza pro iAN na ACoA byla publikovaná samostatně v roce 2015 [581] a potvrdila rovnocennost obou metod při ošetřování prasklých výdutí této lokalizace. Klinický stav nemocných se dle analýzy

autorů nelišil ani při hodnocení výsledků dle původně přidělené léčby ani podle výsledků skutečně provedené intervence.

Randomizované studie – CURES

Prospektivní randomizovaná studie CURES [485] byla navržena ke srovnání výsledků NCH a EV ošetření u takových iAN, které nejsou prasklé a jsou vhodné k ošetření oběma metodami. Po jednom roce sledování nebyl mezi skupinami zaznamenán rozdíl v morbiditě ve vztahu k druhu provedené intervence (4.2% NCH versus 3.6% EV intervence). Počet randomizovaných iAN na ACM dosáhl $n=18$ v NCH a $n=15$ v EV skupině a počet iAN na ACoA činil $n=19$ v NCH a $n=13$ v EV skupině. Podskupinová analýza výsledků nebyla provedena pro žádnou lokalizaci.

Preferovaná léčebná strategie v Evropě – internetový průzkum

Skupina autorů z pracoviště, na kterém probíhal sběr dat pro tuto studii, recentně publikovala výsledky internetového průzkumu. Ten byl cílen na zhodnocení léčebné strategie ošetření intrakraniálních AN v Evropě po publikaci výsledků jednoletého sledování studie ISAT [550]. Hlavním zjištěním bylo, že chirurgická intervence byla k ošetření prasklých i neprasklých výdutí přední mozkové cirkulace používána signifikantně častěji v zemích východní Evropy oproti zbytku kontinentu. Výdutě v zadním povodí byly dominantně řešeny endovaskulárně, bez ohledu na klinickou prezentaci anebo geografickou lokalizaci. Reference stran způsobu ošetření AN na ACM se jevily potěšujícími pro zastánce chirurgického ošetření. Výsledky sice nebyly signifikantně významné, ale zdálo se, že endovaskulární intervence v řešení neprasklých výdutí je preferována pouze v zemích severní Evropy a zbytek kontinentu preferuje chirurgické ošetření. V případě prasklých výdutí byly výsledky podobné, ale zde již se statistickou významností. Hlavním zjištěním stran ošetření AN na ACoA bylo, že v zemích Západní, Severní a Jižní Evropy převládalo preferování EV intervence a naopak v zemích Východní Evropy byla převažující metodou ošetření chirurgická intervence. Tento trend byl zaznamenán v ošetření jak prasklých, tak i neprasklých výdutí na ACoA [550]. Výsledky průzkumu jsou znázorněny na obrázku č. 2.8.

Data podporující strategii „klip první“ u iAN na ACM

Jak dokumentuje několik recentně publikovaných konsektivních sestav, dosáhly výsledky chirurgického ošetření výdutí na ACM velmi uspokojivé úrovně. Kalifornská skupina Rodriguez-Hernandez a kol. [527] referují ve svém sdělení výsledky $n=631$ chirurgicky ošetřených AN na ACM u $n=543$ nemocných, z toho $n=282$ nemocných bylo léčeno v akutní fázi po atace SAK a $n=261$ výkonů bylo provedeno elektivně. Stav 92% ošetřených zůstal po zákroku nezměněn anebo se zlepšil a kompletní okluze vaku výdutě bylo dosaženo v 98% případů. Tato série zahrnovala ošetření mnoha velkých výdutí, techniku trombektomie anebo našití bypassu bylo potřeba provést v 11.4% ošetření. Celkem 21% nemocných bylo po iniciálním zhodnocení odesláno z centra intervenční radiologie, protože anatomie výdutě byla vyhodnocena jako nevhodná k endovaskulárnímu ošetření a žádný z referovaných nemocných nezůstal chirurgicky neošetřen. Za faktory spojené s horším klinickým výsledkem léčby byly určeny: prasklé iAN, špatný iniciální klinický stav nemocných, gigantické iAN a nutnost provedení dekompresivní hemikraniotomie ($p < 0.05$ u všech zmíněných). Podobně Morgan a kol. [582] demonstrovali 5% riziko kombinované morbiditě a mortality ošetření $n=263$ nemocných s $n=339$ neprasklými iAN na ACM. Uvedená data by měla být považována za „základní laťku“ v požadovaných výsledcích pro ošetření AN na ACM. Hodnocení léčby výdutí na ACM v rámci „high volume“ endovaskulárního centra publikoval Ablá a kol [526]. Jeho série obsahovala informace o léčbě $n=33$ z celkového počtu $n=149$ výdutí, které byly zhodnoceny jako vhodné pro ošetření oběma

metodami a byly posléze řešeny endovaskulárně. Série obsahovala $n=14$ prasklých iAN. Celkový podíl periprocedurálních komplikací v jeho sérii dosáhl 21% a reziduální plnění na kontrolním angiografickém vyšetření po zákroku bylo přítomno u celkem $n=15$ výdutí. Blackburn a kol. [583] publikovali metaanalýzu, ve které autoři hodnotili celkem $n=1\ 891$ neprasklých AN na ACM ($n=1\ 052$ ošetřeno chirurgicky a $n=839$ endovaskulárně). Zjistili, že procento kompletní okluze vaku výdutě bylo signifikantně vyšší po chirurgickém ošetření: 95.5% ve srovnání s endovaskulární intervencí: 67.8% ($p < 0.05$). Autoři dále spočetli vyšší riziko tromboembolických příhod (1.8% NCH versus 10.7% EV, $p < 0.05$) a rekanalizace po EV intervenci (0% NCH versus 14% EV, $p < 0.05$) a podíl dobrého výsledku léčby (mRS 0-2), který byl častěji zaznamenán po NCH intervenci (98.9% NS versus 95.5% EV, tento rozdíl ale nebyl signifikantní). Recentně publikovaná série autorů Chung a kol. [584] přináší data z „high volume“ centra v Jižní Korey. Během období $n=11$ let zde bylo chirurgicky ošetřeno $n=416$ neprasklých iAN na ACM. Referované riziko perioperačních komplikací dosáhlo 3.6% ($n=15$ nemocných) a 2.4% těchto komplikací bylo asymptomatických. Celkem $n=22$ nemocných bylo vyloučeno z další analýzy pro dobu sledování kratší než $n=1$ rok a nemocní po SAK byly rovněž vyloučeni. Multivariátní logistická regrese ukázala, že faktory zvyšující riziko komplikací byly: krátký M1 úsek ACM, projekce vaku AN dozadu anebo dolů a stupeň horizontálního úhlu M1 segmentu. Další závěry v rámci této studie byly limitovány rozsahem.

Obrázek č. 2.8: Výsledek internetového průzkumu strategie ošetření intrakraniálních AN v Evropě pro lokalizaci výdutí na a. cerebri media a a. cerebri anterior + a. communicans anterior. Převzáno od: Bradac, O., Hide, S., Mendelow, D. A., & Benes, V. 2012. Aneurysm treatment in Europe 2010: an internet survey. *Acta Neurochir (Wien)*, 154(6): 971-978.

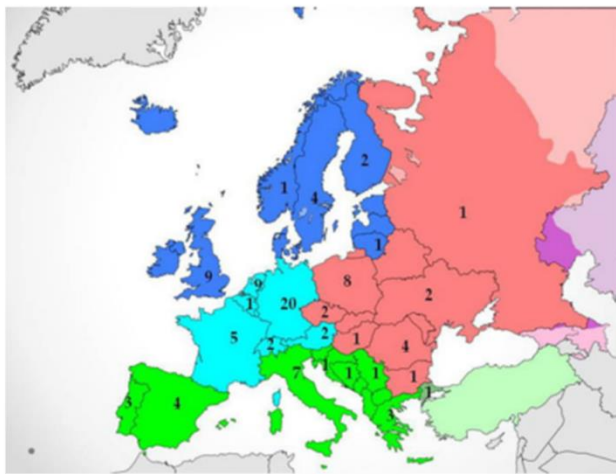


Table 2 Complete results for ruptured aneurysms

Location	Country Group	Clip				Coil			
		Median	Lower quartile	Upper quartile	P value	Median	Lower quartile	Upper quartile	P value
MCA	Western	80	70	90	0.0879	20	10	30	0.048
	Northern	60	30	90		40	10	60	
	Southern	80	40	100		10	0	50	
	Eastern	100	80	100		0	0	20	
ACA + AComA	Western	30	20	50	0.0008	70	50	80	0.0003
	Northern	20	20	30		70	60	80	
	Southern	30	10	75		60	10	80	
	Eastern	90	50	100		10	0	40	

Table 4 Complete results for unruptured aneurysms

Location	Country Group	Clip				Coil			
		Median	Lower quartile	Upper quartile	P value	Median	Lower quartile	Upper quartile	P value
MCA	Western	80	60	90	0.2843	10	0	20	0.2196
	Northern	40	20	100		55	0	60	
	Southern	70	30	90		13	0	40	
	Eastern	80	40	100		0	0	20	
ACA + AComA	Western	30	20	50	0.0083	55	40	80	0.0008
	Northern	20	20	50		60	20	70	
	Southern	30	10	50		47	20	80	
	Eastern	65	50	100		5	0	30	

Jak patrně, vědecká literatura konstantně dokládá, že chirurgické ošetření neprasklých iAN na ACM je bezpečným a efektivním řešením, navíc řešením s jedním z nejnižších profilů morbidit v rámci celé vaskulární neurochirurgie. Dostupná data jasně dokazují, že AN na ACM je „chirurgická léze“ a léčebné protokoly s navržením zaklipování výdutě jako možnosti první volby jsou zcela na místě. Nicméně endovaskulární technologie se rovněž průběžně zdokonalují a novější druhy implantátů v budoucnu jistě zlepší celkové publikované výsledky oproti současným. Flow-divertery a bifurkační stenty se zdají být slibným artiklem a jejich použití může napomoci dosažení „základní laťky“ jakou má chirurgie (viz výše). Do doby, než bude jasně prokázáno dosažení lepších anebo alespoň srovnatelných výsledků v ošetření AN na ACM EV metodikou, je ale nutno považovat zmíněné

techniky pouze za méně invazivní alternativu ošetření pro AN na ACM, nikoli za léčbu první volby [585].

Dostupnost specifické evidence k výběru vhodnější metody ošetření AN na ACoA

Snaha najít nezpochybnitelný důkaz o lepší kvalitě ošetření AN na ACoA pomocí jedné metody ve srovnání s alternativou může být přirovnána k “chycení se do vlastní pastí”. Většina publikací o výsledcích léčby v této lokalitě pochází od intervenčních neuroradiologů, kteří mají tendenci odchylovat se od neobjektivnější možné metodiky hodnocení. Tím myslím popisy posledních technologických vylepšení a konkrétních léčebných strategií a publikování výsledků ošetření výdutě u vybrané, nekonektivní skupiny nemocných [540, 586-592]. Během sestavování literárního přehledu jsem vsledku nebyla schopna nalézt ani jednu prospektivní studii, která by hodnotila konsekutivní skupinu nemocných s AN na ACoA, nemluvě o srovnání výsledků chirurgického a endovaskulárního ošetření AN této oblasti. Nejvíce směrodatnou informaci k výběru metody ošetření podle vědecké literatury tak pro tuto oblast zůstávají dříve zmíněné podskupinové analýzy randomizovaných studií ISAT a BRAT [163, 494, 581].

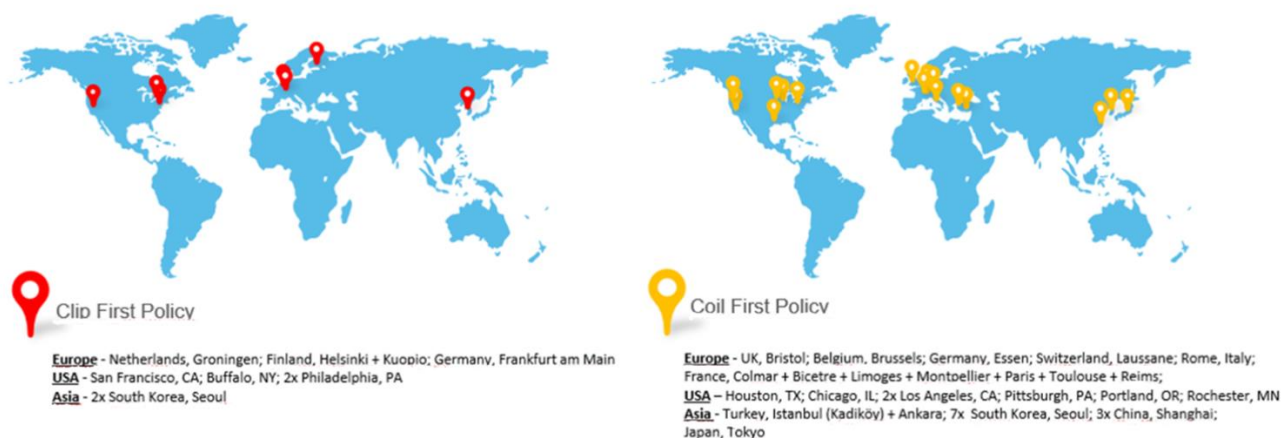
Strategie ošetření AN na ACM - literární data

Během vypracovávání přehledu literatury bylo nalezeno celkem $n=68$ studií z $n=41$ různých center (z toho $n=20$ studií z $n=16$ různých center v rámci Evropy), kde autoři specifikovali preferovanou metodu ošetření výdutě na ACM (obrázek č. 2.9). Mezi studii z Evropy bylo použítí strategie „klip první“ referováno u $n=3$ z nich [512, 520, 524], zatímco většina autorů uváděla strategii „koil první“ [507, 522, 523, 529, 531-535, 537, 554, 560, 563, 593-596]. Na druhou stranu ale všichni autoři referující model „klip první“ byli vaskulární neurochirurgové [512, 520, 524] a mezi $n=17$ studii s referencí modelu „koil první“ byli mezi autory pouze $n=3$ vaskulární neurochirurgové [507, 522, 523] a zbylých $n=13$ sérií bylo prezentováno neuroradiology [529, 531-535, 537, 560, 563, 593, 595, 596]. Uvedená data mohou naznačovat, že strategie ošetření AN na ACM v Evropě je závislá na rozhodnutí a přizpůsobována sebejistotě jednotlivých intervenčních radiologů.

Strategie ošetření iAN na pracovišti sběru dat

AN na ACM

Na pracovišti, ze kterého pocházejí vlastní analyzovaná data, je pro iAN na ACM dodržována strategie preference chirurgického ošetření („klip první“) a EV intervence je rezervována jako léčba 2. linie pro definované skupiny nemocných. Endovaskulární ošetření bylo obecně voleno jako „náhradní možnost“ u starších nemocných s komorbiditami, u nemocných v klinickém stavu, jenž nedovoloval celkovou anestezii ani žádnou chirurgickou léčbu, a u těch, kteří si obzvlášť přáli vyhnout se otevřené kraniotomii. Z anatomického pohledu bylo endovaskulární ošetření zvažováno v případě dobře definovaného krčku výdutě, u kterého šlo předpokládat možnost ošetření bez použití stentu. Je slušností přiznat, že výběr nemocných k ošetření ve vlastní analyzované sérii může působit jako stranící chirurgickému ošetření a mohlo by se zdát, že endovaskulární intervence byla indikována u nemocných v celkově horším iniciálním stavu a proto by u nich mohl být automaticky očekáván horší výsledek léčby. Tato skutečnost sebou samozřejmě přináší riziko selekčního bias v předkládané sérii. Na druhou stranu ale statistická analýza tento předpoklad nepotvrdila a ukázala, že klinický stav nemocných před ošetřením byl podobný v obou léčených skupinách (v případě prasklých i neprasklých výdutí).



AN na ACoA

Na pracovišti, ze kterého pocházejí vlastní analyzovaná data, je většina prasklých i neprasklých výdutí na ACoA ošetřována endovaskulárně. Indikace k chirurgické intervenci zahrnují: a) výduť s poměrem šířky vaku vůči šířce krčku méně než 2, b) výduť o velikosti méně než 3mm v nejširším průměru, c) výduť s vakem směřujícím dopředu a dolů, d) předpokládaný obtížný přístup k vaku výdutě EV cestou, e) celkový stav nemocného nedovolující podávání duální antiagregační léčby u výdutí s předpokládanou potřebou implantace stentu, f) nemocných po SAK v dobrém klinickém stavu (stupně 1-3 dle Hunta a Hesse), g) věk nemocného pod 50 let, h) přítomnost objemného hematomu u nemocného po atace SAK, i) předchozí selhání endovaskulární intervence, j) menší množství krve v subarachnoidálním prostoru po atace SAK anebo k) přání nemocného vyhnout se možné potřebě dalšího ošetření v terénu se známou celkově vyšší tendencí k recidivě plnění u výdutí ošetřených endovaskulárně. Uvedená indikační kritéria pro chirurgické ošetření AN na ACoA jsou velmi podobná těm, které ve svých pracích uvedli Sekhar a kol. [597] a Finitist a kol. [598]. Na druhé straně ale existují skupiny autorů, kteří u AN na ACoA nadále preferují chirurgické ošetření a endovaskulární intervenci rezervují jako léčbu 2. linie [542, 599-601]. Někteří dokonce striktně lpí na ošetřování pouze jednou modalitou [592, 602].

Metaanalýza dostupných dat z výsledků ošetření iAN na ACoA

Nutno přiznat, že souhrnná analýza výsledků studií referujících stav nemocných po ošetření iAN na ACoA byla provedena s vědomím rizika zatížení selekčním bias. Především kvůli jejich nízké dostupnosti a zejména tendenci jednotlivých autorů výsledky referovat selektivně [603-608]. Klinický výsledek léčby u nemocných po atace SAK se zdál být podobný v obou skupinách, tj. 24.6% (95% CI = 14.7-36.1 %) pro chirurgické ošetření a 23.7% (95% CI = 18.7-29.0 %) pro EV intervenci při hodnotě $p= 0.872$ a byl srovnatelný s výsledkem analýzy vlastní sestavy (14/54 = 26% MM pro chirurgické ošetření; 75/250 = 30% MM pro EV intervenci). Dle výsledku metaanalýzy studií u neprasklých výdutí se zdála být více bezpečnou metodou endovaskulární intervence, MM 4.5% (95% CI = 0.9-10.2 %) pro

chirurgické ošetření a MM 0.8% (95% CI = 0.1-2.1 %) pro EV intervence, při hodnotě $p = 0.095$. Graficky jsou výsledky metaanalýzy znázorněny na obrázku č. 2.5 a 2.6 v sekci „**Výsledky**“. Analýzou vlastní sestavy, byla kombinovaná permanentní MM chirurgického ošetření vyčíslená na 0% a MM endovaskulární intervence na 1.5%. Je však nutno předpokládat že tyto nízké hodnoty v obou skupinách mohou být ovlivněny malým počtem vzorků v obou skupinách a velmi pečlivé selekci nemocných.

Celkový grafický výsledek léčby dle studií zařazených do přehledu literatury vyzníval ve vícero hodnocených aspektech příznivěji pro chirurgické ošetření výdutě. Uvedené pozorování se shoduje se závěry několika obecných referencí, které poukazují na technickou „nadřazenost“ chirurgie nad endovaskulární intervencí v léčbě intrakraniálních AN [327, 609-619].

Výsledek léčby iAN na ACM u strategie „klip první“ versus „koil první“ – přehled literatury

Během posledních let byl zaznamenán přesvědčivý pokrok v obou metodách (motivací byla ovšem také touha dokázat nadřazenost jedné modality nad její alternativou). Pozoruhodně uspokojivých výsledků tak skutečně může být dosaženo oběma metodami za předpokladu správné volby selekčních kritérií. Přímé srovnání výsledku léčby oběma metodami bylo dostupné v $n=6$ studiích, z nich v $n=2$ studiích autoři uváděli preferenci chirurgické [519, 520] a v $n=4$ studiích endovaskulární intervence [507, 521-523] k ošetření iAN na ACM (viz tabulka č. 2.10 v sekci „**Výsledky**“). Informace aplikovatelné pro rutinní klinickou praxi pak mohou být extrahovány z obou studií referujících strategii „klip první“ [519, 520]. Po zhodnocení výsledků léčby zde nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl klinického výsledku ošetření neprasklých iAN mezi chirurgickou a endovaskulární intervencí. Podobně tomu bylo i po zhodnocení $n=2$ studií referujících strategii „koil první“ [507, 523]. Ve zbylých dvou studiích s „koil první“ strategií [521, 620], byly ale referovány významně lepší výsledky po chirurgickém ošetření.

Nepřímé srovnání dalších $n=15$ studií [512, 524-527] [528-537] naznačilo větší technickou úspěšnost chirurgického ošetření. S přihlédnutím ke grafickým výsledkům byl podíl případů opuštění od intervence vyšší v případě, že možnost první volby měli radiologové (tzn. iAN bylo vyhlášeno za nevhodné k ošetření vybírající skupinou EV anebo NCH po primární alokaci k ošetření dle jejich vlastního zhodnocení). Úspěšnost vlastního zákroku a délka efektu ošetření byly rovněž vyšší v NCH skupině (celkový podíl iAN kompletně vyřazených z cirkulace činil 97% po NCH ošetření versus 55% po EV intervenci, celková referovaná proporce opakovaného ošetření cílového iAN z důvodu recidivy plnění byla nulová po NCH ošetření versus 8.7% po EV intervenci).

Klinické výsledky vlastní hodnocené konsekutivní a neselektované sestavy nemocných po ošetření iAN na ACM se jeví poměrně důstojné. Celková MM v léčbě neprasklých výdutí dosáhla 4.4% (2.8% NCH versus 10.3% EV intervence) a celkový podíl nemocných po atace SAK v nepříznivém klinickém stavu (GOS 3-1) po $n=12$ měsících činil 40% (36% NCH versus 48% EV intervence). Statisticky významný rozdíl ve zhodnocení klinického výsledku léčby mezi skupinami ve vlastní sérii nebyl zaznamenán.

Nutnost opakovaného ošetření z důvodu recidivy plnění vaku AN

Negativně vnímané parametry grafického výsledku léčby, zejména iniciální nekompletní okluze vaku výdutě a recidiva plnění s nutností další intervence, jsou často popisovány s vyšší frekvencí výskytu po endovaskulární intervenci. Zhodnocení angiografických vyšetření krátce po ošetření AN u nemocných zařazených ve studii ISAT ukázalo, že kompletní vyřazení vaku z cirkulace bylo zaznamenáno v 86% po chirurgické a v 66% po endovaskulární intervenci [494]. Další sledování nemocných zařazených do studie pak ukázalo, že v EV skupině bylo častěji nutno provést opakované ošetření sledovaného AN ve srovnání s iAN po chirurgické intervenci [578]. Opakovaně ošetřených bylo $n=191$ z $n=1\ 096$ (17.4%) výdutí primárně řešených endovaskulárně a $n=39$ z $n=1\ 012$ (3.8%) výdutí ošetřených primárně

chirurgicky. Detailnější pátrání pak odhalilo, že lokalizace AN na ACoA byla dle univariální analýzy signifikantně asociována s rizikem recidivy plnění ($p < 0.05$).

Rozdílná délka efektu ošetření oběma metodami byla také hlavním argumentem autorů studie BRAT. Výsledky 6-letého sledování pro celou sérii randomizovaných nemocných ukázaly, že v této době od ošetření bylo kompletně vyřazeno z cirkulace 96% (111/116) klipovaných a 48% (23/48) endovaskulárně ošetřených AN ($p < 0.0001$) [580]. Uváděný podíl opakované intervence dosáhl 4.6% (13/280) po chirurgickém a 16.4% (21/128) po endovaskulárním ošetření výdutě ($p < 0.0001$). V separátně publikované podskupinové analýze pro AN na ACoA autoři uvádějí procento opakovaného ošetření 3.2% v obou skupinách [581]. V rámci studie BRAT byly zvláště publikovány i výsledky 6-letého sledování pro podskupinu sakulárních AN, které výše zmíněná data potvrzují [501]. Autoři ve svém sdělení uvádějí, že další ošetření s odstupem bylo nutno provést u 0.4% (1/241) klipovaných iAN a u 18% (21/115) iAN ošetřených endovaskulárně ($p < 0.001$). Po $n=6$ letech sledování bylo kompletně vyřazeno z cirkulace 95% (95/100) chirurgicky a 40% (16/40) endovaskulárně ošetřených sakulárních iAN ($p < 0.001$) [501].

Jiné reference rovněž potvrzují vysokou náchylnost AN na ACoA k přerůstání po EV ošetření. Renowden a kol. [574] referovali analýzu série $n=100$ AN u $n=99$ nemocných, kteří byli primárně endovaskulárně léčeni v období leden 1996 až prosinec 2005 a z důvodu recidivy plnění vaku výdutě u nich bylo nutné provést opakovanou intervenci. Nejčastější lokalizací zde byla právě ACoA, s proporčním podílem 27% (27/100). Ries a kol. [575] ve svém sdělení výsledků dalšího sledování $n=342$ EV ošetřených výdutí u $n=323$ nemocných s průměrnou dobou sledování $n=28.6$ měsíců také referují, že nejčastější lokalizací vyžadující opakovanou intervenci byla ACoA, s podílem 24% (81/342).

Ve vlastní analyzované sérii činil celkový podíl opakovaně ošetřených AN na ACoA 8.1% (32/395); 9.2% (29/316) po endovaskulární intervenci a 3.8% (3/79) po chirurgickém ošetření.

Odůvodnění aktivního ošetřování malých výdutí na ACoA

Několik literárních prací potvrzuje domněnku, že výdutě na ACoA mají tendenci prasknout a klinicky se manifestovat jako SAK i při relativně malé velikosti. Recentně byly publikovány výsledky analýzy informací obsažených v „Kuopio Cerebral Aneurysm Database“ za období od roku 1977 do roku 2007 [567]. Jednalo se o konsektivní sérii $n=3\ 005$ nemocných s $n=4\ 253$ intrakraniálními výdutěmi, kteří byli v daném časovém období léčeni ve dvou hlavních Finských vaskulárních centrech (Kuopio a Helsinky). V sestavě bylo referováno $n=921$ AN na ACoA u $n=898$ nemocných, ze kterých $n=715$ (80%) se manifestovalo rupturou výdutě. Průměrná velikost prasklých výdutí činila 7 mm.

Určitou rizikovost lokalizace AN na ACoA potvrdila metaanalýza $n=21$ studií z období od roku 1966 do května 2005, zabývajících se „přirozeným průběhem“ a rizikem ruptury neprasklých výdutí, kterou publikoval Mira a kol. [579]. Autoři studie konstatovali, že pravděpodobnost ruptury při stejné velikosti výdutě je ve srovnání s jinou lokalizací dvojnásobně vyšší u výdutí v oblasti ACoA (95% confidence interval, 1.29 - 3.12).

Ve vlastní analyzované sérii činil celkový podíl ošetřených prasklých iAN na ACoA 77% (304/394) a u 67% (205/304) nemocných téže série po atace SAK bylo zjištěno iAN velikosti menší než 6 mm v průměru. Podíl prasklých výdutí s průměrem ≤ 3 mm dosáhl 76% (19/25) v mikrochirurgické a 62% (41/66) v endovaskulární skupině.

Léčba nemocných po SAK v iniciálně špatném klinickém stavu (HHG 4-5) s/bez ICH

Část analýzy výše zmíněné “Kuopio Cerebral Aneurysm Database” se zabývala také výdutěmi na ACM [564, 565, 621]. Ruptura iAN v této lokalizaci byla spojena s formací intracerebrálního hematomu (ICH) ve 43% (347/802).

Na základě bližší analýzy procesu formace ICH po ruptuře iAN na ACM bylo zjištěno, že typickou oblastí počátku formace hematomu je capsula externa (kortikokortikální asociční vlákna bílé hmoty mezi *claustrum* a *putamen*). Prasklá výduť však může krváčet přímo do mozkového parenchymu a vytvořit hematom v temporálním laloku, to se stává v případě, kdy je vak iAN zanořen do insulárního kortexu. Nebo může také nejdříve dojít k vylití krve do subarachnoidálního prostoru a ta se pak při velkém objemu “vtlačí” do mozkového parenchymu. Méně často může dojít k formaci hematomu v oblasti Sylviovy rýhy s a/nebo bez následného provalení krve do frontálního a temporálního mozkového laloku [622]. Nemocní po ruptuře výdutě s hematodem ve frontálním anebo temporálním laloku mají obecně tendenci dosáhnout lepšího zotavení po evakuaci hematomu [623]. Přítomnost hematomu uvnitř Sylviovy rýhy a capsula externa, zejména je-li spojena s nálezem masivního difuzního krvácení v subarachnoidálních cisternách, představuje nezávislý prognostický faktor špatného klinického výsledku léčby [623, 624]. Dalšími negativními prognostickými faktory uváděnými v literatuře, jsou objem hematomu a špatný iniciální klinický stav nemocného po atace SAK [623-625].

Bohnstedt a kol. [625] ve své studii srovnával mortalitu během hospitalizace u nemocných s ICH po ruptuře iAN v iniciálně špatném klinickém stavu (HHG 4-5) proti zbytku skupiny nemocných po SAK s hematodem iniciálně v lepším stavu (HHG 1-3). Mortalita u nemocných ve špatném stavu (HHG 4-5) dosahovala 52% (40/78) ve srovnání se skupinou (HHG 1-3) kde úmrtnost nepřesáhla 22% (9/42). Güresir [626] ve své studii udává nález ICH o objemu ICH > 50 ml v 71,1% případech formace hematomu po ruptuře výdutě na ACM. Autor dále spočetl, že podíl nemocných v iniciálně špatném klinickém stavu (HHG 4-5) po ruptuře ACM dosáhl 92% v případě CT nálezu ICH o objemu >50 ml a nepřesáhl 55,3% u nemocných s ICH o objemu ≤50 ml. Názor na velikost objemu intracerebrálního hematomu pro prokázané spojení s nepříznivým výsledkem léčby není mezi autory jednotný. Shimoda a kol. [623] určili jako kritickou mez objem 25 ml, Yoshimoto a kol. [624] ji definovali jako průměr 30 mm v největším rozměru hematomu.

I přes výše zmíněná fakta (o negativním vlivu na konečný klinický stav) je mnohými autory aktivní přístup k nemocným ve špatném iniciálním stavu (HHG 4-5) a nálezem ICH na vstupním CT vyšetření mozku doporučován [623, 627-634]. Krom toho se dle současně dostupných informací zdá být jednoznačně nutné provést evakuaci hematomu co nejdříve, aby mohlo být dosaženo nejlepšího možného konečného výsledku léčby [623, 627-634].

V analyzované sérii dosahoval v chirurgické skupině podíl nemocných s nálezem ICH 39% (52/135) a podíl nemocných s nálezem hematomu uvnitř Sylviovy rýhy 10% (13/135). Průměrný objem ICH v chirurgické skupině činil 38.2 ml (SD ± 18.3ml) a podíl hematomů s objemem větším než 25 ml dosáhl 71% (37/52). Průměrný objem hematomů uvnitř Sylviovy rýhy činil 7 ml. Podíl nemocných v iniciálně špatném klinickém stavu (HHG 4-5) v chirurgické skupině zde dosahoval 40% (54/135) a dobrý výsledek léčby byl dosažen u celkem 64% (86/135) nemocných. Rovněž ve vlastní analyzované sérii a za pomoci modelu multivariantní analýzy byly jako hlavní prognostické faktory nepříznivého výsledku léčby u nemocných po atace SAK zjištěny přítomnost ICH a iniciálně špatný klinický stav. Celkové výsledky vlastní analýzy jsou velmi podobné výsledkům, které publikoval Rinne a kol. [512]. V Rinneho sérii, jako v jediné z celého literárního přehledu, byla referována jednak volba „klip první” strategie, jednak zde byla zaznamenána srovnatelná distribuce demografických charakteristik analyzovaných nemocných po atace SAK (ICH přítomen ve 42% a podíl nemocných v iniciálně špatném klinickém stavu 40%). Dobrého výsledku léčby chirurgickým ošetřením bylo v této sestavě dosaženo u celkem 64% ošetřených nemocných po atace SAK.

Závěry

Obecně

- hlediska můžeme považovat krátkodobou efektivitu EV ošetření ve srovnání s NCH intervencí za dobře prokázanou, grafické parametry ošetření zůstávají méně uspokojivé
- vzhledem k nerovnováze mezi bezpečností a délkou trvání efektu EV ošetření je trendem dnešní doby snaha o co nejlepší definování těch podskupin nemocných, kteří jsou nejvhodnějšími kandidáty pro ošetření jednou nebo druhou vybranou metodou
- faktory na straně nemocného a také faktory na straně výdutě, které mají prokazatelně vliv na horší výsledek léčby v obou skupinách, jsou: vyšší věk, horší iniciační klinický stav, přítomnost objemného intracerebrálního hematomu a větší velikost iAN
- vhodnou proměnnou k další stratifikaci při indikování či při volbě jednotlivých metod ošetření iAN se zdá být lokalizace výdutě
- endovaskulární ošetření je široce akceptováno jako majoritní typ léčby aneurysmat v zadním mozkovém povodí
- mnozí autoři se shodují v tom, že iAN na *arteria cerebri media* jsou pro EV ošetření stále technicky nepříznivou lokalitou a chybí i jasná evidence, která by zde ukazovala na lepší výsledky EV léčby ve srovnání s chirurgií v jakémkoliv hodnoceném parametru. Přesto se ale ukazuje, že většina center v Evropě a USA preferuje EV ošetření i v této lokalizaci.
- oblast přední cirkulace (*a. communicans anterior*) zasluhuje pozornost jako oblast s nejvyšším rizikem přerůstu iAN po EV ošetření. Jde také o jednu z nejčastějších lokalizací formace iAN, která je známá svou vysokou náchylností k ruptuře i při malé velikosti vaku

Závěry vlastní studie pro iAN na ACM

- v předoperační charakteristice nemocných ani jejich výdutí nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl mezi jednotlivými přidělenými modalitami ošetření
- intracerebrální hematom byl celkem přítomen u 33% (61/187) nemocných s prasklou výdutí a jeho průměrný objem v NCH skupině činil 38.2 ml (SD ± 18.3 ml) a 8.5 ml (SD ± 5.1 ml) dosáhl průměrný objem ICH v EV skupině bez indikace k evakuaci
- trvalá morbidita chirurgické intervence v analyzované sérii u nemocných s neprasklou výdutí činila 2.7% (4/146) a během pozorování nebyla v této skupině zaznamenána žádná smrt následkem intervence, kombinovaná morbidita a mortalita endovaskulárního ošetření neprasklé výdutě byla 10.8% (4/37); rozdíl mezi modalitami nedosáhl statistické významnosti
- nemocných po atace SAK, schopných návratu do běžného života ve stavu, který se kvalitativně shodoval s obdobím před krvácivou atakou anebo s pouze lehkým novým neurologickým deficitem (GOS 5-4), bylo 64% (86/135) v NCH a 52% (27/52) v EV skupině; rozdíl nedosáhl statistické významnosti

- jako hlavní prognostický faktor nepříznivého výsledku léčby u nemocných po atace SAK byl (za pomoci modelu multivariátní analýzy) identifikován špatný iniciační klinický stav (stupeň 4-5 dle Hunta a Hesse); dalšími zjištěnými nepříznivými faktory byly: CT nález stupně 3-4 dle Fishera (úzká korelace s přítomností ICH), výskyt technické komplikace během výkonu a věk nemocného nad 65 let
- většina nalezených studií uváděla preferenci strategie „koil první“ během indikačního algoritmu
- ve všech studiích preferujících „klip první“ a ve dvou studiích preferujících „koil první“ strategii nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl výsledku ošetření neprasklých iAN mezi NCH a EV intervencí; ve zbylých dvou studiích preferujících „koil první“ strategii byly referovány významně lepší výsledky po chirurgickém ošetření
- nepřímé srovnání literatury při hodnocení podílu případů odeslaných k ošetření alternativní metodou potvrdilo vyšší technickou úspěšnost chirurgického ošetření, menší podíl iniciační kompletní okluze a recidivy plnění vyžadující další ošetření
- klinické výsledky léčby nepřímého srovnávání literatury nedosáhly v obou skupinách statistické významnosti

Doporučení indikačního postupu pro iAN na ACM

AN na ACM představují unikátní skupinu intrakraniálních cévních patologií, nicméně v případě správné indikace u specifických situací může být dosaženo excelentních výsledků léčby pomocí obou současně dostupných metod ošetření. Rozhodnutí o léčebné strategii by mělo být provedeno multidisciplinárním týmem, ve složení alespoň jednoho kvalifikovaného specialisty z obou týmů, s přihlédnutím k vyšší iniciační technické úspěšnosti i delšímu trvání efektu chirurgického ošetření. Dostupné informace v odborné literatuře naznačují, že strategie „klip první“ by v této lokalizaci neměla být opouštěna. Ošetření by mělo být indikováno i u nemocných po těžké atace SAK (HHG 4-5) a nálezem objemného hematomu na vstupním CT mozku.

Závěry vlastní studie pro iAN na ACoA

- nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl mezi jednotlivými přidělenými modalitami ošetření v předoperační charakteristice nemocných ani v charakteristice jejich výdutí
- celkový podíl prasklých výdutí o velikosti 0-6 mm činil 67% (205/304) a celkový podíl prasklých výdutí o velikosti ≤ 3 mm činil 6% (18/304)
- trvalá morbidita ani mortalita chirurgické intervence nebyly v analyzované sérii u nemocných s neprasklou výdutí na ACoA zaznamenány, riziko trvalé morbidity po endovaskulární intervenci v analyzované sérii bylo vyčísleno na 1.5% (1/66); rozdíl nedosahoval statistické významnosti
- nemocných po atace SAK schopných návratu do běžného života ve stavu, který se kvalitativně shodoval s obdobím před krvácivou atakou anebo s pouze lehkým novým deficitem (GOS 5-4) bylo 74% (40/54) v chirurgické a 70% (175/250) v endovaskulární skupině; rozdíl nedosahoval statistické významnosti

- celkové riziko opakované intervence v analyzované sérii ošetřených iAN na ACoA dosahovalo 8.1% (32/395); 9.2% (29/316) v endovaskulární a 3.8% (3/79) v chirurgické skupině.
- metaanalýzou dostupných dat bylo spočteno, že chirurgická intervence se zdá být spolehlivější podle hodnocení procenta iAN iniciálně kompletně vyřazených z cirkulace a podle rizika rekanalizace, mezi oběma metodami ošetření nebyl zaznamenán rozdíl ve frekvenci výskytu perioperační ruptury ani ve frekvenci jiných druhů komplikací
- výsledek metaanalýzy neukázal klinický rozdíl v morbiditě a mortalitě ošetřených prasklých výdutí závislý na použité metodě ošetření, u neprasklých výdutí se slibnějšími zdály výsledky v EV skupině, i když analýza nedosáhla statistické významnosti
- data z metaanalýzy studií „přirozeného průběhu iAN“ ukazují, že pravděpodobnost ruptury iAN na ACoA je ve srovnání s výdutěmi jiné lokalizace při stejné velikosti dvojnásobná

Doporučení indikačního postupu pro AN na ACoA

Výběr léčebné strategie pro iAN na ACoA je předmětem multidisciplinárního týmového přístupu a individuálního přizpůsobení se specifickým anatomie výdutě, celkovému klinickému stavu a požadavkům konkrétního nemocného, tedy zohledněním řady podmínek spíše než striktně definovaná adherence k jedné léčebné modalitě. I když většina výdutí na ACoA je v současnosti řešena endovaskulárně, je pořád možné identifikovat skupinu nemocných, kteří při správné indikaci profitují z chirurgického ošetření více. Zejména, přihlédneme-li k vyššímu procentu iniciální kompletní okluze vaku a nižšímu procentu opakovaně řešených výdutí z důvodu recidivy plnění. Vzhledem k vysokému riziku ruptury i při malé a velmi malé velikosti iAN by ošetření mělo být indikováno u všech výdutí zjištěných na ACoA.

Silné stránky a limitace vlastní studie

Předkládaná studie představuje výsledky léčby konsektivní série nemocných léčených v rámci jednoho pracoviště v průběhu 17 let. Retrospektivně analyzované informace byly extrahovány z prospektivně tvořené databáze. Hlavní limitací studie je právě retrospektivní provedení. Dalším limitem je hodnocení klinického výsledku léčby pomocí stupnice Glasgow Outcome Scale (GOS), která je méně senzitivní v hodnocení neurologického deficitu než nově rutinně používané Rankinovo skóre. Nicméně GOS byla v době počátku sběru dat pro tuto analýzu široce akceptovanou stupnicí a eventuální retrospektivní přehodnocování stavu nemocných by mohlo vést ke zkreslení výsledků. Ve snaze vyhnout se takovému zkreslení jsem se v předkládané studii i nadále přidržela stupnice Glasgow Outcome Scale.

Použitá literatura

1. *Dorland's Illustrated Medical Dictionary, 25 th ed.* Philadelphia, Saunders, 1974: p. 88.
2. R., H., *Subarachnoid Haemorrhage.* Vinken PJ, Bruin GW (eds):Handbook of clinical neurology, vol. 12. Vascular diseases of the nervous system, part II 1972, Amsterdam, North Holland. 68 - 204.
3. R., H., *Die Subarachnoideale Blutung.* Leipzig, 1970. **Thieme Verlag:** p. 32 - 87.
4. Cunningham, A., *Pathology and the case-history in Giambattista Morgagni's "On the seats and causes of diseases investigated through anatomy" (1761).* Med Ges Gesch, 1996. **14:** p. 37-61.
5. F., B., *Observations Anatomicae, Scholiis illustratae. Observatio V.* Sandifort E (ed): Thesaurus Dissertationum, 1765. **Vol. 3 Milan**(S & J Luchtman): p. 373.
6. J., B., *Observation on the Nature and Cure of Dropsies. 2nd ed.* London: Longman, Hurst, Rees, Orme and Brown, 1814.
7. Pfeiffer, S.a., *Ref In: Grodel FM. Roentgendiagnostik in der innern Medizin und der Grenzgebiete. In: Lehmann, JF ed. Lehmann's Med. Atlanten, 3rd ed.* 1921.
8. WW., K., *Intracranial lesions.* Med News (New York), 1890(57): p. 439-449.
9. H., C., *The Pituitary Body and Its Disorders. Clinical States Produced by Disorders of the Hypophysis Cerebri.* Philadelphia: Lippincott, 1912: p. 97-99.
10. E., M., *L'encephalographie arterielle, son importance dans la localisation des tumeurs cerebrales.* Rev Neurol., 1927. **2:** p. 72-90.
11. NM., D., *Intracranial aneurysms: cerebral arterioradiography: surgical treatment.* . Edinburgh Med J., 1933. **40:** p. 219-234.
12. E., M., *Aneurysme intra-cranien de la carotide interne droite rendu visible par l'arteriographic cerebrale.* Rev Oto-Neuro-Ophthal., 1933. **11:** p. 746-748.
13. Jeong, H.W., et al., *Clinical practice guideline for the management of intracranial aneurysms.* Neurointervention, 2014. **9(2):** p. 63-71.
14. Beneš V., S.P., *Mozková aneuryzmata a subarachnoidální krvácení.* 2017, Praha: Mladá Fronta.
15. Bonneville, F., N. Sourour, and A. Biondi, *Intracranial aneurysms: an overview.* Neuroimaging Clin N Am, 2006. **16(3):** p. 371-82, vii.
16. Wilkinson, I.M., *The vertebral artery. Extracranial and intracranial structure.* Arch Neurol, 1972. **27(5):** p. 392-6.
17. Etminan, N., et al., *Age of collagen in intracranial saccular aneurysms.* Stroke, 2014. **45(6):** p. 1757-63.
18. Frosen, J., *Smooth muscle cells and the formation, degeneration, and rupture of saccular intracranial aneurysm wall--a review of current pathophysiological knowledge.* Transl Stroke Res, 2014. **5(3):** p. 347-56.
19. Keedy, A., *An overview of intracranial aneurysms.* McGill J Med, 2006. **9(2):** p. 141-6.
20. Gasparotti, R. and R. Liserre, *Intracranial aneurysms.* Eur Radiol, 2005. **15(3):** p. 441-7.
21. Boulouis, G., et al., *Unruptured intracranial aneurysms: An updated review of current concepts for risk factors, detection and management.* Rev Neurol (Paris), 2017. **173(9):** p. 542-551.
22. Wardlaw, J.M. and P.M. White, *The detection and management of unruptured intracranial aneurysms.* Brain, 2000. **123 (Pt 2):** p. 205-21.
23. Schievink, W.I., et al., *Familial aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a community-based study.* J Neurosurg, 1995. **83(3):** p. 426-9.
24. Kissela, B.M., et al., *Subarachnoid hemorrhage: a preventable disease with a heritable component.* Stroke, 2002. **33(5):** p. 1321-6.
25. Bor, A.S., et al., *Optimal screening strategy for familial intracranial aneurysms: a cost-effectiveness analysis.* Neurology, 2010. **74(21):** p. 1671-9.
26. Wagner, M. and K. Stenger, *Unruptured intracranial aneurysms: using evidence and outcomes to guide patient teaching.* Crit Care Nurs Q, 2005. **28(4):** p. 341-54.
27. Macdonald, R.L.S., Marcus; Weir, Bryce, *Intracranial Aneurysms.* Neurosurgery Quarterly, 2001. **11(3):** p. 181-198.
28. Juvola, S., K. Poussa, and M. Porras, *Factors affecting formation and growth of intracranial aneurysms: a long-term follow-up study.* Stroke, 2001. **32(2):** p. 485-91.
29. Krichek, B. and I. Inoue, *The genetics of intracranial aneurysms.* J Hum Genet, 2006. **51(7):** p. 587-94.
30. Nahed, B.V., et al., *Genetics of intracranial aneurysms.* Neurosurgery, 2007. **60(2):** p. 213-25; discussion 225-6.
31. Ruigrok, Y.M., G.J. Rinkel, and C. Wijmenga, *Genetics of intracranial aneurysms.* Lancet Neurol, 2005. **4(3):** p. 179-89.
32. Schievink, W.I., *Genetics of intracranial aneurysms.* Neurosurgery, 1997. **40(4):** p. 651-62; discussion 662-3.
33. Meng, H., et al., *High WSS or low WSS? Complex interactions of hemodynamics with intracranial aneurysm initiation, growth, and rupture: toward a unifying hypothesis.* AJNR Am J Neuroradiol, 2014. **35(7):** p. 1254-62.
34. Rowe, A.J., H.M. Finlay, and P.B. Canham, *Collagen biomechanics in cerebral arteries and bifurcations assessed by polarizing microscopy.* J Vasc Res, 2003. **40(4):** p. 406-15.
35. Laaksamo, E., et al., *Involvement of mitogen-activated protein kinase signaling in growth and rupture of human intracranial aneurysms.* Stroke, 2008. **39(3):** p. 886-92.
36. Etminan, N. and G.J. Rinkel, *Unruptured intracranial aneurysms: development, rupture and preventive management.* Nat Rev Neurol, 2017. **13(2):** p. 126.

37. Frosen, J., et al., *Saccular intracranial aneurysms: pathology and mechanisms*. Acta Neuropathol, 2012. **123**(6): p. 773-86.
38. Juvela, S., M. Porras, and K. Poussa, *Natural history of unruptured intracranial aneurysms: probability and risk factors for aneurysm rupture*. Neurosurg Focus, 2000. **8**(5): p. Preview 1.
39. Wiebers, D.O., et al., *Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment*. Lancet, 2003. **362**(9378): p. 103-10.
40. Raghavan, M.L., B. Ma, and R.E. Harbaugh, *Quantified aneurysm shape and rupture risk*. J Neurosurg, 2005. **102**(2): p. 355-62.
41. Weir, B., et al., *The aspect ratio (dome/neck) of ruptured and unruptured aneurysms*. J Neurosurg, 2003. **99**(3): p. 447-51.
42. Frosen, J., et al., *Contribution of mural and bone marrow-derived neointimal cells to thrombus organization and wall remodeling in a microsurgical murine saccular aneurysm model*. Neurosurgery, 2006. **58**(5): p. 936-44; discussion 936-44.
43. Tulamo, R., et al., *Complement activation associates with saccular cerebral artery aneurysm wall degeneration and rupture*. Neurosurgery, 2006. **59**(5): p. 1069-76; discussion 1076-7.
44. Edjlali, M., et al., *Does aneurysmal wall enhancement on vessel wall MRI help to distinguish stable from unstable intracranial aneurysms?* Stroke, 2014. **45**(12): p. 3704-6.
45. Hasan, D., et al., *Early change in ferumoxytol-enhanced magnetic resonance imaging signal suggests unstable human cerebral aneurysm: a pilot study*. Stroke, 2012. **43**(12): p. 3258-65.
46. Hall, S., et al., *The Resolution of Oculomotor Nerve Palsy Caused by Unruptured Posterior Communicating Artery Aneurysms: A Cohort Study and Narrative Review*. World Neurosurg, 2017. **107**: p. 581-587.
47. Lv, N., et al., *Hemodynamic and morphological characteristics of unruptured posterior communicating artery aneurysms with oculomotor nerve palsy*. J Neurosurg, 2016. **125**(2): p. 264-8.
48. McCracken, D.J., et al., *Resolution of Oculomotor Nerve Palsy Secondary to Posterior Communicating Artery Aneurysms: Comparison of Clipping and Coiling*. Neurosurgery, 2015. **77**(6): p. 931-9; discussion 939.
49. Tan, H., et al., *A retrospective comparison of the influence of surgical clipping and endovascular embolization on recovery of oculomotor nerve palsy in patients with posterior communicating artery aneurysms*. Neurosurgery, 2015. **76**(6): p. 687-94; discussion 694.
50. Brigui, M., et al., *Recovery from oculomotor nerve palsy due to posterior communicating artery aneurysms: results after clipping versus coiling in a single-center series*. Acta Neurochir (Wien), 2014. **156**(5): p. 879-84.
51. Guresir, E., et al., *Oculomotor nerve palsy by posterior communicating artery aneurysms: influence of surgical strategy on recovery*. J Neurosurg, 2012. **117**(5): p. 904-10.
52. Jefferson, G., *Isolated oculomotor palsy caused by intracranial aneurysm*. Proc R Soc Med, 1947. **40**(8): p. 419-32.
53. Horikoshi, T., et al., *Oculomotor nerve palsy after surgery for upper basilar artery aneurysms*. Neurosurgery, 1999. **44**(4): p. 705-10; discussion 710-1.
54. Boccardo, M., A. Ruelle, and M.A. Banchemo, *Isolated oculomotor palsy caused by aneurysm of the basilar artery bifurcation*. J Neurol, 1986. **233**(1): p. 61-2.
55. Platania, N., et al., *Oculomotor palsy and supraclinoid internal carotid artery aneurysms. Personal experience and review of the literature*. J Neurosurg Sci, 2002. **46**(3-4): p. 107-10.
56. Oh, M.J., et al., *Serpentine Cavernous Aneurysm Presented with Visual Symptoms Improved by Endovascular Coil Trapping*. J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg, 2016. **18**(4): p. 379-384.
57. Matano, F., et al., *Recovery of Visual and Ophthalmologic Symptoms After Treating Large or Giant Internal Carotid Artery Aneurysm by High-Flow Bypass with Cervical Ligation*. World Neurosurg, 2017. **98**: p. 182-188.
58. Liu, P., et al., *High resolution MRI in treatment decision of anterior communicating artery aneurysm accompanied by visual symptoms: Endovascular treatment or surgical clipping? A report of two cases and literature review*. Interv Neuroradiol, 2016. **22**(3): p. 270-7.
59. Park, J.H., et al., *Anterior communicating artery aneurysm related to visual symptoms*. J Korean Neurosurg Soc, 2009. **46**(3): p. 232-8.
60. Alajouanine, T., et al., *[Unilateral syndrome of the trigeminal nerve (pain & anesthesia), of the external oculomotor nerve (strabismus & diplopia) & of the facial nerve (hemispasm) in relation to a voluminous intracranial aneurysm of the internal carotid]*. Rev Neurol (Paris), 1958. **99**(5): p. 575-8.
61. Trotter, M.I. and M.S. Choksey, *Facial pain with intracranial aneurysm*. J R Soc Med, 2000. **93**(9): p. 479-80.
62. Sano, H., et al., *Bilateral giant intracavernous aneurysms. Technique of unilateral operation*. Surg Neurol, 1988. **29**(1): p. 35-8.
63. Raps, E.C., et al., *The clinical spectrum of unruptured intracranial aneurysms*. Arch Neurol, 1993. **50**(3): p. 265-8.
64. Frisby, J., A. Wills, and T. Jaspan, *Brain stem compression by a giant vertebrobasilar aneurysm mimicking seronegative myasthenia*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2001. **71**(1): p. 125-6.
65. Passero, S., et al., *Brain-stem compression in vertebrobasilar dolichoectasia. A multimodal electrophysiological study*. Clin Neurophysiol, 2001. **112**(8): p. 1531-9.
66. Hayashi, T., et al., *Severe brainstem compression by an unruptured giant vertebral aneurysm--an autopsy case*. Leg Med (Tokyo), 2007. **9**(6): p. 322-5.

67. Arseni, C., et al., *Intrasellar aneurysms simulating hypophyseal tumors*. Eur Neurol, 1970. **3**(6): p. 321-9.
68. White, J.C. and H.T. Ballantine, Jr., *Intrasellar aneurysms simulating hypophyseal tumours*. J Neurosurg, 1961. **18**: p. 34-50.
69. Kuba, R., et al., *Unruptured intracranial aneurysm as a cause of focal epilepsy: an excellent postoperative outcome after intra-arterial treatment*. Epileptic Disord, 2004. **6**(1): p. 41-4.
70. Lin, F., et al., *Small Unruptured Intracranial Aneurysm (</=5 mm) Associated with Epilepsy: Report of 2 Cases and Literature Review*. World Neurosurg, 2017. **98**: p. 878 e1-878 e6.
71. Kamali, A.W., O.C. Cockerell, and P. Butlar, *Aneurysms and epilepsy: an increasingly recognised cause*. Seizure, 2004. **13**(1): p. 40-4.
72. McCulloch, D.K. and B. Ashworth, *Cerebral aneurysm presenting with epilepsy*. Postgrad Med J, 1982. **58**(676): p. 94-7.
73. Sena, J.C., Y. Reynier, and B. Alliez, *Unruptured intracranial aneurysm presenting with epileptic seizure*. Arq Neuropsiquiatr, 2003. **61**(3A): p. 663-7.
74. Calviere, L., et al., *Unruptured intracranial aneurysm as a cause of cerebral ischemia*. Clin Neurol Neurosurg, 2011. **113**(1): p. 28-33.
75. Tsvigoulis, G., et al., *Acute cerebral ischemia owing to unruptured dissecting intracranial aneurysm: an uncommon contraindication for intravenous thrombolysis*. Arch Neurol, 2010. **67**(6): p. 770-1.
76. Przelomski, M.M., et al., *Unruptured intracranial aneurysm and transient focal cerebral ischemia: a follow-up study*. Neurology, 1986. **36**(4): p. 584-7.
77. Okawara, S.H., *Warning signs prior to rupture of an intracranial aneurysm*. J Neurosurg, 1973. **38**(5): p. 575-80.
78. Bassi, P., et al., *Warning signs in subarachnoid hemorrhage: a cooperative study*. Acta Neurol Scand, 1991. **84**(4): p. 277-81.
79. Connolly, E.S., Jr., et al., *Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association*. Stroke, 2012. **43**(6): p. 1711-37.
80. de Falco, F.A., *Sentinel headache*. Neurol Sci, 2004. **25 Suppl 3**: p. S215-7.
81. Evans, R.W., E. Dilli, and D.W. Dodick, *Sentinel headache*. Headache, 2009. **49**(4): p. 599-603.
82. Beck, J., et al., *Sentinel headache and the risk of rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Stroke, 2006. **37**(11): p. 2733-7.
83. Cheng, Y.C., Y.K. Wong, and T.H. Lai, *Sentinel headache: a prospective case*. Acta Neurol Taiwan, 2012. **21**(3): p. 147-8.
84. Joswig, H., et al., *Sentinel Headache: A Warning Sign Preceding Every Fourth Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage*. AJNR Am J Neuroradiol, 2015. **36**(9): p. E62-3.
85. Brisman, J.L., J.K. Song, and D.W. Newell, *Cerebral aneurysms*. N Engl J Med, 2006. **355**(9): p. 928-39.
86. Matsuda, M., et al., *Circumstances, activities, and events precipitating aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2007. **16**(1): p. 25-9.
87. Hesser, F.H., *The recognition and management of subarachnoid hemorrhage*. N C Med J, 1947. **8**(3): p. 138-41.
88. Adams, H.P., Jr., et al., *Pitfalls in the recognition of subarachnoid hemorrhage*. JAMA, 1980. **244**(8): p. 794-6.
89. Fontanarosa, P.B., *Recognition of subarachnoid hemorrhage*. Ann Emerg Med, 1989. **18**(11): p. 1199-205.
90. Hunt, W.E. and R.M. Hess, *Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms*. J Neurosurg, 1968. **28**(1): p. 14-20.
91. Teasdale, G.M., et al., *A universal subarachnoid hemorrhage scale: report of a committee of the World Federation of Neurosurgical Societies*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1988. **51**(11): p. 1457.
92. Fisher, C.M., J.P. Kistler, and J.M. Davis, *Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning*. Neurosurgery, 1980. **6**(1): p. 1-9.
93. Sugawara, T., et al., *A new grading system evaluating bleeding scale in filament perforation subarachnoid hemorrhage rat model*. J Neurosci Methods, 2008. **167**(2): p. 327-34.
94. St Julien, J., K. Bandeen-Roche, and R.J. Tamargo, *Validation of an aneurysmal subarachnoid hemorrhage grading scale in 1532 consecutive patients*. Neurosurgery, 2008. **63**(2): p. 204-10; discussion 210-1.
95. Degen, L.A., et al., *Interobserver variability of grading scales for aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Stroke, 2011. **42**(6): p. 1546-9.
96. Long, X., L. Jingsheng, and Z. Jizong, *Different grading scales for spontaneous subarachnoid hemorrhage and health-related quality evaluations*. World Neurosurg, 2013. **80**(6): p. 808-9.
97. Sano, H., et al., *Modified World Federation of Neurosurgical Societies subarachnoid hemorrhage grading system*. World Neurosurg, 2015. **83**(5): p. 801-7.
98. Egashira, Y., et al., *New grading system based on magnetic resonance imaging in a mouse model of subarachnoid hemorrhage*. Stroke, 2015. **46**(2): p. 582-4.
99. Shishido, H., et al., *A magnetic resonance imaging grading system for subarachnoid hemorrhage severity in a rat model*. J Neurosci Methods, 2015. **243**: p. 115-9.

100. Tjahjadi, M. and J. Hernesniemi, *Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Grading Scales: Something Old, Something Borrowed, Something New, and Silver Sixpence in Our Shoes!* World Neurosurg, 2015. **83**(6): p. 1037-8.
101. Wang, A. and R.C. Heros, *Perspective on "Modified WFNS Subarachnoid Hemorrhage Grading System"*. World Neurosurg, 2015. **83**(5): p. 734-6.
102. de Oliveira Manoel, A.L., et al., *The VASOGRADE: A Simple Grading Scale for Prediction of Delayed Cerebral Ischemia After Subarachnoid Hemorrhage*. Stroke, 2015. **46**(7): p. 1826-31.
103. Wang, A.C. and R.C. Heros, *Editorial: Subarachnoid hemorrhage grading scales*. J Neurosurg, 2016. **124**(2): p. 296-8; discussion 298.
104. Sano, H., et al., *Modified world federation of neurosurgical societies subarachnoid hemorrhage grading system*. Surg Neurol Int, 2016. **7**(Suppl 18): p. S502-3.
105. Rajajee, V., *Grading scales in subarachnoid hemorrhage - many options, but do we have a winner?* Eur J Neurol, 2017.
106. Kapapa, T., et al., *Which clinical variable influences health-related quality of life the most after spontaneous subarachnoid hemorrhage? Hunt and Hess scale, Fisher score, World Federation of Neurosurgeons score, Brussels coma score, and Glasgow coma score compared*. World Neurosurg, 2013. **80**(6): p. 853-8.
107. Cedzich, C. and A. Roth, *Neurological and psychosocial outcome after subarachnoid haemorrhage, and the hunt and hess scale as a predictor of clinical outcome*. Zentralbl Neurochir, 2005. **66**(3): p. 112-8.
108. Stranjalis, G. and D.E. Sakas, *A minor revision of Hunt and Hess scale*. Stroke, 2001. **32**(9): p. 2208.
109. Oshiro, E.M., et al., *A new subarachnoid hemorrhage grading system based on the Glasgow Coma Scale: a comparison with the Hunt and Hess and World Federation of Neurological Surgeons Scales in a clinical series*. Neurosurgery, 1997. **41**(1): p. 140-7; discussion 147-8.
110. Rinkel, G.J., et al., *Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review*. Stroke, 1998. **29**(1): p. 251-6.
111. Vlak, M.H., et al., *Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis*. Lancet Neurol, 2011. **10**(7): p. 626-36.
112. Gabriel, R.A., et al., *Ten-year detection rate of brain arteriovenous malformations in a large, multiethnic, defined population*. Stroke, 2010. **41**(1): p. 21-6.
113. Investigators, U.J., et al., *The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort*. N Engl J Med, 2012. **366**(26): p. 2474-82.
114. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms, I., *Unruptured intracranial aneurysms--risk of rupture and risks of surgical intervention*. N Engl J Med, 1998. **339**(24): p. 1725-33.
115. Wermer, M.J., et al., *Risk of rupture of unruptured intracranial aneurysms in relation to patient and aneurysm characteristics: an updated meta-analysis*. Stroke, 2007. **38**(4): p. 1404-10.
116. Sonobe, M., et al., *Small unruptured intracranial aneurysm verification study: SUAVE study, Japan*. Stroke, 2010. **41**(9): p. 1969-77.
117. Ishibashi, T., et al., *Unruptured intracranial aneurysms: incidence of rupture and risk factors*. Stroke, 2009. **40**(1): p. 313-6.
118. Thompson, B.G., et al., *Guidelines for the Management of Patients With Unruptured Intracranial Aneurysms: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association*. Stroke, 2015. **46**(8): p. 2368-400.
119. Chien, A., et al., *Enlargement of small, asymptomatic, unruptured intracranial aneurysms in patients with no history of subarachnoid hemorrhage: the different factors related to the growth of single and multiple aneurysms*. J Neurosurg, 2013. **119**(1): p. 190-7.
120. Broderick, J.P., et al., *Greater rupture risk for familial as compared to sporadic unruptured intracranial aneurysms*. Stroke, 2009. **40**(6): p. 1952-7.
121. Greving, J.P., 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): p. 59-66.
122. Backes, D., et al., *PHASES Score for Prediction of Intracranial Aneurysm Growth*. Stroke, 2015. **46**(5): p. 1221-6.
123. Phan, T.G., et al., *Intracranial saccular aneurysm enlargement determined using serial magnetic resonance angiography*. J Neurosurg, 2002. **97**(5): p. 1023-8.
124. Matsubara, S., et al., *Incidence and risk factors for the growth of unruptured cerebral aneurysms: observation using serial computerized tomography angiography*. J Neurosurg, 2004. **101**(6): p. 908-14.
125. Inoue, T., et al., *Annual rupture risk of growing unruptured cerebral aneurysms detected by magnetic resonance angiography*. J Neurosurg, 2012. **117**(1): p. 20-5.
126. Villablanca, J.P., et al., *Natural history of asymptomatic unruptured cerebral aneurysms evaluated at CT angiography: growth and rupture incidence and correlation with epidemiologic risk factors*. Radiology, 2013. **269**(1): p. 258-65.
127. Etminan, N., et al., *The impact of hypertension and nicotine on the size of ruptured intracranial aneurysms*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2011. **82**(1): p. 4-7.
128. Shiue, I., et al., *Life events and risk of subarachnoid hemorrhage: the australasian cooperative research on subarachnoid hemorrhage study (ACROSS)*. Stroke, 2010. **41**(6): p. 1304-6.

129. Clarke, M., *Systematic review of reviews of risk factors for intracranial aneurysms*. *Neuroradiology*, 2008. **50**(8): p. 653-64.
130. Feigin, V.L., et al., *Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies*. *Stroke*, 2005. **36**(12): p. 2773-80.
131. Larsson, S.C., et al., *Dairy foods and risk of stroke*. *Epidemiology*, 2009. **20**(3): p. 355-60.
132. Larsson, S.C., et al., *Dietary fiber and fiber-rich food intake in relation to risk of stroke in male smokers*. *Eur J Clin Nutr*, 2009. **63**(8): p. 1016-24.
133. Lindner, S.H., A.S. Bor, and G.J. Rinkel, *Differences in risk factors according to the site of intracranial aneurysms*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010. **81**(1): p. 116-8.
134. Tiel Groenestege, A.T., et al., *The risk of aneurysmal subarachnoid hemorrhage during pregnancy, delivery, and the puerperium in the Utrecht population: case-crossover study and standardized incidence ratio estimation*. *Stroke*, 2009. **40**(4): p. 1148-51.
135. Hirsch, K.G., et al., *Occurrence of perimesencephalic subarachnoid hemorrhage during pregnancy*. *Neurocrit Care*, 2009. **10**(3): p. 339-43.
136. Ingall, T., et al., *A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study*. *Stroke*, 2000. **31**(5): p. 1054-61.
137. de Rooij, N.K., et al., *Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007. **78**(12): p. 1365-72.
138. Harmsen, P., A. Tsipogianni, and L. Wilhelmsen, *Stroke incidence rates were unchanged, while fatality rates declined, during 1971-1987 in Goteborg, Sweden*. *Stroke*, 1992. **23**(10): p. 1410-5.
139. Ingall, T.J., et al., *Has there been a decline in subarachnoid hemorrhage mortality?* *Stroke*, 1989. **20**(6): p. 718-24.
140. Kozak, N. and M. Hayashi, *Trends in the incidence of subarachnoid hemorrhage in Akita Prefecture, Japan*. *J Neurosurg*, 2007. **106**(2): p. 234-8.
141. Sacco, S., et al., *Incidence, case-fatality and 10-year survival of subarachnoid hemorrhage in a population-based registry*. *Eur Neurol*, 2009. **62**(3): p. 155-60.
142. Vemmos, K.N., et al., *Stroke incidence and case fatality in southern Greece: the Arcadia stroke registry*. *Stroke*, 1999. **30**(2): p. 363-70.
143. Lovelock, C.E., G.J. Rinkel, and P.M. Rothwell, *Time trends in outcome of subarachnoid hemorrhage: Population-based study and systematic review*. *Neurology*, 2010. **74**(19): p. 1494-501.
144. Feigin, V.L., et al., *Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review*. *Lancet Neurol*, 2009. **8**(4): p. 355-69.
145. Shea, A.M., et al., *Characteristics of nontraumatic subarachnoid hemorrhage in the United States in 2003*. *Neurosurgery*, 2007. **61**(6): p. 1131-7; discussion 1137-8.
146. Mahindu, A., et al., *Similarities and differences in aneurysmal subarachnoid haemorrhage between eastern Finland and northern Sydney*. *J Clin Neurosci*, 2008. **15**(6): p. 617-21.
147. Vadikolias, K., et al., *Incidence and case fatality of subarachnoid haemorrhage in Northern Greece: the Evros Registry of Subarachnoid Haemorrhage*. *Int J Stroke*, 2009. **4**(5): p. 322-7.
148. Koffijberg, H., et al., *Subarachnoid haemorrhage in Sweden 1987-2002: regional incidence and case fatality rates*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008. **79**(3): p. 294-9.
149. van Munster, C.E., et al., *Differences in aneurysm and patient characteristics between cohorts of Finnish and Dutch patients with subarachnoid hemorrhage: time trends between 1986 and 2005*. *Stroke*, 2008. **39**(12): p. 3166-71.
150. Ostbye, T., A.R. Levy, and N.E. Mayo, *Hospitalization and case-fatality rates for subarachnoid hemorrhage in Canada from 1982 through 1991. The Canadian Collaborative Study Group of Stroke Hospitalizations*. *Stroke*, 1997. **28**(4): p. 793-8.
151. Labovitz, D.L., et al., *Subarachnoid hemorrhage incidence among Whites, Blacks and Caribbean Hispanics: the Northern Manhattan Study*. *Neuroepidemiology*, 2006. **26**(3): p. 147-50.
152. Broderick, J.P., et al., *The risk of subarachnoid and intracerebral hemorrhages in blacks as compared with whites*. *N Engl J Med*, 1992. **326**(11): p. 733-6.
153. Eden, S.V., et al., *Gender and ethnic differences in subarachnoid hemorrhage*. *Neurology*, 2008. **71**(10): p. 731-5.
154. Jordan, L.C., et al., *The importance of cerebral aneurysms in childhood hemorrhagic stroke: a population-based study*. *Stroke*, 2009. **40**(2): p. 400-5.
155. Beneš V, N.D., Kramář F, Charvát F, *Současný stav péče o intrakraniální aneurysmata*. *Česk Slov Neurol N*, 1996. **69/102**(3): p. 160-164.
156. Truelsen, T., et al., *Changes in subarachnoid hemorrhage mortality, incidence, and case fatality in New Zealand between 1981-1983 and 1991-1993*. *Stroke*, 1998. **29**(11): p. 2298-303.
157. Stegmayr, B., M. Eriksson, and K. Asplund, *Declining mortality from subarachnoid hemorrhage: changes in incidence and case fatality from 1985 through 2000*. *Stroke*, 2004. **35**(9): p. 2059-63.
158. Nieuwkamp, D.J., 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): p. 635-42.

159. Johnston, S.C., S. Selvin, and D.R. Gress, *The burden, trends, and demographics of mortality from subarachnoid hemorrhage*. *Neurology*, 1998. **50**(5): p. 1413-8.
160. *Epidemiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Australia and New Zealand: incidence and case fatality from the Australasian Cooperative Research on Subarachnoid Hemorrhage Study (ACROSS)*. *Stroke*, 2000. **31**(8): p. 1843-50.
161. Inagawa, T., *Trends in incidence and case fatality rates of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Izumo City, Japan, between 1980-1989 and 1990-1998*. *Stroke*, 2001. **32**(7): p. 1499-507.
162. Ayala, C., et al., *Racial/ethnic disparities in mortality by stroke subtype in the United States, 1995-1998*. *Am J Epidemiol*, 2001. **154**(11): p. 1057-63.
163. Molyneux, A., et al., *International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial*. *Lancet*, 2002. **360**(9342): p. 1267-74.
164. Springer, M.V., et al., *Predictors of global cognitive impairment 1 year after subarachnoid hemorrhage*. *Neurosurgery*, 2009. **65**(6): p. 1043-50; discussion 1050-1.
165. Samra, S.K., et al., *Recovery of cognitive function after surgery for aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. *Stroke*, 2007. **38**(6): p. 1864-72.
166. Wermer, M.J., et al., *Subarachnoid hemorrhage treated with clipping: long-term effects on employment, relationships, personality, and mood*. *Neurosurgery*, 2007. **60**(1): p. 91-7; discussion 97-8.
167. Scharbrodt, W., et al., *The prediction of long-term outcome after subarachnoid hemorrhage as measured by the Short Form-36 Health Survey*. *J Clin Neurosci*, 2009. **16**(11): p. 1409-13.
168. Schweizer, T.A., T. Al-Khindi, and R.L. Macdonald, *Mini-Mental State Examination versus Montreal Cognitive Assessment: rapid assessment tools for cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. *J Neurol Sci*, 2012. **316**(1-2): p. 137-40.
169. Al-Khindi, T., R.L. Macdonald, and T.A. Schweizer, *Cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. *Stroke*, 2010. **41**(8): p. e519-36.
170. Lagares, A., et al., *Global cerebral edema after subarachnoid hemorrhage*. *Stroke*, 2002. **33**(9): p. 2153-4; author reply 2153-4.
171. Claassen, J., et al., *Global cerebral edema after subarachnoid hemorrhage: frequency, predictors, and impact on outcome*. *Stroke*, 2002. **33**(5): p. 1225-32.
172. Rabinstein, A.A., et al., *Patterns of cerebral infarction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. *Stroke*, 2005. **36**(5): p. 992-7.
173. Fu, C., et al., *Early cerebral infarction following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: frequency, risk factors, patterns, and prognosis*. *Curr Neurovasc Res*, 2013. **10**(4): p. 316-24.
174. Pierot, L., et al., *Ruptured intracranial aneurysms: factors affecting the rate and outcome of endovascular treatment complications in a series of 782 patients (CLARITY study)*. *Radiology*, 2010. **256**(3): p. 916-23.
175. Lanzino, G., et al., *Age and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: why do older patients fare worse?* *J Neurosurg*, 1996. **85**(3): p. 410-8.
176. Wartenberg, K.E., et al., *Impact of medical complications on outcome after subarachnoid hemorrhage*. *Crit Care Med*, 2006. **34**(3): p. 617-23; quiz 624.
177. Solenski, N.J., et al., *Medical complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a report of the multicenter, cooperative aneurysm study. Participants of the Multicenter Cooperative Aneurysm Study*. *Crit Care Med*, 1995. **23**(6): p. 1007-17.
178. Berman, M.F., et al., *Impact of hospital-related factors on outcome after treatment of cerebral aneurysms*. *Stroke*, 2003. **34**(9): p. 2200-7.
179. Cross, D.T., 3rd, et al., *Mortality rates after subarachnoid hemorrhage: variations according to hospital case volume in 18 states*. *J Neurosurg*, 2003. **99**(5): p. 810-7.
180. Johnston, S.C., *Effect of endovascular services and hospital volume on cerebral aneurysm treatment outcomes*. *Stroke*, 2000. **31**(1): p. 111-7.
181. Meyers, P.M., et al., *Reporting standards for endovascular repair of saccular intracranial cerebral aneurysms*. *J Neurointerv Surg*, 2010. **2**(4): p. 312-23.
182. Delgado Almandoz, J.E., et al., *Diagnostic yield of computed tomography angiography and magnetic resonance angiography in patients with catheter angiography-negative subarachnoid hemorrhage*. *J Neurosurg*, 2012. **117**(2): p. 309-15.
183. Yu, D.W., et al., *Subarachnoid hemorrhage with negative baseline digital subtraction angiography: is repeat digital subtraction angiography necessary?* *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg*, 2012. **14**(3): p. 210-5.
184. Yoon, D.Y., et al., *Detection and characterization of intracranial aneurysms with 16-channel multidetector row CT angiography: a prospective comparison of volume-rendered images and digital subtraction angiography*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2007. **28**(1): p. 60-7.
185. Teksam, M., et al., *Multi-section CT angiography for detection of cerebral aneurysms*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2004. **25**(9): p. 1485-92.

186. Dammert, S., et al., *Detection of intracranial aneurysms with multislice CT: comparison with conventional angiography*. *Neuroradiology*, 2004. **46**(6): p. 427-34.
187. McKinney, A.M., et al., *Detection of aneurysms by 64-section multidetector CT angiography in patients acutely suspected of having an intracranial aneurysm and comparison with digital subtraction and 3D rotational angiography*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2008. **29**(3): p. 594-602.
188. Jackson, A., et al., *Transient global amnesia and cortical blindness after vertebral angiography: further evidence for the role of arterial spasm*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1995. **16**(4 Suppl): p. 955-9.
189. Kusumi, M., et al., *Rerupture of cerebral aneurysms during angiography--a retrospective study of 13 patients with subarachnoid hemorrhage*. *Acta Neurochir (Wien)*, 2005. **147**(8): p. 831-7.
190. Yuguang, L., et al., *Rerupture of intracranial aneurysms during cerebral angiography*. *J Clin Neurosci*, 2003. **10**(6): p. 674-6.
191. Saitoh, H., et al., *Rerupture of cerebral aneurysms during angiography*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1995. **16**(3): p. 539-42.
192. Cloft, H.J., G.J. Joseph, and J.E. Dion, *Risk of cerebral angiography in patients with subarachnoid hemorrhage, cerebral aneurysm, and arteriovenous malformation: a meta-analysis*. *Stroke*, 1999. **30**(2): p. 317-20.
193. Serafin, Z., et al., *Follow-up after embolization of ruptured intracranial aneurysms: a prospective comparison of two-dimensional digital subtraction angiography, three-dimensional digital subtraction angiography, and time-of-flight magnetic resonance angiography*. *Neuroradiology*, 2012. **54**(11): p. 1253-60.
194. Ringer, A.J., et al., *Does angiographic surveillance pose a risk in the management of coiled intracranial aneurysms? A multicenter study of 2243 patients*. *Neurosurgery*, 2008. **63**(5): p. 845-9; discussion 849.
195. Wang, H., et al., *320-detector row CT angiography for detection and evaluation of intracranial aneurysms: comparison with conventional digital subtraction angiography*. *Clin Radiol*, 2013. **68**(1): p. e15-20.
196. Chappell, E.T., F.C. Moure, and M.C. Good, *Comparison of computed tomographic angiography with digital subtraction angiography in the diagnosis of cerebral aneurysms: a meta-analysis*. *Neurosurgery*, 2003. **52**(3): p. 624-31; discussion 630-1.
197. Villablanca, J.P., et al., *Volume-rendered helical computerized tomography angiography in the detection and characterization of intracranial aneurysms*. *J Neurosurg*, 2000. **93**(2): p. 254-64.
198. Hirai, T., et al., *Preoperative evaluation of intracranial aneurysms: usefulness of intraarterial 3D CT angiography and conventional angiography with a combined unit--initial experience*. *Radiology*, 2001. **220**(2): p. 499-505.
199. Pechlivanis, I., et al., *Computed tomographic angiography in the evaluation of clip placement for intracranial aneurysm*. *Acta Neurochir (Wien)*, 2008. **150**(7): p. 669-76.
200. Sagara, Y., et al., *Limitations of three-dimensional reconstructed computerized tomography angiography after clip placement for intracranial aneurysms*. *J Neurosurg*, 2005. **103**(4): p. 656-61.
201. Uysal, E., et al., *Comparison of multislice computed tomography angiography and digital subtraction angiography in the detection of residual or recurrent aneurysm after surgical clipping with titanium clips*. *Acta Neurochir (Wien)*, 2009. **151**(2): p. 131-5.
202. Wallace, R.C., et al., *Noninvasive imaging of treated cerebral aneurysms, Part II: CT angiographic follow-up of surgically clipped aneurysms*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2007. **28**(7): p. 1207-12.
203. Sailer, A.M., et al., *Diagnosing intracranial aneurysms with MR angiography: systematic review and meta-analysis*. *Stroke*, 2014. **45**(1): p. 119-26.
204. Li, M.H., et al., *Large-cohort comparison between three-dimensional time-of-flight magnetic resonance and rotational digital subtraction angiographies in intracranial aneurysm detection*. *Stroke*, 2009. **40**(9): p. 3127-9.
205. Okahara, M., et al., *Diagnostic accuracy of magnetic resonance angiography for cerebral aneurysms in correlation with 3D-digital subtraction angiographic images: a study of 133 aneurysms*. *Stroke*, 2002. **33**(7): p. 1803-8.
206. Pierot, L., et al., *Follow-up of coiled intracranial aneurysms: comparison of 3D time-of-flight and contrast-enhanced magnetic resonance angiography at 3T in a large, prospective series*. *Eur Radiol*, 2012. **22**(10): p. 2255-63.
207. Li, M.H., et al., *Accurate diagnosis of small cerebral aneurysms ≤ 5 mm in diameter with 3.0-T MR angiography*. *Radiology*, 2014. **271**(2): p. 553-60.
208. Agid, R., M. Schaaf, and R. Farb, *CE-MRA for follow-up of aneurysms post stent-assisted coiling*. *Interv Neuroradiol*, 2012. **18**(3): p. 275-83.
209. Anzalone, N., et al., *Follow-up of coiled cerebral aneurysms: comparison of three-dimensional time-of-flight magnetic resonance angiography at 3 tesla with three-dimensional time-of-flight magnetic resonance angiography and contrast-enhanced magnetic resonance angiography at 1.5 Tesla*. *Invest Radiol*, 2008. **43**(8): p. 559-67.
210. Anzalone, N., et al., *Follow-up of coiled cerebral aneurysms at 3T: comparison of 3D time-of-flight MR angiography and contrast-enhanced MR angiography*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2008. **29**(8): p. 1530-6.
211. Lavoie, P., et al., *Residual flow after cerebral aneurysm coil occlusion: diagnostic accuracy of MR angiography*. *Stroke*, 2012. **43**(3): p. 740-6.
212. Serafin, Z., et al., *Comparison of remnant size in embolized intracranial aneurysms measured at follow-up with DSA and MRA*. *Neuroradiology*, 2012. **54**(12): p. 1381-8.

213. Takayama, K., et al., *Usefulness of contrast-enhanced magnetic resonance angiography for follow-up of coil embolization with the enterprise stent for cerebral aneurysms*. J Comput Assist Tomogr, 2011. **35**(5): p. 568-72.
214. Weng, H.H., et al., *Meta-analysis on Diagnostic Accuracy of MR Angiography in the Follow-Up of Residual Intracranial Aneurysms Treated with Guglielmi Detachable Coils*. Interv Neuroradiol, 2008. **14 Suppl 2**: p. 53-63.
215. Kakizawa, Y., et al., *Cerebral aneurysm clips in the 3-tesla magnetic field. Laboratory investigation*. J Neurosurg, 2010. **113**(4): p. 859-69.
216. Pride, G.L., Jr., et al., *Safety of MR scanning in patients with nonferromagnetic aneurysm clips*. J Magn Reson Imaging, 2000. **12**(1): p. 198-200.
217. Shellock, F.G., M.S. Detrick, and M.N. Brant-Zawadski, *MR compatibility of Guglielmi detachable coils*. Radiology, 1997. **203**(2): p. 568-70.
218. Bederson, J.B., et al., *Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association*. Stroke, 2009. **40**(3): p. 994-1025.
219. Cortnum, S., P. Sorensen, and J. Jorgensen, *Determining the sensitivity of computed tomography scanning in early detection of subarachnoid hemorrhage*. Neurosurgery, 2010. **66**(5): p. 900-2; discussion 903.
220. Schwartz, D.T., *Sensitivity of computed tomography for subarachnoid hemorrhage*. Ann Emerg Med, 2013. **62**(4): p. 437-8.
221. Perry, J.J., et al., *Sensitivity of computed tomography performed within six hours of onset of headache for diagnosis of subarachnoid haemorrhage: prospective cohort study*. BMJ, 2011. **343**: p. d4277.
222. Dubosh, N.M., et al., *Sensitivity of Early Brain Computed Tomography to Exclude Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Stroke, 2016. **47**(3): p. 750-5.
223. Gee, C., et al., *Sensitivity of newer-generation computed tomography scanners for subarachnoid hemorrhage: a Bayesian analysis*. J Emerg Med, 2012. **43**(1): p. 13-8.
224. Ditta, M., et al., *Lumbar puncture and the diagnosis of CT negative subarachnoid haemorrhage: time for a new approach?* Br J Neurosurg, 2013. **27**(5): p. 599-602.
225. Martin, S.C., et al., *Defending a traditional practice in the modern era: The use of lumbar puncture in the investigation of subarachnoid haemorrhage*. Br J Neurosurg, 2015. **29**(6): p. 799-803.
226. Bakker, N.A., et al., *Appreciation of CT-negative, lumbar puncture-positive subarachnoid haemorrhage: risk factors for presence of aneurysms and diagnostic yield of imaging*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2014. **85**(8): p. 885-8.
227. Uff, C.E. and C. Harrison, *Importance of lumbar puncture in diagnosing subarachnoid haemorrhage*. BMJ, 2013. **347**: p. f7578.
228. Fiebach, J.B., et al., *MRI in acute subarachnoid haemorrhage; findings with a standardised stroke protocol*. Neuroradiology, 2004. **46**(1): p. 44-8.
229. Kidwell, C.S. and M. Wintermark, *Imaging of intracranial haemorrhage*. Lancet Neurol, 2008. **7**(3): p. 256-67.
230. Shimoda, M., et al., *Problems with diagnosis by fluid-attenuated inversion recovery magnetic resonance imaging in patients with acute aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Neurol Med Chir (Tokyo), 2010. **50**(7): p. 530-7.
231. Donmez, H., et al., *Comparison of 16-row multislice CT angiography with conventional angiography for detection and evaluation of intracranial aneurysms*. Eur J Radiol, 2011. **80**(2): p. 455-61.
232. Dupont, S.A., et al., *The use of clinical and routine imaging data to differentiate between aneurysmal and nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage prior to angiography. Clinical article*. J Neurosurg, 2010. **113**(4): p. 790-4.
233. Zhang, L.J., et al., *Dual-energy CT angiography in the evaluation of intracranial aneurysms: image quality, radiation dose, and comparison with 3D rotational digital subtraction angiography*. AJR Am J Roentgenol, 2010. **194**(1): p. 23-30.
234. Zhang, L.J., et al., *Automatic bone removal dual-energy CT angiography for the evaluation of intracranial aneurysms*. J Comput Assist Tomogr, 2010. **34**(6): p. 816-24.
235. Romijn, M., et al., *Diagnostic accuracy of CT angiography with matched mask bone elimination for detection of intracranial aneurysms: comparison with digital subtraction angiography and 3D rotational angiography*. AJNR Am J Neuroradiol, 2008. **29**(1): p. 134-9.
236. Nagai, M. and E. Watanabe, *Benefits of clipping surgery based on three-dimensional computed tomography angiography*. Neurol Med Chir (Tokyo), 2010. **50**(8): p. 630-7.
237. Agid, R., et al., *Acute subarachnoid hemorrhage: using 64-slice multidetector CT angiography to "triage" patients' treatment*. Neuroradiology, 2006. **48**(11): p. 787-94.
238. Lubicz, B., et al., *Sixty-four-row multisection CT angiography for detection and evaluation of ruptured intracranial aneurysms: interobserver and intertechnique reproducibility*. AJNR Am J Neuroradiol, 2007. **28**(10): p. 1949-55.
239. Miley, J.T., et al., *The value of computed tomography angiography in determining treatment allocation for aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Neurocrit Care, 2008. **9**(3): p. 300-6.
240. Nijjar, S., et al., *Computed tomographic angiography as the primary diagnostic study in spontaneous subarachnoid hemorrhage*. J Neuroimaging, 2007. **17**(4): p. 295-9.
241. Westerlaan, H.E., et al., *Multislice CT angiography in the selection of patients with ruptured intracranial aneurysms suitable for clipping or coiling*. Neuroradiology, 2007. **49**(12): p. 997-1007.

242. Westerlaan, H.E., et al., *Intracranial aneurysms in patients with subarachnoid hemorrhage: CT angiography as a primary examination tool for diagnosis--systematic review and meta-analysis*. Radiology, 2011. **258**(1): p. 134-45.
243. Serafin, Z., et al., *Methods and time schedule for follow-up of intracranial aneurysms treated with endovascular embolization: a systematic review*. Neurol Neurochir Pol, 2011. **45**(5): p. 421-30.
244. Taki, W., et al., *Factors predicting retreatment and residual aneurysms at 1 year after endovascular coiling for ruptured cerebral aneurysms: Prospective Registry of Subarachnoid Aneurysms Treatment (PRESAT) in Japan*. Neuroradiology, 2012. **54**(6): p. 597-606.
245. Bruneau, M., et al., *Long-term follow-up survey reveals a high yield, up to 30% of patients presenting newly detected aneurysms more than 10 years after ruptured intracranial aneurysms clipping*. Neurosurg Rev, 2011. **34**(4): p. 485-96.
246. King, J.T., Jr., J.A. Berlin, and E.S. Flamm, *Morbidity and mortality from elective surgery for asymptomatic, unruptured, intracranial aneurysms: a meta-analysis*. J Neurosurg, 1994. **81**(6): p. 837-42.
247. Burns, J.D., et al., *Intracranial aneurysm enlargement on serial magnetic resonance angiography: frequency and risk factors*. Stroke, 2009. **40**(2): p. 406-11.
248. Wiebers, D.O., et al., *Pathogenesis, natural history, and treatment of unruptured intracranial aneurysms*. Mayo Clin Proc, 2004. **79**(12): p. 1572-83.
249. Brown, R.D., *Unruptured intracranial aneurysms*. Semin Neurol, 2010. **30**(5): p. 537-44.
250. Loumiotis, I., et al., *Small (< 10-mm) incidentally found intracranial aneurysms, Part 2: treatment recommendations, natural history, complications, and short-term outcome in 212 consecutive patients*. Neurosurg Focus, 2011. **31**(6): p. E4.
251. Heros, R.C. and J.J. Morcos, *Cerebrovascular surgery: past, present, and future*. Neurosurgery, 2000. **47**(5): p. 1007-33.
252. Flamm, E.S., *History of Neurological Surgery*. History of neurovascular surgery: I. Cerebral aneurysms and subarachnoid hemorrhage, ed. S.G. (Ed.). 1997: American Association of Neurological Surgeons, Park Ridge, IL.
253. Drake, C.G., *Gordon Murray lecture. Evolution of intracranial aneurysm surgery*. Can J Surg, 1984. **27**(6): p. 549-55.
254. Hunter, J., Ottley, D., Bell, T., Home, E., Babington, G.G., and Owen, R., *The Works of John Hunter, FRS with Notes*, ed. R. Longman, Orme, Brown, Green, and Longman. 1837, London.
255. Cooper, B., *Lectures on the Principles and Practice of Surgery. 2nd ed.*, ed. B. Lee. 1852, Philadelphia, PA.
256. Cooper, A., *A case of aneurism of the carotid artery.*, ed. M.-C. Trans. Vol. 1. 1809.
257. Cooper, A., *Second case of carotid aneurism*. Vol. 1. 1809: Medico-Chirurgical Trans.
258. Beadles, C., *Aneurysms of the larger cerebral arteries*. Brain, 1907. **30**: p. 285-336.
259. Drake, C.G., *Earlier times in aneurysm surgery*. Clin Neurosurg, 1985. **32**: p. 41-50.
260. Roski, R.a.S., R., *Carotid ligation in the treatment of cerebral aneurysms*. Clinical Management of Intracranial Aneurysms., ed. N.Y. Raven Press. 1982.
261. Halsted, W., *The partial occlusion of blood vessels, especially of the abdominal aorta*. Bull Johns Hopkins Hosp., 1905(16): p. 346-347.
262. Selverstone, B., White, J. , *A method for gradual occlusion of the internal carotid artery in the treatment of aneurysms*. Proceedings of the New England Cardiovascular Society, 1952. **9**: p. 24.
263. Crutchfield, W.G., *Instruments for use in the treatment of certain intracranial vascular lesions*. J Neurosurg, 1959. **16**(4): p. 471-4.
264. Peerless, S.J., et al., *Early surgery for ruptured vertebrobasilar aneurysms*. J Neurosurg, 1994. **80**(4): p. 643-9.
265. Dott, N.M., *Intracranial aneurysmal formations*. Clin Neurosurg, 1969. **16**: p. 1-16.
266. Giannotta, S.L., J.E. McGillicuddy, and G.W. Kindt, *Gradual carotid artery occlusion in the treatment of inaccessible internal carotid artery aneurysms*. Neurosurgery, 1979. **5**(4): p. 417-21.
267. Tönnis, W.a.W., W., *Die Behandlung der sackförmigen intrakraniellen Aneurysmen. Klinik und Behandlung der Raumbeengenden Intrakraniellen Prozesse II. .* 1966, Berlin: Springer.
268. Sahs, A.L., Perret, G.E., Locksley, H.B., and Nishioka, H. , *Intracranial Aneurysms and Subarachnoid Hemorrhage: A Cooperative Study*. 1969: Lippincott, Philadelphia, PA.
269. Schorstein, J., *Carotid ligation in saccular intracranial aneurysms*. Br J Surg., 1940(28): p. 50-70.
270. Dandy, W.E., *Intracranial Arterial Aneurysms*. 1944, NY: Comstock, Ithaca.
271. Winn, H.R., A.E. Richardson, and J.A. Jane, *Late morbidity and mortality of common carotid ligation for posterior communicating aneurysms. A comparison to conservative treatment*. J Neurosurg, 1977. **47**(5): p. 727-36.
272. Drake, C.G., *The surgical treatment of vertebral-basilar aneurysms*. Clin Neurosurg, 1969. **16**: p. 114-69.
273. Hoeoek, O., G. Norlen, and J. Guzman, *Saccular Aneurysms of the Vertebral-Basilar Arterial System. A Report of 28 Cases*. Acta Neurol Scand, 1963. **39**: p. 271-304.
274. Dandy, W.E., *The Treatment of Carotid Cavernous Arteriovenous Aneurysms*. Ann Surg, 1935. **102**(5): p. 916-26.
275. Schwartz, H.G., *Arterial aneurysm of the posterior fossa*. J Neurosurg, 1948. **5**(3): p. 312-6.
276. Logue, V., *Surgery in spontaneous subarachnoid haemorrhage; operative treatment of aneurysms on the anterior cerebral and anterior communicating artery*. Br Med J, 1956. **1**(4965): p. 473-9.
277. Tindall, G.T., et al., *A combined technique for treating certain aneurysms of the anterior communicating artery*. J Neurosurg, 1970. **33**(1): p. 41-7.

278. Todd, N.V., J.E. Howie, and J.D. Miller, *Norman Dott's contribution to aneurysm surgery*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1990. **53**(6): p. 455-8.
279. Dott, N.M., *Intracranial aneurysms: cerebral arterio-radiography: Surgical treatment*. Edinb Med J. , 1933. **40**: p. 219–234.
280. Cohen-Gadol, A.A. and D.D. Spencer, *Harvey W. Cushing and cerebrovascular surgery: Part I, Aneurysms*. J Neurosurg, 2004. **101**(3): p. 547-52.
281. Wilkins, R.H., *Neurosurgical Classics*. 1992, Park Ridge, IL: American Association of Neurological Surgeons.
282. Dutton, J.E., *Intracranial aneurysm; a new method of surgical treatment*. Br Med J, 1956. **2**(4992): p. 585-6.
283. McConnell, A.A., *Subchiasmatal aneurysm treated by implantation of muscle*. Zentralbl Neurochir. , 1937. **2**: p. 269–274.
284. Selverstone, B., *Treatment of intracranial aneurysms with adherent plastics*. Clin Neurosurg, 1963. **9**: p. 201-13.
285. Cushing, H., I. *The Control of Bleeding in Operations for Brain Tumors: With the Description of Silver "Clips" for the Occlusion of Vessels Inaccessible to the Ligature*. Ann Surg, 1911. **54**(1): p. 1-19.
286. Dandy, W.E., *Intracranial Aneurysm of the Internal Carotid Artery: Cured by Operation*. Ann Surg, 1938. **107**(5): p. 654-9.
287. Lai, L.T. and A.H. O'Neill, *History, Evolution, and Continuing Innovations of Intracranial Aneurysm Surgery*. World Neurosurg, 2017. **102**: p. 673-681.
288. McKissock, W., A. Richardson, and L. Walsh, *Anterior Communicating Aneurysms: A Trial of Conservative and Surgical Treatment*. Lancet, 1965. **1**(7391): p. 874-6.
289. Kurze, T., *Microtechniques in neurological surgery*. Clin Neurosurg, 1964. **11**: p. 128-37.
290. Pool, J.L. and R.P. Colton, *The dissecting microscope for intracranial vascular surgery*. J Neurosurg, 1966. **25**(3): p. 315-8.
291. Rand, R.W. and P.J. Jannetta, *Micro-neurosurgery for aneurysms of the vertebral-basilar artery system*. J Neurosurg, 1967. **27**(4): p. 330-5.
292. Loughheed, W.M. and B.M. Marshall, *The diploscope in intracranial aneurysm surgery: results in 40 patients*. Can J Surg, 1969. **12**(1): p. 75-82.
293. Yasargil, M.G., *Microsurgery Applied to Neurosurgery*. 1969, Stuttgart: Georg Thieme.
294. Yasargil, M.G., *A legacy of microneurosurgery: memoirs, lessons, and axioms*. Neurosurgery, 1999. **45**(5): p. 1025-92.
295. Yasargil, M.G., et al., *Microsurgical pterional approach to aneurysms of the basilar bifurcation*. Surg Neurol, 1976. **6**(2): p. 83-91.
296. Yasargil, M.G. and J.L. Fox, *The microsurgical approach to intracranial aneurysms*. Surg Neurol, 1975. **3**(1): p. 7-14.
297. Yasargil, M.G., W.M. Vise, and D.C. Bader, *Technical adjuncts in neurosurgery*. Surg Neurol, 1977. **8**(5): p. 331-6.
298. Duane, W., Jr., *A modification of the McKenzie silver clip*. J Neurosurg, 1950. **7**(1): p. 92, illust.
299. Mayfield, F.H. and G. Kees, Jr., *A brief history of the development of the Mayfield clip. Technical note*. J Neurosurg, 1971. **35**(1): p. 97-100.
300. Dujovny, M., et al., *Aneurysm clip motion during magnetic resonance imaging: in vivo experimental study with metallurgical factor analysis*. Neurosurgery, 1985. **17**(4): p. 543-8.
301. Del Maestro, R.F., *Origin of the Drake fenestrated aneurysm clip*. J Neurosurg, 2000. **92**(6): p. 1056-64.
302. Sundt, T.M., Jr. and F. Murphey, *Clip-grafts for aneurysm and small vessel surgery. 3. Clinical experience in intracranial internal carotid artery aneurysms*. J Neurosurg, 1969. **31**(1): p. 59-71.
303. Dujovny, M., Kossovsky, N., Kossowsky, R., Perlin, A., Segal, R., Diaz, F.G. et al., *Intracranial clips: an examination of the devices used for aneurysm surgery*. Neurosurgery, 1984. **14**: p. 257–267.
304. Lawton, M.T., et al., *Titanium aneurysm clips: Part III--Clinical application in 16 patients with subarachnoid hemorrhage*. Neurosurgery, 1996. **38**(6): p. 1170-5.
305. Ogrinc, G., et al., *Standards for QQuality Improvement Reporting Excellence 2.0: revised publication guidelines from a detailed consensus process*. J Surg Res, 2016. **200**(2): p. 676-82.
306. Raaymakers, T.W., et al., *Mortality and morbidity of surgery for unruptured intracranial aneurysms: a meta-analysis*. Stroke, 1998. **29**(8): p. 1531-8.
307. Kotowski, M., et al., *Safety and occlusion rates of surgical treatment of unruptured intracranial aneurysms: a systematic review and meta-analysis of the literature from 1990 to 2011*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2013. **84**(1): p. 42-8.
308. von Elm, E., et al., *The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies*. Lancet, 2007. **370**(9596): p. 1453-7.
309. McDonald, J.S., et al., *Comparative effectiveness of unruptured cerebral aneurysm therapies: propensity score analysis of clipping versus coiling*. Stroke, 2013. **44**(4): p. 988-94.
310. Johnston, S.C., et al., *Treatment of unruptured cerebral aneurysms in California*. Stroke, 2001. **32**(3): p. 597-605.
311. Johnston, S.C., et al., *Surgical and endovascular treatment of unruptured cerebral aneurysms at university hospitals*. Neurology, 1999. **52**(9): p. 1799-805.
312. Higashida, R.T., et al., *Treatment of unruptured intracranial aneurysms: a nationwide assessment of effectiveness*. AJNR Am J Neuroradiol, 2007. **28**(1): p. 146-51.

313. Brinjikji, W., et al., *Better outcomes with treatment by coiling relative to clipping of unruptured intracranial aneurysms in the United States, 2001-2008*. AJNR Am J Neuroradiol, 2011. **32**(6): p. 1071-5.
314. Barker, F.G., 2nd, et al., *In-hospital mortality and morbidity after surgical treatment of unruptured intracranial aneurysms in the United States, 1996-2000: the effect of hospital and surgeon volume*. Neurosurgery, 2003. **52**(5): p. 995-1007; discussion 1007-9.
315. Barker, F.G., 2nd, et al., *Age-dependent differences in short-term outcome after surgical or endovascular treatment of unruptured intracranial aneurysms in the United States, 1996-2000*. Neurosurgery, 2004. **54**(1): p. 18-28; discussion 28-30.
316. Alshekhlee, A., et al., *Hospital mortality and complications of electively clipped or coiled unruptured intracranial aneurysm*. Stroke, 2010. **41**(7): p. 1471-6.
317. Lee, T., et al., *Aggregate analysis of the literature for unruptured intracranial aneurysm treatment*. AJNR Am J Neuroradiol, 2005. **26**(8): p. 1902-8.
318. Pereira-Filho, A.A., et al., *Microsurgical clipping in forty patients with unruptured anterior cerebral circulation aneurysms: an investigation into cognitive outcome*. Arq Neuropsiquiatr, 2010. **68**(5): p. 770-4.
319. Ohue, S., et al., *Importance of neuropsychological evaluation after surgery in patients with unruptured cerebral aneurysms*. Surg Neurol, 2003. **59**(4): p. 269-75; discussion 275-6.
320. Tuffiash, E., R.J. Tamargo, and A.E. Hillis, *Craniotomy for treatment of unruptured aneurysms is not associated with long-term cognitive dysfunction*. Stroke, 2003. **34**(9): p. 2195-9.
321. Preiss, M., et al., *Cognitive functions before and 1 year after surgical and endovascular treatment in patients with unruptured intracranial aneurysms*. Br J Neurosurg, 2012. **26**(4): p. 514-6.
322. Kim, D.H., C.L. Haney, and G. Van Ginhoven, *Utility of outcome measures after treatment for intracranial aneurysms: a prospective trial involving 520 patients*. Stroke, 2005. **36**(4): p. 792-6.
323. Brilstra, E.H., et al., *Quality of life after treatment of unruptured intracranial aneurysms by neurosurgical clipping or by embolisation with coils. A prospective, observational study*. Cerebrovasc Dis, 2004. **17**(1): p. 44-52.
324. Hoh, B.L., et al., *Incidence of seizures or epilepsy after clipping or coiling of ruptured and unruptured cerebral aneurysms in the nationwide inpatient sample database: 2002-2007*. Neurosurgery, 2011. **69**(3): p. 644-50; discussion 650.
325. Krayenbuhl, N., et al., *Symptomatic and silent ischemia associated with microsurgical clipping of intracranial aneurysms: evaluation with diffusion-weighted MRI*. Stroke, 2009. **40**(1): p. 129-33.
326. David, C.A., et al., *Late angiographic follow-up review of surgically treated aneurysms*. J Neurosurg, 1999. **91**(3): p. 396-401.
327. Tsutsumi, K., et al., *Risk of aneurysm recurrence in patients with clipped cerebral aneurysms: results of long-term follow-up angiography*. Stroke, 2001. **32**(5): p. 1191-4.
328. el-Beltagy, M., et al., *Recurrent intracranial aneurysms after successful neck clipping*. World Neurosurg, 2010. **74**(4-5): p. 472-7.
329. Ogilvy, C.S. and B.S. Carter, *Stratification of outcome for surgically treated unruptured intracranial aneurysms*. Neurosurgery, 2003. **52**(1): p. 82-7; discussion 87-8.
330. Ohno, K., et al., *Ischaemic complication following obliteration of unruptured cerebral aneurysms with atherosclerotic or calcified neck*. Acta Neurochir (Wien), 1999. **141**(7): p. 699-705; discussion 705-6.
331. Grigorian, A.A., A. Marcovici, and E.S. Flamm, *Intraoperative factors associated with surgical outcome in patients with unruptured cerebral aneurysms: the experience of a single surgeon*. J Neurosurg, 2003. **99**(3): p. 452-7.
332. Bhatia, S., et al., *Role of calcification in the outcomes of treated, unruptured, intracerebral aneurysms*. Acta Neurochir (Wien), 2011. **153**(4): p. 905-11.
333. Nakase, H., et al., *Long-term outcome of unruptured giant cerebral aneurysms*. Neurol Med Chir (Tokyo), 2006. **46**(8): p. 379-84; discussion 384-6.
334. Orz, Y.I., et al., *Risks of surgery for patients with unruptured intracranial aneurysms*. Surg Neurol, 2000. **53**(1): p. 21-7; discussion 27-9.
335. Khanna, R.K., G.M. Malik, and N. Qureshi, *Predicting outcome following surgical treatment of unruptured intracranial aneurysms: a proposed grading system*. J Neurosurg, 1996. **84**(1): p. 49-54.
336. Brinjikji, W., et al., *Effect of age on outcomes of treatment of unruptured cerebral aneurysms: a study of the National Inpatient Sample 2001-2008*. Stroke, 2011. **42**(5): p. 1320-4.
337. Wirth, F.P., et al., *Surgical treatment of incidental intracranial aneurysms*. Neurosurgery, 1983. **12**(5): p. 507-11.
338. Asari, S., *Surgical management of the unruptured cerebral aneurysm accompanied by ischemic cerebrovascular disease*. Clin Neurol Neurosurg, 1992. **94**(2): p. 119-25.
339. Solomon, R.A., S.A. Mayer, and J.J. Tarmey, *Relationship between the volume of craniotomies for cerebral aneurysm performed at New York state hospitals and in-hospital mortality*. Stroke, 1996. **27**(1): p. 13-7.
340. Cowan, J.A., Jr., et al., *Outcomes after cerebral aneurysm clip occlusion in the United States: the need for evidence-based hospital referral*. J Neurosurg, 2003. **99**(6): p. 947-52.
341. Chyatte, D. and R. Porterfield, *Functional outcome after repair of unruptured intracranial aneurysms*. J Neurosurg, 2001. **94**(3): p. 417-21.

342. Chalouhi, N., et al., *Safety and efficacy of intraoperative angiography in craniotomies for cerebral aneurysms and arteriovenous malformations: a review of 1093 consecutive cases*. Neurosurgery, 2012. **71**(6): p. 1162-9.
343. Yanaka, K., et al., *Intraoperative angiography evaluation of the microsurgical clipping of unruptured cerebral aneurysms*. Neurol Med Chir (Tokyo), 2002. **42**(5): p. 193-200; discussion 201.
344. Tang, G., et al., *Intraoperative angiography during aneurysm surgery: a prospective evaluation of efficacy*. J Neurosurg, 2002. **96**(6): p. 993-9.
345. Nanda, A., B.K. Willis, and P.S. Vannemreddy, *Selective intraoperative angiography in intracranial aneurysm surgery: intraoperative factors associated with aneurysmal remnants and vessel occlusions*. Surg Neurol, 2002. **58**(5): p. 309-14; discussion 314-5.
346. Klopfenstein, J.D., et al., *Comparison of routine and selective use of intraoperative angiography during aneurysm surgery: a prospective assessment*. J Neurosurg, 2004. **100**(2): p. 230-5.
347. Chiang, V.L., et al., *Routine intraoperative angiography during aneurysm surgery*. J Neurosurg, 2002. **96**(6): p. 988-92.
348. Akdemir, H., et al., *Intraoperative microvascular Doppler sonography in aneurysm surgery*. Minim Invasive Neurosurg, 2006. **49**(5): p. 312-6.
349. Bailes, J.E., et al., *Intraoperative microvascular Doppler sonography in aneurysm surgery*. Neurosurgery, 1997. **40**(5): p. 965-70; discussion 970-2.
350. Amin-Hanjani, S., et al., *The utility of intraoperative blood flow measurement during aneurysm surgery using an ultrasonic perivascular flow probe*. Neurosurgery, 2008. **62**(6 Suppl 3): p. 1346-53.
351. Washington, C.W., et al., *Comparing indocyanine green videoangiography to the gold standard of intraoperative digital subtraction angiography used in aneurysm surgery*. J Neurosurg, 2013. **118**(2): p. 420-7.
352. Raabe, A., et al., *Prospective evaluation of surgical microscope-integrated intraoperative near-infrared indocyanine green videoangiography during aneurysm surgery*. J Neurosurg, 2005. **103**(6): p. 982-9.
353. Yeon, J.Y., et al., *Transcranial motor evoked potential monitoring during the surgical clipping of unruptured intracranial aneurysms*. J Neurol Sci, 2010. **293**(1-2): p. 29-34.
354. Wicks, R.T., et al., *Impact of changes in intraoperative somatosensory evoked potentials on stroke rates after clipping of intracranial aneurysms*. Neurosurgery, 2012. **70**(5): p. 1114-24; discussion 1124.
355. Charbel, F.T., et al., *Temporary clipping in aneurysm surgery: technique and results*. Surg Neurol, 1991. **36**(2): p. 83-90.
356. Bendok, B.R., et al., *Adenosine for temporary flow arrest during intracranial aneurysm surgery: a single-center retrospective review*. Neurosurgery, 2011. **69**(4): p. 815-20; discussion 820-1.
357. Hindman, B.J., et al., *Mild hypothermia as a protective therapy during intracranial aneurysm surgery: a randomized prospective pilot trial*. Neurosurgery, 1999. **44**(1): p. 23-32; discussion 32-3.
358. Coghlan, L.A., et al., *Independent associations between electrocardiographic abnormalities and outcomes in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: findings from the intraoperative hypothermia aneurysm surgery trial*. Stroke, 2009. **40**(2): p. 412-8.
359. Hindman, B.J., et al., *No association between intraoperative hypothermia or supplemental protective drug and neurologic outcomes in patients undergoing temporary clipping during cerebral aneurysm surgery: findings from the Intraoperative Hypothermia for Aneurysm Surgery Trial*. Anesthesiology, 2010. **112**(1): p. 86-101.
360. Yoon, J.R., Y.S. Kim, and T.K. Kim, *Thiopental-induced burst suppression measured by the bispectral index is extended during propofol administration compared with sevoflurane*. J Neurosurg Anesthesiol, 2012. **24**(2): p. 146-51.
361. Spetzler, R.F. and N. Sanai, *The quiet revolution: retractorless surgery for complex vascular and skull base lesions*. J Neurosurg, 2012. **116**(2): p. 291-300.
362. Krayenbuhl, N., et al., *The impact of minimizing brain retraction in aneurysm surgery: evaluation using magnetic resonance imaging*. Neurosurgery, 2011. **69**(2): p. 344-8.
363. Park, J., et al., *Superciliary keyhole approach for small unruptured aneurysms in anterior cerebral circulation*. Neurosurgery, 2011. **68**(2 Suppl Operative): p. 300-9; discussion 309.
364. Velpeau, A., *Memoire sur la piqureou l'acupuncturedes arteres dans les traitement des aneurismes [in French]*. Gaz Med Paris, 1831(2): p. 1-4.
365. B, P., *A series of experiments performed for the purpose of showing that arteries may be obliterated without ligation, compression or knife*. 1834, London: Longman.
366. Prestigiacomo, C.J., *Historical perspectives: the microsurgical and endovascular treatment of aneurysms*. Neurosurgery, 2006. **59**(5 Suppl 3): p. S39-47; discussion S3-13.
367. Werner SC, B.A., King BG, *Aneurysm of the internal carotid artery within the skull: Wiring and electrothermic coagulation*. JAMA, 1941(116): p. 578-582.
368. E, M., *L'encephalographie arterielle, son importance dans la localization des temeurs cerebrales [in French]*. Rev Neurol (Paris), 1927. **2**: p. 72-90.
369. E, M., *Cerebral angiography: Its application in clinical practice and physiology*. Lancet, 1955(225): p. 1144-1147.
370. Luessenhop, A.J. and W.T. Spence, *Artificial embolization of cerebral arteries. Report of use in a case of arteriovenous malformation*. J Am Med Assoc, 1960. **172**: p. 1153-5.
371. B, B., *The treatment of traumatic arteriovenous fistula*. South Med J, 1930(23): p. 100-106.

372. Rothenberg, S.F., E.J. Penka, and L.W. Conway, *Angiotactic surgery. Preliminary studies*. J Neurosurg, 1962. **19**: p. 877-83.
373. Luessenhop, A.J. and A.C. Velasquez, *Observations on the Tolerance of the Intracranial Arteries to Catheterization*. J Neurosurg, 1964. **21**: p. 85-91.
374. Frei, E.H., et al., *The POD and its applications*. Med Res Eng, 1966. **5**(4): p. 11-8.
375. Yodh, S.B., et al., *A new magnet system for 'intravascular navigation'*. Med Biol Eng, 1968. **6**(2): p. 143-7.
376. Driller, J., et al., *Development and use of the POD catheter in the cerebral vascular system*. Med Res Eng, 1969. **8**(4): p. 11-6.
377. SK, H., *Catheter with a magnetic tip for cerebral angiography*. Med Tribune, 1969(2): p. 1.
378. Kessler, L.A. and M.H. Wholey, *Internal carotid occlusion for treatment of intracranial aneurysms. A new percutaneous technique*. Radiology, 1970. **95**(3): p. 581-3.
379. Hilal, S.K., et al., *Magnetically guided devices for vascular exploration and treatment*. Radiology, 1974. **113**(3): p. 529-40.
380. Kikut RP, S.F., *Clinical significance of some peculiarities of blood flow in an aneurysm and its feeding vessel, in Material Ob'edinenoy Conferencii Molodych Neurochirurgov*. Kiev.
381. Khilko VA, Z.Y., *Intravascular surgery in pathological states vascularized by the external carotid artery, and stenotic and occlusive processes of cerebral arteries*. Endovascular Neurosurgery. 1982, Leningrad: Medicina.
382. Serbinenko, F.A., *Balloon catheterization and occlusion of major cerebral vessels*. J Neurosurg, 1974. **41**(2): p. 125-45.
383. Debrun, G., et al., *Inflatable and released balloon technique experimentation in dog -- application in man*. Neuroradiology, 1975. **9**(5): p. 267-71.
384. DiTullio, M.V., Jr., R.W. Rand, and E. Frisch, *Development of a detachable vascular balloon catheter. A preliminary report*. Bull Los Angeles Neurol Soc, 1976. **41**(1): p. 2-5.
385. DiTullio, M.V., Jr., R.W. Rand, and E. Frisch, *Detachable balloon catheter. Its application in experimental arteriovenous fistulae*. J Neurosurg, 1978. **48**(5): p. 717-23.
386. Romodanov AP, S.I., *Intravascular occlusion of saccular aneurysms of the cerebral arteries by means of a detachable balloon catheter*. Advances in Technical Standards in Neurosurgery. 1982, New York: Springer-Verlag.
387. Higashida, R.T., et al., *Treatment of a giant carotid ophthalmic artery aneurysm by intravascular balloon embolization therapy*. Surg Neurol, 1988. **30**(5): p. 382-6.
388. Higashida, R.T., et al., *Treatment of intracranial aneurysms with preservation of the parent vessel: results of percutaneous balloon embolization in 84 patients*. AJNR Am J Neuroradiol, 1990. **11**(4): p. 633-40.
389. Moret, J., *Endovascular treatment of berry aneurysms by endosaccular occlusion*. Acta Neurochir Suppl (Wien), 1991. **53**: p. 48-9.
390. R, M., *Surgery of the vascular system*. Surgery: Its Principles and Practice, ed. D.R. Keen WW. 1909: Saunders.
391. Gianturco, C., J.H. Anderson, and S. Wallace, *Mechanical devices for arterial occlusion*. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med, 1975. **124**(3): p. 428-35.
392. Braun, I.F., et al., *Use of coils for transcatheter carotid occlusion*. AJNR Am J Neuroradiol, 1985. **6**(6): p. 953-6.
393. Hilal SK, K.A., Chi TL, *Synthetic fiber-coated platinum coils successfully used for the endovascular treatment of arteriovenous malformations, aneurysms and direct arteriovenous fistulas of the CNS, in American Society of Neuroradiology*. 1988: Chicago.
394. E., P., *History of endovascular aneurysm occlusion*. Management of Cerebral Aneurysms., ed. W.H. LeRoux PD, Newell DW 2003, Philadelphia: Saunders.
395. Guglielmi, G., et al., *Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 1: Electrochemical basis, technique, and experimental results*. J Neurosurg, 1991. **75**(1): p. 1-7.
396. T, T., *Target Therapeutics: History of the GDC*. Fremont, Target Therapeutics, 1995.
397. Guglielmi, G., et al., *Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 2: Preliminary clinical experience*. J Neurosurg, 1991. **75**(1): p. 8-14.
398. Eskridge, J.M. and J.K. Song, *Endovascular embolization of 150 basilar tip aneurysms with Guglielmi detachable coils: results of the Food and Drug Administration multicenter clinical trial*. J Neurosurg, 1998. **89**(1): p. 81-6.
399. Singh, V., et al., *The learning curve for coil embolization of unruptured intracranial aneurysms*. AJNR Am J Neuroradiol, 2002. **23**(5): p. 768-71.
400. Cowan, J.A., Jr., et al., *Use of endovascular coil embolization and surgical clip occlusion for cerebral artery aneurysms*. J Neurosurg, 2007. **107**(3): p. 530-5.
401. Brown, R.D., Jr., et al., *Screening for brain aneurysm in the Familial Intracranial Aneurysm study: frequency and predictors of lesion detection*. J Neurosurg, 2008. **108**(6): p. 1132-8.
402. Ronkainen, A., et al., *Familial intracranial aneurysms*. Lancet, 1997. **349**(9049): p. 380-4.
403. Lozano, A.M. and R. Leblanc, *Familial intracranial aneurysms*. J Neurosurg, 1987. **66**(4): p. 522-8.
404. Wills, S., et al., *Familial intracranial aneurysms: an analysis of 346 multiplex Finnish families*. Stroke, 2003. **34**(6): p. 1370-4.

405. Mueller, O.M., et al., *Intracranial aneurysms: optimized diagnostic tools call for thorough interdisciplinary treatment strategies*. Ther Adv Neurol Disord, 2011. **4**(5): p. 267-79.
406. Zacharia, B.E., et al., *Technological advances in the management of unruptured intracranial aneurysms fail to improve outcome in New York state*. Stroke, 2011. **42**(10): p. 2844-9.
407. Grunwald, I.Q., et al., *Endovascular treatment of unruptured intracranial aneurysms: occurrence of thromboembolic events*. Neurosurgery, 2006. **58**(4): p. 612-8; discussion 612-8.
408. Terada, T., et al., *Endovascular treatment of unruptured cerebral aneurysms*. Acta Neurochir Suppl, 2005. **94**: p. 87-91.
409. Gonzalez, N., et al., *Treatment of unruptured aneurysms with GDCs: clinical experience with 247 aneurysms*. AJNR Am J Neuroradiol, 2004. **25**(4): p. 577-83.
410. Albayram, S. and D. Selcuk, *Thromboembolic events associated with Guglielmi detachable coil embolization of asymptomatic cerebral aneurysms: evaluation of 66 consecutive cases with use of diffusion-weighted MR imaging*. AJNR Am J Neuroradiol, 2004. **25**(1): p. 159-60; author reply 160.
411. Wanke, I., et al., *Endovascular treatment of unruptured intracranial aneurysms*. AJNR Am J Neuroradiol, 2002. **23**(5): p. 756-61.
412. Murayama, Y., et al., *Embolization of incidental cerebral aneurysms by using the Guglielmi detachable coil system*. J Neurosurg, 1999. **90**(2): p. 207-14.
413. Raftopoulos, C., et al., *Prospective analysis of aneurysm treatment in a series of 103 consecutive patients when endovascular embolization is considered the first option*. J Neurosurg, 2000. **93**(2): p. 175-82.
414. Ng, P., et al., *Endovascular treatment of intracranial aneurysms with Guglielmi detachable coils: analysis of midterm angiographic and clinical outcomes*. Stroke, 2002. **33**(1): p. 210-7.
415. Roy, D., G. Milot, and J. Raymond, *Endovascular treatment of unruptured aneurysms*. Stroke, 2001. **32**(9): p. 1998-2004.
416. Weir, B., *Unruptured intracranial aneurysms: a review*. J Neurosurg, 2002. **96**(1): p. 3-42.
417. Johnston, S.C., et al., *Endovascular and surgical treatment of unruptured cerebral aneurysms: comparison of risks*. Ann Neurol, 2000. **48**(1): p. 11-9.
418. Goddard, A.J., D. Annesley-Williams, and A. Gholkar, *Endovascular management of unruptured intracranial aneurysms: does outcome justify treatment?* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2002. **72**(4): p. 485-90.
419. Brilstra, E.H., et al., *Treatment of intracranial aneurysms by embolization with coils: a systematic review*. Stroke, 1999. **30**(2): p. 470-6.
420. White, P.M. and J. Raymond, *Endovascular coiling of cerebral aneurysms using "bioactive" or coated-coil technologies: a systematic review of the literature*. AJNR Am J Neuroradiol, 2009. **30**(2): p. 219-26.
421. Lanterna, L.A., et al., *Treatment of unruptured cerebral aneurysms by embolization with guglielmi detachable coils: case-fatality, morbidity, and effectiveness in preventing bleeding--a systematic review of the literature*. Neurosurgery, 2004. **55**(4): p. 767-75; discussion 775-8.
422. Naggara, O.N., et al., *Endovascular treatment of intracranial unruptured aneurysms: systematic review and meta-analysis of the literature on safety and efficacy*. Radiology, 2010. **256**(3): p. 887-97.
423. Pierot, L., et al., *Immediate clinical outcome of patients harboring unruptured intracranial aneurysms treated by endovascular approach: results of the ATENA study*. Stroke, 2008. **39**(9): p. 2497-504.
424. Shapiro, M., et al., *Safety and efficacy of adjunctive balloon remodeling during endovascular treatment of intracranial aneurysms: a literature review*. AJNR Am J Neuroradiol, 2008. **29**(9): p. 1777-81.
425. Soeda, A., et al., *Endovascular treatment of asymptomatic cerebral aneurysms: anatomic and technical factors related to ischemic events and coil stabilization*. Neurol Med Chir (Tokyo), 2004. **44**(9): p. 456-65; discussion 466.
426. Lylyk, P., et al., *Endovascular reconstruction of intracranial arteries by stent placement and combined techniques*. J Neurosurg, 2002. **97**(6): p. 1306-13.
427. Jahshan, S., et al., *Results of stent-assisted vs non-stent-assisted endovascular therapies in 489 cerebral aneurysms: single-center experience*. Neurosurgery, 2013. **72**(2): p. 232-9.
428. Hwang, G., et al., *Comparison of 2-year angiographic outcomes of stent- and nonstent-assisted coil embolization in unruptured aneurysms with an unfavorable configuration for coiling*. AJNR Am J Neuroradiol, 2011. **32**(9): p. 1707-10.
429. Fargen, K.M., et al., *Long-term results of enterprise stent-assisted coiling of cerebral aneurysms*. Neurosurgery, 2012. **71**(2): p. 239-44; discussion 244.
430. McDougall, C.G., et al., *Bioactive versus bare platinum coils in the treatment of intracranial aneurysms: the MAPS (Matrix and Platinum Science) trial*. AJNR Am J Neuroradiol, 2014. **35**(5): p. 935-42.
431. Molyneux, A.J., et al., *Cerecyte coil trial: angiographic outcomes of a prospective randomized trial comparing endovascular coiling of cerebral aneurysms with either cerecyte or bare platinum coils*. Stroke, 2012. **43**(10): p. 2544-50.
432. Kallmes, D.F., et al., *Guglielmi detachable coil embolization for unruptured aneurysms in nonsurgical candidates: a cost-effectiveness exploration*. AJNR Am J Neuroradiol, 1998. **19**(1): p. 167-76.
433. Johnston, S.C., D.R. Gress, and J.G. Kahn, *Which unruptured cerebral aneurysms should be treated? A cost-utility analysis*. Neurology, 1999. **52**(9): p. 1806-15.
434. Lylyk, P., et al., *Curative endovascular reconstruction of cerebral aneurysms with the pipeline embolization device: the Buenos Aires experience*. Neurosurgery, 2009. **64**(4): p. 632-42; discussion 642-3; quiz N6.

435. Becske, T., et al., *Pipeline for uncoilable or failed aneurysms: results from a multicenter clinical trial*. Radiology, 2013. **267**(3): p. 858-68.
436. Becske, T., et al., *Pipeline for uncoilable or failed aneurysms: 3-year follow-up results*. J Neurosurg, 2017. **127**(1): p. 81-88.
437. Piano, M., et al., *Midterm and long-term follow-up of cerebral aneurysms treated with flow diverter devices: a single-center experience*. J Neurosurg, 2013. **118**(2): p. 408-16.
438. Mohlenbruch, M.A., et al., *The FRED flow-diverter stent for intracranial aneurysms: clinical study to assess safety and efficacy*. AJNR Am J Neuroradiol, 2015. **36**(6): p. 1155-61.
439. Alghamdi, F., et al., *The Silk flow-diverter stent for endovascular treatment of intracranial aneurysms*. Expert Rev Med Devices, 2015. **12**(6): p. 753-62.
440. Zhang, Y., et al., *Comparison of the flow diverter and stent-assisted coiling in large and giant aneurysms: safety and efficacy based on a propensity score-matched analysis*. Eur Radiol, 2016. **26**(7): p. 2369-77.
441. Wang, C., et al., *Flow diverter effect of LVIS stent on cerebral aneurysm hemodynamics: a comparison with Enterprise stents and the Pipeline device*. J Transl Med, 2016. **14**(1): p. 199.
442. Duman, E., et al., *Endovascular Treatment of Wide Necked Ruptured Saccular Aneurysms with Flow-Diverter Stent*. Turk Neurosurg, 2017. **27**(3): p. 362-367.
443. Morais, R., et al., *Endovascular treatment of intracranial aneurysms with the p64 flow diverter stent: mid-term results in 35 patients with 41 intracranial aneurysms*. Neuroradiology, 2017. **59**(3): p. 263-269.
444. Castano, C., et al., *Treatment of Barrow type 'B' carotid cavernous fistulas with flow diverter stent (Pipeline)*. Neuroradiol J, 2017. **30**(6): p. 607-614.
445. Rasskazoff, S., et al., *Endovascular treatment of a ruptured blood blister-like aneurysm with a flow-diverting stent*. Interv Neuroradiol, 2010. **16**(3): p. 255-8.
446. Cruz, J.P., et al., *Pipeline embolization device in aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. AJNR Am J Neuroradiol, 2013. **34**(2): p. 271-6.
447. Linfante, I., et al., *Flow diversion with Pipeline Embolic Device as treatment of subarachnoid hemorrhage secondary to blister aneurysms: dual-center experience and review of the literature*. J Neurointerv Surg, 2017. **9**(1): p. 29-33.
448. Madaelil, T.P., et al., *Flow Diversion in Ruptured Intracranial Aneurysms: A Meta-Analysis*. AJNR Am J Neuroradiol, 2017. **38**(3): p. 590-595.
449. Natarajan, S.K., et al., *Flow Diversion after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage*. Neurosurg Clin N Am, 2017. **28**(3): p. 375-388.
450. Brinjikji, W., et al., *Endovascular treatment of intracranial aneurysms with flow diverters: a meta-analysis*. Stroke, 2013. **44**(2): p. 442-7.
451. Raymond, J., et al., *Flow diversion in the treatment of aneurysms: a randomized care trial and registry*. J Neurosurg, 2017. **127**(3): p. 454-462.
452. Turk, A.S., 3rd, et al., *Flow diversion versus traditional endovascular coiling therapy: design of the prospective LARGE aneurysm randomized trial*. AJNR Am J Neuroradiol, 2014. **35**(7): p. 1341-5.
453. Turjman, F., et al., *EVIDENCE trial: design of a phase 2, randomized, controlled, multicenter study comparing flow diversion and traditional endovascular strategy in unruptured saccular wide-necked intracranial aneurysms*. Neuroradiology, 2015. **57**(1): p. 49-54.
454. Molyneux, A.J., et al., *Cerebral Aneurysm Multicenter European Onyx (CAMEO) trial: results of a prospective observational study in 20 European centers*. AJNR Am J Neuroradiol, 2004. **25**(1): p. 39-51.
455. Turk, A.S., et al., *Periprocedural safety of aneurysm embolization with the Medina Coil System: the early human experience*. J Neurointerv Surg, 2016. **8**(2): p. 168-72.
456. Piotin, M., et al., *Intracranial aneurysm coiling with PGLA-coated coils versus bare platinum coils: long-term anatomic follow-up*. Neuroradiology, 2012. **54**(4): p. 345-8.
457. Feng, M.T., et al., *Endovascular Embolization of Intracranial Aneurysms: To Use Stent(s) or Not? Systematic Review and Meta-analysis*. World Neurosurg, 2016. **93**: p. 271-8.
458. Asnafi, S., et al., *Efficacy and Safety of the Woven EndoBridge (WEB) Device for the Treatment of Intracranial Aneurysms: A Systematic Review and Meta-Analysis*. AJNR Am J Neuroradiol, 2016. **37**(12): p. 2287-2292.
459. Aguilar-Perez, M., et al., *Coil occlusion of wide-neck bifurcation aneurysms assisted by a novel intra- to extra-aneurysmal neck-bridging device (pCONus): initial experience*. AJNR Am J Neuroradiol, 2014. **35**(5): p. 965-71.
460. Mukherjee, S., et al., *PulseRider-assisted treatment of wide-necked intracranial bifurcation aneurysms: safety and feasibility study*. J Neurosurg, 2017. **127**(1): p. 61-68.
461. Perez, M.A., et al., *Use of the pCONus as an adjunct to coil embolization of acutely ruptured aneurysms*. J Neurointerv Surg, 2017. **9**(1): p. 39-44.
462. Perez, M.A., et al., *Intra-aneurysmal hemodynamics: evaluation of pCONus and pCANvas bifurcation aneurysm devices using DSA optical flow imaging*. J Neurointerv Surg, 2016. **8**(11): p. 1197-1201.
463. Nguyen, T.N., et al., *Comparison of ruptured vs unruptured aneurysms in recanalization after coil embolization*. Surg Neurol, 2007. **68**(1): p. 19-23.

464. Heros, R.C., *International Subarachnoid Aneurysm Trial analysis*. J Neurosurg, 2008. **108**(3): p. 433-5.
465. Mitchell, P., et al., *Could late rebleeding overturn the superiority of cranial aneurysm coil embolization over clip ligation seen in the International Subarachnoid Aneurysm Trial?* J Neurosurg, 2008. **108**(3): p. 437-42.
466. Molyneux, A.J., et al., *Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): long-term follow-up*. Lancet Neurol, 2009. **8**(5): p. 427-33.
467. Schaafsma, J.D., et al., *Long-term recurrent subarachnoid hemorrhage after adequate coiling versus clipping of ruptured intracranial aneurysms*. Stroke, 2009. **40**(5): p. 1758-63.
468. Murayama, Y., et al., *Guglielmi detachable coil embolization of cerebral aneurysms: 11 years' experience*. J Neurosurg, 2003. **98**(5): p. 959-66.
469. Ioannidis, I., et al., *Endovascular treatment of very small intracranial aneurysms*. J Neurosurg, 2010. **112**(3): p. 551-6.
470. Piotin, M., et al., *Stent-assisted coiling of intracranial aneurysms: clinical and angiographic results in 216 consecutive aneurysms*. Stroke, 2010. **41**(1): p. 110-5.
471. Khan, S.H., et al., *Comparison of coil types in aneurysm recurrence*. Clin Neurol Neurosurg, 2012. **114**(1): p. 12-6.
472. Wong, G.K., S.C. Yu, and W.S. Poon, *Clinical and angiographic outcome of intracranial aneurysms treated with Matrix detachable coils in Chinese patients*. Surg Neurol, 2007. **67**(2): p. 122-6; discussion 126.
473. Kang, H.S., et al., *Short-term outcome of intracranial aneurysms treated with polyglycolic acid/lactide copolymer-coated coils compared to historical controls treated with bare platinum coils: a single-center experience*. AJNR Am J Neuroradiol, 2005. **26**(8): p. 1921-8.
474. Youn, S.W., et al., *Matrix(2) coils in embolization of intracranial aneurysms: 1-year outcome and comparison with bare platinum coil group in a single institution*. AJNR Am J Neuroradiol, 2011. **32**(9): p. 1745-50.
475. Cloft, H.J. and H. Investigators, *HydroCoil for Endovascular Aneurysm Occlusion (HEAL) study: 3-6 month angiographic follow-up results*. AJNR Am J Neuroradiol, 2007. **28**(1): p. 152-4.
476. White, P.M., et al., *Hydrogel-coated coils versus bare platinum coils for the endovascular treatment of intracranial aneurysms (HELPS): a randomised controlled trial*. Lancet, 2011. **377**(9778): p. 1655-62.
477. Ringer, A.J., et al., *Defining the risk of retreatment for aneurysm recurrence or residual after initial treatment by endovascular coiling: a multicenter study*. Neurosurgery, 2009. **65**(2): p. 311-5; discussion 315.
478. Hendee, W.R. and F.M. Edwards, *ALARA and an integrated approach to radiation protection*. Semin Nucl Med, 1986. **16**(2): p. 142-50.
479. Meyers, P.M., et al., *Society of NeuroInterventional Surgery Standards of Practice: general considerations*. J Neurointerv Surg, 2012. **4**(1): p. 11-5.
480. Shohji, T., et al., *Radiation Exposure during Cerebral Artery Aneurysm Coil Embolization: the Current Situation and Measures to Prevent Radiation Injury*. Interv Neuroradiol, 2007. **13 Suppl 1**: p. 73-83.
481. Darsaut, T.E., et al., *The design of the Canadian UnRuptured Endovascular versus Surgery (CURES) trial*. Can J Neurol Sci, 2011. **38**(2): p. 236-41.
482. Alexander, M.D., et al., *Patient radiation exposure during diagnostic and therapeutic interventional neuroradiology procedures*. J Neurointerv Surg, 2010. **2**(1): p. 6-10.
483. Stecker, M.S., et al., *Guidelines for patient radiation dose management*. J Vasc Interv Radiol, 2009. **20**(7 Suppl): p. S263-73.
484. Miller, D.L., et al., *Quality improvement guidelines for recording patient radiation dose in the medical record for fluoroscopically guided procedures*. J Vasc Interv Radiol, 2012. **23**(1): p. 11-8.
485. Darsaut, T.E., et al., *Surgical clipping or endovascular coiling for unruptured intracranial aneurysms: a pragmatic randomised trial*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2017.
486. Ruan, C., et al., *Endovascular coiling vs. surgical clipping for unruptured intracranial aneurysm: A meta-analysis*. Br J Neurosurg, 2015. **29**(4): p. 485-92.
487. Hwang, J.S., et al., *Endovascular coiling versus neurosurgical clipping in patients with unruptured intracranial aneurysm: a systematic review*. BMC Neurol, 2012. **12**: p. 99.
488. Song, J., B.S. Kim, and Y.S. Shin, *Treatment outcomes of unruptured intracranial aneurysm; experience of 1,231 consecutive aneurysms*. Acta Neurochir (Wien), 2015. **157**(8): p. 1303-10; discussion 1311.
489. Gerlach, R., et al., *Treatment related morbidity of unruptured intracranial aneurysms: results of a prospective single centre series with an interdisciplinary approach over a 6 year period (1999-2005)*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2007. **78**(8): p. 864-71.
490. Hoh, B.L., et al., *Length of stay and total hospital charges of clipping versus coiling for ruptured and unruptured adult cerebral aneurysms in the Nationwide Inpatient Sample database 2002 to 2006*. Stroke, 2010. **41**(2): p. 337-42.
491. Bonares, M.J., et al., *Behavioral profile of unruptured intracranial aneurysms: a systematic review*. Ann Clin Transl Neurol, 2014. **1**(3): p. 220-32.
492. Towgood, K., J.A. Ogden, and E. Mee, *Neurological, neuropsychological, and functional outcome following treatment for unruptured intracranial aneurysms*. J Int Neuropsychol Soc, 2005. **11**(5): p. 522-34.

493. Brundl, E., et al., *Treatment of Unruptured Intracranial Aneurysms and Cognitive Performance: Preliminary Results of a Prospective Clinical Trial*. *World Neurosurg*, 2016. **94**: p. 145-156.
494. Molyneux, A.J., et al., *International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion*. *Lancet*, 2005. **366**(9488): p. 809-17.
495. Risselada, R., et al., *Prediction of 60 day case-fatality after aneurysmal subarachnoid haemorrhage: results from the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT)*. *Eur J Epidemiol*, 2010. **25**(4): p. 261-6.
496. Bakker, N.A., et al., *International subarachnoid aneurysm trial 2009: endovascular coiling of ruptured intracranial aneurysms has no significant advantage over neurosurgical clipping*. *Neurosurgery*, 2010. **66**(5): p. 961-2.
497. Nichols, D.A., R.D. Brown, Jr., and F.B. Meyer, *Coils or clips in subarachnoid haemorrhage?* *Lancet*, 2002. **360**(9342): p. 1262-3.
498. Broderick, J., *Clipping or coiling: the first step for ruptured aneurysms*. *Lancet Neurol*, 2009. **8**(5): p. 414-5.
499. Molyneux, A.J., et al., *The durability of endovascular coiling versus neurosurgical clipping of ruptured cerebral aneurysms: 18 year follow-up of the UK cohort of the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT)*. *Lancet*, 2015. **385**(9969): p. 691-7.
500. McDougall, C.G., et al., *The Barrow Ruptured Aneurysm Trial*. *J Neurosurg*, 2012. **116**(1): p. 135-44.
501. Spetzler, R.F., et al., *Analysis of saccular aneurysms in the Barrow Ruptured Aneurysm Trial*. *J Neurosurg*, 2018. **128**(1): p. 120-125.
502. Koivisto, T., et al., *Outcomes of early endovascular versus surgical treatment of ruptured cerebral aneurysms. A prospective randomized study*. *Stroke*, 2000. **31**(10): p. 2369-77.
503. Investigators, C., *Rates of delayed rebleeding from intracranial aneurysms are low after surgical and endovascular treatment*. *Stroke*, 2006. **37**(6): p. 1437-42.
504. Hoh, B.L., et al., *Effect of clipping, craniotomy, or intravascular coiling on cerebral vasospasm and patient outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. *Neurosurgery*, 2004. **55**(4): p. 779-86; discussion 786-9.
505. Deng, J., Z. Zhao, and G. Gao, *Periprocedural complications associated with endovascular embolisation of intracranial ruptured aneurysms with matrix coils*. *Singapore Med J*, 2007. **48**(5): p. 429-33.
506. Kodama, N., et al., *[Surgical treatment of the middle cerebral artery aneurysm--from the experiences of 174 cases (author's transl)]*. *No Shinkei Geka*, 1979. **7**(1): p. 71-8.
507. Regli, L., et al., *Endovascular coiling compared with surgical clipping for the treatment of unruptured middle cerebral artery aneurysms: an update*. *Acta Neurochir Suppl*, 2002. **82**: p. 41-6.
508. Kremer, C., et al., *Outcome after endovascular treatment of Hunt and Hess grade IV or V aneurysms: comparison of anterior versus posterior circulation*. *Stroke*, 1999. **30**(12): p. 2617-22.
509. Hwang, S.K., et al., *Endovascular treatment for unruptured intracranial aneurysms in elderly patients: single-center report*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2011. **32**(6): p. 1087-90.
510. Cai, Y., et al., *Endovascular treatment of intracranial aneurysms in the elderly: single-center experience in 63 consecutive patients*. *Neurosurgery*, 2005. **57**(6): p. 1096-102; discussion 1096-102.
511. Karamanakos, P.N., et al., *The impact of endovascular management on the outcome of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in the elderly in eastern Finland*. *Acta Neurochir (Wien)*, 2010. **152**(9): p. 1493-502.
512. Rinne, J., et al., *Analysis of 561 patients with 690 middle cerebral artery aneurysms: anatomic and clinical features as correlated to management outcome*. *Neurosurgery*, 1996. **38**(1): p. 2-11.
513. van Loon, J. and G. Wilms, *Endovascular treatment of Hunt and Hess grade IV and V aneurysms*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2003. **24**(4): p. 778; author reply 778.
514. Proust, F., et al., *Interdisciplinary treatment of ruptured cerebral aneurysms in elderly patients*. *J Neurosurg*, 2010. **112**(6): p. 1200-7.
515. Lusseveld, E., et al., *Endovascular coiling versus neurosurgical clipping in patients with a ruptured basilar tip aneurysm*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002. **73**(5): p. 591-3.
516. Lempert, T.E., et al., *Endovascular treatment of ruptured posterior circulation cerebral aneurysms. Clinical and angiographic outcomes*. *Stroke*, 2000. **31**(1): p. 100-10.
517. Uda, K., et al., *Endovascular treatment of basilar artery trunk aneurysms with Guglielmi detachable coils: clinical experience with 41 aneurysms in 39 patients*. *J Neurosurg*, 2001. **95**(4): p. 624-32.
518. Hutton, B., D. Moher, and C. Cameron, *The PRISMA Extension Statement*. *Ann Intern Med*, 2015. **163**(7): p. 566-7.
519. Park, D.H., et al., *Angiographic features, surgical management and outcomes of proximal middle cerebral artery aneurysms*. *Clin Neurol Neurosurg*, 2008. **110**(6): p. 544-51.
520. Guresir, E., et al., *Treatment results for complex middle cerebral artery aneurysms. A prospective single-center series*. *Acta Neurochir (Wien)*, 2011. **153**(6): p. 1247-52.
521. Diaz, O.M., et al., *Middle cerebral artery aneurysms: a single-center series comparing endovascular and surgical treatment*. *World Neurosurg*, 2014. **81**(2): p. 322-9.
522. Dammann, P., et al., *Outcome for unruptured middle cerebral artery aneurysm treatment: surgical and endovascular approach in a single center*. *Neurosurg Rev*, 2014.

523. Regli, L., A. Uske, and N. de Tribolet, *Endovascular coil placement compared with surgical clipping for the treatment of unruptured middle cerebral artery aneurysms: a consecutive series*. J Neurosurg, 1999. **90**(6): p. 1025-30.
524. van Dijk, J.M., et al., *Surgical clipping as the preferred treatment for aneurysms of the middle cerebral artery*. Acta Neurochir (Wien), 2011. **153**(11): p. 2111-7.
525. Choi, S.W., et al., *Surgical treatment of unruptured intracranial middle cerebral artery aneurysms: angiographic and clinical outcomes in 143 aneurysms*. J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg, 2012. **14**(4): p. 289-94.
526. Abla, A.A., et al., *Results of endovascular treatment of middle cerebral artery aneurysms after first giving consideration to clipping*. Acta Neurochir (Wien), 2013. **155**(4): p. 559-68.
527. Rodriguez-Hernandez, A., et al., *Current management of middle cerebral artery aneurysms: surgical results with a "clip first" policy*. Neurosurgery, 2013. **72**(3): p. 415-27.
528. Kim, B.M., et al., *Coil embolization of unruptured middle cerebral artery aneurysms*. Neurosurgery, 2011. **68**(2): p. 346-53; discussion 353-4.
529. Lubicz, B., et al., *Endovascular treatment of middle cerebral artery aneurysms*. Neurocrit Care, 2006. **5**(2): p. 93-101.
530. Oishi, H., et al., *Endovascular treatment with bare platinum coils for middle cerebral artery aneurysms*. Neurol Med Chir (Tokyo), 2009. **49**(7): p. 287-93.
531. Quadros, R.S., et al., *Endovascular treatment of middle cerebral artery aneurysms as first option: a single center experience of 92 aneurysms*. AJNR Am J Neuroradiol, 2007. **28**(8): p. 1567-72.
532. Doerfler, A., et al., *Endovascular treatment of middle cerebral artery aneurysms with electrolytically detachable coils*. AJNR Am J Neuroradiol, 2006. **27**(3): p. 513-20.
533. Mortimer, A.M., et al., *Endovascular treatment of 300 consecutive middle cerebral artery aneurysms: clinical and radiologic outcomes*. AJNR Am J Neuroradiol, 2014. **35**(4): p. 706-14.
534. Hirota, N., et al., *Angiographic and clinical results after endovascular treatment for middle cerebral artery berry aneurysms*. Neuroradiol J, 2007. **20**(1): p. 89-101.
535. Vendrell, J.F., et al., *Endovascular treatment of 174 middle cerebral artery aneurysms: clinical outcome and radiologic results at long-term follow-up*. Radiology, 2009. **253**(1): p. 191-8.
536. Cho, Y.D., et al., *Endovascular coil embolization of middle cerebral artery aneurysms of the proximal (M1) segment*. Neuroradiology, 2013. **55**(9): p. 1097-102.
537. Bracard, S., et al., *Endovascular coil occlusion of 152 middle cerebral artery aneurysms: initial and midterm angiographic and clinical results*. J Neurosurg, 2010. **112**(4): p. 703-8.
538. Hur, C.W., et al., *Eleven Year's Single Center Experience of Endovascular Treatment of Anterior Communicating Artery Aneurysms: Focused on Digital Subtraction Angiography Follow-Up Results*. J Korean Neurosurg Soc, 2015. **58**(3): p. 184-91.
539. Asif, K., et al., *E-023 Consecutive Endovascular Treatment of Ruptured Very Small (<3 mm) Anterior Communicating (ACom) Artery Aneurysms: A Single Center Experience*. J Neurointerv Surg, 2014. **6 Suppl 1**: p. A48.
540. Li, J.W. and C.H. Shi, *Endovascular treatment of complicated ruptured anterior communicating artery aneurysms based on the anatomical features of the anterior communicating artery complex*. Neurol India, 2012. **60**(1): p. 55-60.
541. Raslan, A.M., et al., *Neuroform stent-assisted embolization of incidental anterior communicating artery aneurysms: long-term clinical and angiographic follow-up*. Neurosurgery, 2011. **69**(1): p. 27-37; discussion 37.
542. Guglielmi, G., et al., *Endovascular treatment of 306 anterior communicating artery aneurysms: overall, perioperative results*. J Neurosurg, 2009. **110**(5): p. 874-9.
543. Nakai, Y., et al., *Endovascular treatment of ruptured anterior communicating artery aneurysms. Results and technical considerations*. Interv Neuroradiol, 2006. **12**(Suppl 1): p. 61-6.
544. Elias, T., et al., *Endovascular treatment of anterior communicating artery aneurysms: results of clinical and radiological outcome in Newcastle*. Br J Neurosurg, 2003. **17**(3): p. 278-86.
545. Leclerc, X., et al., *Aneurysms of the anterior communicating artery treated with Guglielmi detachable coils: follow-up with contrast-enhanced MR angiography*. AJNR Am J Neuroradiol, 2002. **23**(7): p. 1121-7.
546. Lownie, S.P., et al., *Clinical presentation and management of giant anterior communicating artery region aneurysms*. J Neurosurg, 2000. **92**(2): p. 267-77.
547. Schuette, A.J., et al., *Endovascular therapy of very small aneurysms of the anterior communicating artery: five-fold increased incidence of rupture*. Neurosurgery, 2011. **68**(3): p. 731-7; discussion 737.
548. Lin, C.L., A.L. Kwan, and S.L. Howng, *Surgical outcome of anterior communicating artery aneurysms*. Kaohsiung J Med Sci, 1998. **14**(9): p. 561-8.
549. Awad, I.A. and J.R. Little, *Perioperative management and outcome after surgical treatment of anterior cerebral artery aneurysms*. Can J Neurol Sci, 1991. **18**(2): p. 120-5.
550. Bradac, O., et al., *Aneurysm treatment in Europe 2010: an internet survey*. Acta Neurochir (Wien), 2012. **154**(6): p. 971-8; discussion 977-8.
551. Qureshi, A.I., et al., *Impact of International Subarachnoid Aneurysm Trial results on treatment of ruptured intracranial aneurysms in the United States. Clinical article*. J Neurosurg, 2011. **114**(3): p. 834-41.

552. Smith, G.A., et al., *Geographic variation and regional trends in adoption of endovascular techniques for cerebral aneurysms*. J Neurosurg, 2011. **114**(6): p. 1768-77.
553. Andaluz, N. and M. Zuccarello, *Recent trends in the treatment of cerebral aneurysms: analysis of a nationwide inpatient database*. J Neurosurg, 2008. **108**(6): p. 1163-9.
554. Aghakhani, N., et al., *Surgical management of unruptured intracranial aneurysms that are inappropriate for endovascular treatment: experience based on two academic centers*. Neurosurgery, 2008. **62**(6): p. 1227-34; discussion 1234-5.
555. Suzuki, S., et al., *Endovascular treatment of middle cerebral artery aneurysms with detachable coils: angiographic and clinical outcomes in 115 consecutive patients*. Neurosurgery, 2009. **64**(5): p. 876-88; discussion 888-9.
556. Lanzino, G. and W. Brinjikji, *Embolization of middle cerebral artery aneurysms: ready for prime time?* J Neurosurg, 2010. **112**(4): p. 701-2; discussion 702.
557. Kim, K.H., et al., *Endovascular coiling of middle cerebral artery aneurysms as an alternative to surgical clipping*. J Clin Neurosci, 2013. **20**(4): p. 520-2.
558. Lawton, M.T., *Editorial: middle cerebral artery aneurysms*. J Neurosurg, 2013. **118**(5): p. 947-8; discussion 948-9.
559. Heros, R.C. and M.J. Fritsch, *Surgical management of middle cerebral artery aneurysms*. Neurosurgery, 2001. **48**(4): p. 780-5; discussion 785-6.
560. Iijima, A., et al., *Endovascular treatment with coils of 149 middle cerebral artery berry aneurysms*. Radiology, 2005. **237**(2): p. 611-9.
561. Horowitz, M., et al., *Clinical and anatomic outcomes after endovascular coiling of middle cerebral artery aneurysms: report on 30 treated aneurysms and review of the literature*. Surg Neurol, 2006. **66**(2): p. 167-71; discussion 171.
562. Yang, P., et al., *Endovascular treatment of wide-neck middle cerebral artery aneurysms with stents: a review of 16 cases*. AJNR Am J Neuroradiol, 2010. **31**(5): p. 940-6.
563. Vendrell, J.F., et al., *Stent-assisted coiling of complex middle cerebral artery aneurysms: initial and midterm results*. AJNR Am J Neuroradiol, 2011. **32**(2): p. 259-63.
564. Dashti, R., et al., *Microneurosurgical management of middle cerebral artery bifurcation aneurysms*. Surg Neurol, 2007. **67**(5): p. 441-56.
565. Dashti, R., et al., *Microneurosurgical management of proximal middle cerebral artery aneurysms*. Surg Neurol, 2007. **67**(1): p. 6-14.
566. Deruty, R., et al., *Management of unruptured cerebral aneurysms*. Neurol Res, 1996. **18**(1): p. 39-44.
567. Hernesniemi, J., et al., *Microneurosurgical management of anterior communicating artery aneurysms*. Surg Neurol, 2008. **70**(1): p. 8-28; discussion 29.
568. Rhoton, A.L., Jr. and D. Perlmutter, *Microsurgical anatomy of anterior communicating artery aneurysms*. Neurol Res, 1980. **2**(3-4): p. 217-51.
569. Rhoton, A.L., Jr., *Anatomy of saccular aneurysms*. Surg Neurol, 1980. **14**(1): p. 59-66.
570. Rhoton, A.L., Jr., *Aneurysms*. Neurosurgery, 2002. **51**(4 Suppl): p. S121-58.
571. Islak, C., *The retreatment: indications, technique and results*. Eur J Radiol, 2013. **82**(10): p. 1659-64.
572. Kang, H.S., et al., *Repeat endovascular treatment in post-embolization recurrent intracranial aneurysms*. Neurosurgery, 2006. **58**(1): p. 60-70; discussion 60-70.
573. Matsumaru, Y., et al., *Retreatment of cerebral aneurysms after guglielmi detachable coil embolization*. Interv Neuroradiol, 2004. **10 Suppl 1**: p. 167-71.
574. Renowden, S.A., et al., *Retreatment of previously embolized cerebral aneurysms: the risk of further coil embolization does not negate the advantage of the initial embolization*. AJNR Am J Neuroradiol, 2008. **29**(7): p. 1401-4.
575. Ries, T., et al., *Long-term follow-up of cerebral aneurysms after endovascular therapy prediction and outcome of retreatment*. AJNR Am J Neuroradiol, 2007. **28**(9): p. 1755-61.
576. Teleb, M.S., et al., *Safety and predictors of aneurysm retreatment for remnant intracranial aneurysm after initial endovascular embolization*. J Neurointerv Surg, 2013.
577. Songsaeng, D., et al., *Impact of anatomical variations of the circle of Willis on the incidence of aneurysms and their recurrence rate following endovascular treatment*. Clin Radiol, 2010. **65**(11): p. 895-901.
578. Campi, A., et al., *Retreatment of ruptured cerebral aneurysms in patients randomized by coiling or clipping in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT)*. Stroke, 2007. **38**(5): p. 1538-44.
579. Mira, J.M., et al., *Risk of rupture in unruptured anterior communicating artery aneurysms: meta-analysis of natural history studies*. Surg Neurol, 2006. **66 Suppl 3**: p. S12-9; discussion S19.
580. Spetzler, R.F., et al., *The Barrow Ruptured Aneurysm Trial: 6-year results*. J Neurosurg, 2015. **123**(3): p. 609-17.
581. Moon, K., et al., *Treatment of Ruptured Anterior Communicating Artery Aneurysms: Equipose in the Endovascular Era?* Neurosurgery, 2015. **77**(4): p. 566-71; discussion 571.
582. Morgan, M.K., et al., *Outcome for middle cerebral artery aneurysm surgery*. Neurosurgery, 2010. **67**(3): p. 755-61; discussion 761.
583. Blackburn, S.L., et al., *Endovascular and Surgical Treatment of Unruptured MCA Aneurysms: Meta-Analysis and Review of the Literature*. Stroke Res Treat, 2014. **2014**: p. 348147.

584. Chung, J., et al., *Microsurgical clipping of unruptured middle cerebral artery bifurcation aneurysms: incidence of and risk factors for procedure-related complications*. World Neurosurg, 2015. **83**(5): p. 666-72.
585. Abla, A.A. and M.T. Lawton, *Predictors of Complications with Unruptured Middle Cerebral Artery Aneurysm Clipping in a Surgically Treated Series of 416 Patients: A Clip First Approach Is Still Best*. World Neurosurg, 2015. **84**(4): p. 884-5.
586. Fang, Y.B., et al., *Application of endovascular coiling and subsequent Onyx 34 embolization in anterior communicating artery aneurysms with adjacent hematoma*. Clin Neurol Neurosurg, 2014. **123**: p. 40-4.
587. Sun, L., et al., *Predictor's analysis of anterior circulation cerebral infarction after the endovascular treatment of anterior communicating artery aneurysms*. J Res Med Sci, 2014. **19**(4): p. 304-9.
588. Johnson, A.K., et al., *Stent assisted embolization of 64 anterior communicating artery aneurysms*. J Neurointerv Surg, 2013. **5 Suppl 3**: p. iii62-5.
589. Huang, Q.H., et al., *Endovascular treatment of acutely ruptured, wide-necked anterior communicating artery aneurysms using the Enterprise stent*. J Clin Neurosci, 2013. **20**(2): p. 267-71.
590. Fang, C., et al., *Treatment of complex ruptured anterior communicating arterial aneurysms by endovascular coil embolisation of the anterior communicating artery*. Br J Neurosurg, 2011. **25**(5): p. 591-5.
591. Chung, J., et al., *Treatment of ruptured anterior communicating artery aneurysm accompanying intracerebral hematomas: endovascular coiling followed by hematoma evacuation with burr hole trephination and catheterization*. Acta Neurochir (Wien), 2009. **151**(8): p. 917-23; discussion 923.
592. Tsutsumi, M., et al., *Endovascular treatment of tiny ruptured anterior communicating artery aneurysms*. Neuroradiology, 2008. **50**(6): p. 509-15.
593. Lubicz, B., et al., *Endovascular treatment of proximal superior middle cerebral artery aneurysms*. Neuroradiology, 2012. **54**(11): p. 1267-73.
594. Gory, B., et al., *Endovascular treatment of middle cerebral artery aneurysms for 120 nonselected patients: a prospective cohort study*. AJNR Am J Neuroradiol, 2014. **35**(4): p. 715-20.
595. Pierot, L., et al., *Endovascular WEB flow disruption in middle cerebral artery aneurysms: preliminary feasibility, clinical, and anatomical results in a multicenter study*. Neurosurgery, 2013. **73**(1): p. 27-34; discussion 34-5.
596. Guglielmi, G., et al., *Endovascular treatment of middle cerebral artery aneurysms. Overall perioperative results. Apropos of 113 cases*. Interv Neuroradiol, 2008. **14**(3): p. 241-5.
597. Sekhar, L.N., et al., *Microsurgical management of anterior communicating artery aneurysms*. Neurosurgery, 2007. **61**(5 Suppl 2): p. 273-90; discussion 290-2.
598. Finitisis, S., et al., *Endovascular treatment of ACom intracranial aneurysms. Report on series of 280 patients*. Interv Neuroradiol, 2010. **16**(1): p. 7-16.
599. Ito, H., et al., *Impact of Aneurysmal Neck Position in Endovascular Therapy for Anterior Communicating Artery Aneurysms*. Neurol Med Chir (Tokyo), 2016. **56**(1): p. 21-6.
600. Birknes, J.K., et al., *Feasibility and limitations of endovascular coil embolization of anterior communicating artery aneurysms: morphological considerations*. Neurosurgery, 2006. **59**(1): p. 43-52; discussion 43-52.
601. Proust, F., et al., *Treatment of anterior communicating artery aneurysms: complementary aspects of microsurgical and endovascular procedures*. J Neurosurg, 2003. **99**(1): p. 3-14.
602. Cherian, M.P., et al., *Outcomes of endovascular coiling of anterior communicating artery aneurysms in the early post-rupture period: a prospective analysis*. Neurol India, 2011. **59**(2): p. 218-23.
603. Lee, J.Y., et al., *Endovascular Treatment of 429 Anterior Communicating Artery Aneurysms Using Bare-Platinum Coils : Clinical and Radiologic Outcomes at the Long-term Follow-up*. J Korean Neurosurg Soc, 2015. **57**(3): p. 159-66.
604. Kim, S.Y., et al., *Microsurgical efficacy and safety of a right-hemispheric approach for unruptured anterior communicating artery aneurysms*. Clin Neurol Neurosurg, 2015. **137**: p. 62-6.
605. Gherasim, D.N., et al., *Endovascular treatment of wide-neck anterior communicating artery aneurysms using WEB-DL and WEB-SL: short-term results in a multicenter study*. AJNR Am J Neuroradiol, 2015. **36**(6): p. 1150-4.
606. Clarencon, F., et al., *Flow Diverter Stents for the Treatment of Anterior Cerebral Artery Aneurysms: Safety and Effectiveness*. Clin Neuroradiol, 2015.
607. de Araujo Junior, A.S., et al., *Prospective factors of temporary arterial occlusion during anterior communicating artery aneurysm repair*. Acta Neurochir Suppl, 2015. **120**: p. 231-5.
608. Nakajima, H., et al., *Direct surgical treatment of giant intracranial aneurysms on the anterior communicating artery or anterior cerebral artery*. Neurol Med Chir (Tokyo), 2013. **53**(3): p. 153-6.
609. Muroi, C., et al., *Patterns of aneurysm recurrence*. Neurosurgery, 2013. **72**(5): p. E874.
610. Leng, B., et al., *Endovascular treatment of intracranial aneurysms with detachable coils: correlation between aneurysm volume, packing, and angiographic recurrence*. J Neurointerv Surg, 2013.
611. Crobbedu, E., et al., *Review of 2 decades of aneurysm-recurrence literature, part 1: reducing recurrence after endovascular coiling*. AJNR Am J Neuroradiol, 2013. **34**(2): p. 266-70.
612. Crobbedu, E., et al., *Review of 2 decades of aneurysm-recurrence literature, part 2: Managing recurrence after endovascular coiling*. AJNR Am J Neuroradiol, 2013. **34**(3): p. 481-5.

613. Abdihalim, M., et al., *Are Coil Compaction and Aneurysmal Growth Two Distinct Etiologies Leading to Recurrence Following Endovascular Treatment of Intracranial Aneurysms?* J Neuroimaging, 2013.
614. Hasan, D.M., et al., *Cerebral aneurysm sac growth as the etiology of recurrence after successful coil embolization.* Stroke, 2012. **43**(3): p. 866-8.
615. Songsaeng, D., et al., *Impact of individual intracranial arterial aneurysm morphology on initial obliteration and recurrence rates of endovascular treatments: a multivariate analysis.* J Neurosurg, 2011. **114**(4): p. 994-1002.
616. Ries, T., et al., *Quantification of recurrence volumes after endovascular treatment of cerebral aneurysm as surrogate endpoint for treatment stability.* Neuroradiology, 2011. **53**(8): p. 593-8.
617. Plowman, R.S., et al., *Sixteen-year single-surgeon experience with coil embolization for ruptured intracranial aneurysms: recurrence rates and incidence of late rebleeding. Clinical article.* J Neurosurg, 2011. **114**(3): p. 863-74.
618. Cloft, H.J. and D.F. Kallmes, *Observer agreement in the assessment of minor and major cerebral aneurysm recurrence.* Interv Neuroradiol, 2011. **17**(4): p. 411-4.
619. Boet, R., et al., *Aneurysm recurrence after treatment of paraclinoid/ophthalmic segment aneurysms--a treatment-modality assessment.* Acta Neurochir (Wien), 2005. **147**(6): p. 611-6; discussion 616.
620. Dammann, P., et al., *Outcome for unruptured middle cerebral artery aneurysm treatment: surgical and endovascular approach in a single center.* Neurosurg Rev, 2014. **37**(4): p. 643-51.
621. Dashti, R., et al., *Microneurosurgical management of distal middle cerebral artery aneurysms.* Surg Neurol, 2007. **67**(6): p. 553-63.
622. Crompton, M.R., *Intracerebral haematoma complicating ruptured cerebral berry aneurysm.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1962. **25**: p. 378-86.
623. Shimoda, M., et al., *Surgical indications in patients with an intracerebral hemorrhage due to ruptured middle cerebral artery aneurysm.* J Neurosurg, 1997. **87**(2): p. 170-5.
624. Yoshimoto, Y., et al., *Intraparenchymal and intrasylvian haematomas secondary to ruptured middle cerebral artery aneurysms: prognostic factors and therapeutic considerations.* Br J Neurosurg, 1999. **13**(1): p. 18-24.
625. Bohnstedt, B.N., et al., *Outcomes for clip ligation and hematoma evacuation associated with 102 patients with ruptured middle cerebral artery aneurysms.* World Neurosurg, 2013. **80**(3-4): p. 335-41.
626. Guresir, E., et al., *Subarachnoid hemorrhage and intracerebral hematoma: incidence, prognostic factors, and outcome.* Neurosurgery, 2008. **63**(6): p. 1088-93; discussion 1093-4.
627. Heiskanen, O., et al., *Acute surgery for intracerebral haematomas caused by rupture of an intracranial arterial aneurysm. A prospective randomized study.* Acta Neurochir (Wien), 1988. **90**(3-4): p. 81-3.
628. Lee, J.G., et al., *Comparative Results of the Patients with Intracerebral and Intra-sylvian Hematoma in Ruptured Middle Cerebral Artery Aneurysms.* J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg, 2013. **15**(3): p. 200-5.
629. Nowak, G., et al., *Intracerebral hematomas caused by aneurysm rupture. Experience with 67 cases.* Neurosurg Rev, 1998. **21**(1): p. 5-9.
630. Pasqualin, A., et al., *Intracranial hematomas following aneurysmal rupture: experience with 309 cases.* Surg Neurol, 1986. **25**(1): p. 6-17.
631. Prat, R. and I. Galeano, *Early surgical treatment of middle cerebral artery aneurysms associated with intracerebral haematoma.* Clin Neurol Neurosurg, 2007. **109**(5): p. 431-5.
632. Rosengart, A.J., et al., *Prognostic factors for outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage.* Stroke, 2007. **38**(8): p. 2315-21.
633. Tapaninaho, A., J. Hernesniemi, and M. Vapalahti, *Emergency treatment of cerebral aneurysms with large haematomas.* Acta Neurochir (Wien), 1988. **91**(1-2): p. 21-4.
634. Wheelock, B., et al., *Timing of surgery for intracerebral hematomas due to aneurysm rupture.* J Neurosurg, 1983. **58**(4): p. 476-81.

Seznam publikací

1. publikace *in extenso*, které jsou podkladem disertace

a) s IF:

Články

Steklacova A., Bradac O, de Lacy P, Lacman J, Charvat F, Benes V., "Coil mainly" policy in management of intracranial ACoA aneurysms: single-centre experience with the systematic review of literature and meta-analysis. *Neurosurg Rev.* 2017 Nov 28. [Epub ahead of print]. IF - 2.060

Steklacova A., Bradac O., Charvat F., De Lacy P., Benes V., "Clip first" policy in management of intracranial MCA aneurysms: Single-centre experience with a systematic review of literature. *Acta Neurochir (Wien).* 2016 Mar;158(3):533-46. IF - 1.881

2. publikace *in extenso* bez vztahu k tématu disertace

a) s IF:

Články

Steklacova A., Bradac O, de Lacy P, Benes V., E-WIN Project 2016: Evaluating the Current Gender Situation in Neurosurgery Across Europe-An Interactive, Multiple-Level Survey. *World Neurosurg.* 2017 Aug;104:48-60. 2016 IF – 2.592

Bradac O, **Steklacova A.**, Nebrenska K, Vrana J, de Lacy P, Benes V., Accuracy of VarioGuide Frameless Stereotactic System Against Frame-Based Stereotaxy: Prospective, Randomized, Single-Center Study. *World Neurosurg.* 2017 Aug;104:831-840. 2016 IF – 2.592

Bradáč O., **Štekláčová A.**, Kramář F., Beneš V., Stereotaktické biopsie mozkových patologií systémem Varioguide – zkušenosti ze 101 výkonů. *Cesk Slov Neurol N* 2016; 79/112(5): 579-584. 2015 IF – 0.209

Štekláčová A., Bradáč O., Beneš V., WHO GII ependymomy IV.komory u dospělých. *Cesk Slov Neurol N* 2014; 77/110(6): 753-759. 2015 IF – 0.209

b) bez IF

Kapitola v knize

Beneš, Vladimír – Bradáč, Ondřej. Brain Arteriovenous Malformations. Chapter: AVM Grading Schemes. Springer International Publishing AG 2017. Pages 67-76. ISBN 978-3-319-63963-5.

Články

Burkert J., **Steklacova A.**, Rossmann P., Spatenka J., Opatrn J., Matousovic K., Moderately decreased dietary salt intake suppresses the progression of renal insufficiency in rats with 5/6 nephrectomy. *Advances in Nephrology*, Volume 2014 (2014), Article ID 701487, 5 pages. Online publikace

Blaha K, Borsky J, Kasparova M, **Steklacova A.**, Zajickova V, Pechova M, Matejova R, Kotaska K, Dostalova T., Concentrations of MMP-9 and TIMP-1 in lip tissue and their impact on cleft lip surgery healing. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2013 Dec;157(4):363-6.

3. Přednášky a abstrakta

Steklacova A., Bradac O., Benes V., *E-WIN Project 2016. Evaluating the current gender situation across Europe.* 17th EANS Annual Meeting, 01.-05.10.2017, Venice, Italy. **Přednáška**

Steklacova A., Bradac O., Benes V., "Clip first" policy in management of intracranial MCA aneurysms: Single-centre experience with a systematic review of literature. 16th EANS Annual Meeting., 04.-08.09.2016, Athens, Greece.

Steklacova A., Bradac O., Benes V., *“Coil mainly” Policy in Management of Intracranial ACoA Aneurysms. Single Centre Experience with The Systematic Review of Literature.* 16th EANS Annual Meeting, 04.-08.09.2016, Athens, Greece. **E-poster**

Steklacova A., Bradac O., Benes V., *“Clip first” policy in management of intracranial MCA aneurysms: Single-centre experience with a systematic review of literature.* The 8th EJCVC meeting, 22-24.06.2016, Zurich, Switzerland. **Přednáška**

Steklacova A., Bradac O., Benes V., *E-WIN Project 2016. Evaluating the current gender situation across Europe.* The 11th ACNS meeting, 08.-12.03.2016, Surabaya, Indonesia. **Přednáška**

Štekláčová A., Bradáč O., Charvát F., Beneš V. *AN AComA., Základem úspěchu je správná volba léčebné metody“* Výroční kongres České neurochirurgické společnosti, 10.-12.06.2015, Olomouc, Česká Republika. **Přednáška**

Štekláčová A., Bradac O., Charvat F., Benes V., *Léčba intrakraniálních aneurysmat po zavedení endovaskulárních metodik do praxe.* Kuncův Memoriál, 20.03.2014, Praha, Česká Republika. **Přednáška**

Steklacova A., Benes V., *Retreated intracranial aneurysms.* ABC-WIN Seminar. 19.-23.01.2014, Val d'Isere, France. **Přednáška**

Štekláčová A., Bradac O., Benes V., *Opakovaně ošěřená intrakraniální aneurysmata.* Výroční kongres České neurochirurgické společnosti, 24.-27.10.2013, Brno, Česká Republika. **Přednáška**

Štekláčová A., Benes V., *Gigantické aneurysma ACM prezentující se sekundární epilepsií.* Kuncův Memoriál, 28.-29.03.2013, Praha, Česká Republika

Plné verze článků, které jsou podkladem disertace

Steklacova A, Bradac O, de Lacy P, Lacman J, Charvat F, Benes V., "Coil mainly" policy in management of intracranial ACoA aneurysms: single-centre experience with the systematic review of literature and meta-analysis. *Neurosurg Rev.* 2017 Nov 28. [Epub ahead of print].

Steklacova A., Bradac O., Charvat F., De Lacy P., Benes V., "Clip first" policy in management of intracranial MCA aneurysms: Single-centre experience with a systematic review of literature. *Acta Neurochir (Wien)*. 2016 Mar;158(3):533-46.



“Coil mainly” policy in management of intracranial ACoA aneurysms: single-centre experience with the systematic review of literature and meta-analysis

Anna Steklacova¹ · Ondrej Bradac¹ · Patricia de Lacy² · Jiri Lacman³ · Frantisek Charvat³ · Vladimir Benes¹

Received: 25 October 2017 / Accepted: 20 November 2017
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2017

Abstract

Endovascular techniques are still expanding in their capability by introducing novel technologies. Nevertheless, anterior communicating artery (ACoA) remains the region with high propensity for aneurysm (AN) re-growth after endovascular intervention. The purpose of this study is to highlight the ongoing importance for microsurgical treatment. The authors conducted a single-institution retrospective study of ACoA AN treatment between January 2000 and December 2016 maintaining “coil mainly” policy. The results are supplied with a systematic review of the literature. A total of $n = 398$ ACoA ANs were treated in $n = 398$ consecutive patients (207 females, 191 males). Microsurgical treatment was performed for 79 AN patients (54 ruptured, 25 unruptured), and 319 AN patients (250 ruptured, 69 unruptured) underwent coiling procedure. Treatment-related morbidity and mortality (MM) for unruptured ANs was 0% in the microsurgical and 1.5% in the endovascular group ($p = 1.000$). The percentage of patients with none or minor permanent deficits after subarachnoid hemorrhage was 74% in the microsurgical and 70% in the endovascular group ($p = 0.693$). The re-treatment rate was 3.8% in microsurgical group and 9.2% in endovascular group ($p = 0.883$). A literature review identified 39 studies concerning ACoA AN treatment. Clinical results of both modalities were comparable, with microsurgery being superior regarding radiological outcomes. This study demonstrates that both treatment techniques bring comparable clinical benefit to the patient. Microsurgery seemed superior regarding radiological outcomes. The decision about the treatment strategy should be made by a multi-disciplinary team consisting of specialists from both teams, bearing in mind the higher occlusion rate and longevity of the surgical treatment.

Keywords Anterior communicating artery · Aneurysm · Clip · Coil · Outcome · Review · Meta-analysis

Introduction

The anterior communicating artery (ACoA) complex anatomically represents the most variant vascular site of the anterior intracranial circulation. When talking about the

vessel itself, one should keep in mind that it sustains the potential to be considered a mysterious structure, expected to be formed by the union of two symmetrical A1 segments within the lamina terminalis cistern. This, however, happens in only 20% of cases [21, 46–48, 62].

✉ Ondrej Bradac
ondrej.bradac@uvn.cz

Anna Steklacova
annasteklacova.87@gmail.com

Patricia de Lacy
pdelacy44@hotmail.com

Jiri Lacman
jjiri.lacman@uvn.cz

Frantisek Charvat
frantisek.charvat@uvn.cz

Vladimir Benes
vladimir.benes@uvn.cz

¹ Department of Neurosurgery and Neurooncology, Military University Hospital and First Medical Faculty, Charles University, U Vojenske Nemocnice 1200, Praha 6, 169 02 Prague, Czech Republic

² Department of Neurosurgery, Royal Hallamshire Hospital, Sheffield, UK

³ Department of Neuroradiology, Military University Hospital, Prague, Czech Republic

Additionally, the distinctive variants of medial lenticulostriate arteries, recurrent artery of Heubner, and perforating branches of the ACoA have to be scrutinised. On top of that, the possible morphological patterns of aneurysm formation here with relevance to the aneurysm sac projection (downward, forward, upward, backward, and complex lesions) further underline the diversity [21]. The results of microsurgical treatment (MS) of ACoA aneurysms (ANs) have been satisfying in the past decades [4, 15, 18, 21, 25, 35, 36, 52]. Nevertheless, endovascular intervention with its ever-expanding capability of novel technologies [7, 10, 16, 17, 24, 28, 31, 44, 53, 61], mainly powered by the publication of 1-year International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) study results [39], has recently become the dominant treatment option in the major parts of Europe (except East European countries) [6] and North America [3, 43, 54]. Nonetheless, one should keep in mind that the ACoA region has an especially high propensity for aneurysm re-growth [27, 29, 37, 45, 49, 51, 59] after endovascular intervention, with asymmetrical A1 segment being proven to have a great anatomical variation to increase this proclivity [56]. In the authors' institution, unlike in middle cerebral artery (MCA), AN decision making algorithm where the principle of "clip first" policy is applied [57], the "coil mainly" strategy is practised for ACoA ANs, with microsurgical procedures reserved for specific, precisely selected cases. The following text contains a description of authors' experience within their treatment strategy as well as the systematic review of relevant literature, available to date, in order to highlight the still significant yet no more so expansive potential of microsurgery and the importance of accurately established criteria for patient selection in ACoA AN treatment.

Materials and methods

Patient/aneurysm pre-treatment characteristics

The study was performed as a retrospective analysis of prospectively collected database of patients treated for intracranial aneurysms at the Department of Neurosurgery and Neurooncology, Military University Hospital and Charles University in Prague—First School of Medicine Hospital, Prague, Czech Republic. In order to identify the subjects of interest, records from January 2000 to December 2016 were reviewed. During this 17-year period, a total number of 1718 intracranial aneurysms were treated in 1505 patients. The precise location and anatomy of aneurysms were evaluated, requiring DSA in unruptured and CTA (+DSA if necessary) in ruptured ANs, the latter in order to preserve the policy to treat the AN as soon as possible.

Aneurysm management

The decision about primary allocation to endovascular or microsurgical treatment was made with special emphasis placed on AN shape, size, neck width, sac direction, A1 dominance, recurrent artery of Heubner direction and eventual perforator anatomy as well as the initial clinical presentation, age and general clinical condition of the patient. Each treatment decision was made by a multi-disciplinary group consisting of a qualified vascular neurosurgeon and vascular neuroradiologist. Endovascular intervention was the first choice in most cases. Microsurgical clipping tended to be indicated in the following cases: an aneurysm with a dome-to-neck ratio of less than 2, an aneurysm that was less than 3 mm in size, aneurysms with a sac projecting forwards and downwards, previously failed endovascular intervention, supposedly difficult endovascular approach, general condition precluding patient from antiplatelet medication in case of the need for a stent, Hunt and Hess grades I to III, age less than 50 years, voluminous blood clots after subarachnoid hemorrhage (SAH) or patient's desire to avoid the potential re-intervention in setting of a higher risk of AN recurrence after endovascular (EV) treatment.

Treatment outcome

The clinical outcome of patients was assessed using the standard five-point Glasgow Outcome Scale. The status of all patients was evaluated by unbiased clinicians with no interest in results of the study. This was done preoperatively, immediately after treatment, at discharge and at scheduled outpatient controls thereafter. The treatment-related morbidity and mortality in unruptured ANs was defined as a severe deterioration in their neurological state (Glasgow Outcome Scale (GOS) 3–1) emerging after treatment intervention preventing patient's recovery to daily activities within 30 days. The treatment effect in SAH patients was evaluated considering their clinical state during the outpatient control after 1 year. The exceptional evaluation taking into account the clinical state during last scheduled outpatient control as described above was made for patients suffering from SAH in period from 1 January to 31 December 2016. The anatomical results of treatment were assessed visually during surgery or from final angiograms after endovascular therapy. Follow-up imaging after microsurgery was CTA. MRA was performed after endovascular treatment using a GE 3.0 T Sigma MR machine. DSA was indicated in cases of suspicious major recurrence on posttreatment imaging requiring re-treatment. The first follow-up control was performed at 6 months postprocedure, then at 1 year and then individually based on the AN occlusion grade. All radiological study images were evaluated by a qualified neuroradiologist and a vascular neurosurgeon independently.

To identify the relevant literature available to date, the comprehensive review using PRISMA recommendation of bibliographic database MEDLINE was performed. The keywords used for the search were “anterior communicating artery”, “aneurysm”, “treatment”, “clip”, “coil”, “surgical”, “endovascular”, “treatment” and “outcome” in both “AND” and “OR” combinations. Inclusion criteria were studies published from January 1995 to December 2016, English language, data on postoperative/postprocedural complications and/or clinical/radiological outcome. The exclusion criteria were studies designed as a technical note, review article, laboratory research or case report, conference abstracts and cadaveric or animal studies. The electronic search was supplemented by reviewing the bibliographies of the selected studies for relevant publications. In the case of multiple reports from the same author/institution, only the most recent study was considered in order to avoid the inclusion of overlapping patients. For each study, the following information was extracted: consecutivity, specification of the type of aneurysms included, treatment modality selected, complete occlusion rate, re-treatment rate, technical complication rate and neurological outcome.

Statistical analysis

Statistical testing was based on two-tailed *t* tests for independent samples. For non-normally distributed data, Mann-Whitney *U* test was performed. Chi-squared or Fisher tests were used for comparison of categorical variables, as appropriate. As a level of statistical significance, *p* value of 0.05 was used.

We estimated event rate from each study and 95% confidence interval (CI) for studied outcomes. Meta-analysis across studies was performed using the random-effects model [14]. Subgroup comparisons were conducted using a test described by Altman [2]. For all meta-analyses, between-study heterogeneity was assessed using a homogeneity test based on Cochran's *Q* statistics and by calculating the *I*-squared (*I*²) statistics [22, 23]. Statistical computations were performed using STATISTICA 12.0 software (StatSoft, Tulsa, OK, USA). Meta-analyses were performed using MetaXL software (http://www.epigear.com/index_files/metaxl.html).

Results

Patient/aneurysm pre-treatment characteristics

We identified *n* = 398 patients (*n* = 207 women, *n* = 191 men) harbouring the same number of ACoA aneurysms (the

proportion of ACoA ANs in this series was 23%); mean age of patients was 55 years (SD ± 14 years).

Microsurgical procedure was the first choice in *n* = 79 (20%) cases, and *n* = 316 (80%) ANs were chosen to be secured by endovascular intervention (Fig. 1). Pre-treatment clinical state of patients is summarised in Table 1. The total number of ruptured ANs was *n* = 304 (*n* = 54 NS and *n* = 250 EV group); concomitant treatment of *n* = 2 ANs (both in EV group) was performed considering their straightforward accessibility during ruptured AN securing procedure. Thus, in the acute phase after bleeding, *n* = 306 ANs were secured. Among *n* = 304 patients with ruptured AN, the overall proportion of cases in a severe initial clinical state (HH4–5) was 32% (98/304).

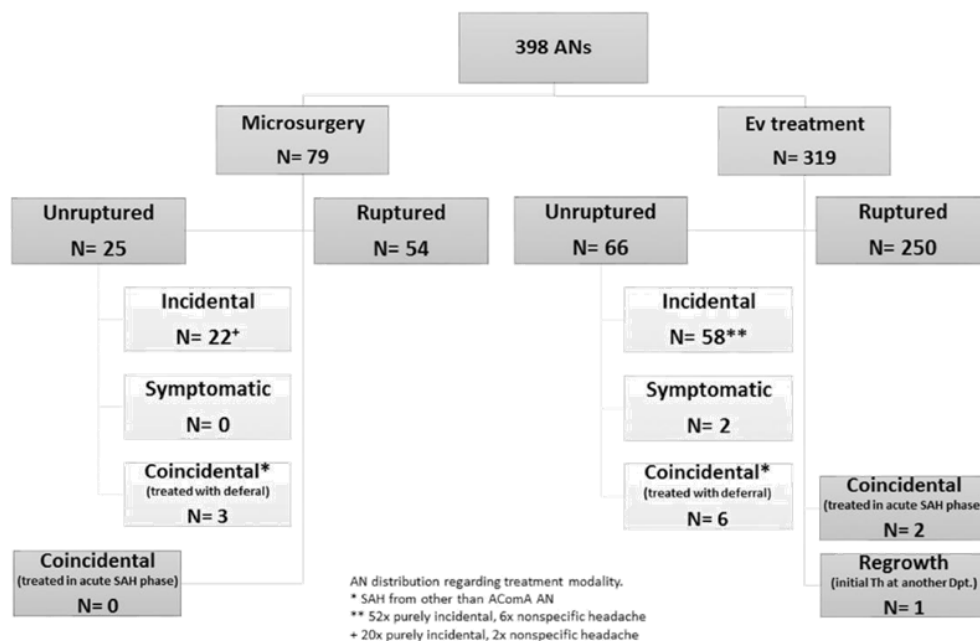
Among *n* = 91 patients with unruptured aneurysms (detailed characteristics are depicted in Table 2), 0% (0/25) in NS and 3% (2/66) in EV group presented with visual symptoms. An additional *n* = 72 ANs were purely incidental (*n* = 20 were treated surgically, *n* = 52 were coiled). Another *n* = 9 ACoA ANs were found co-incidentally in patients previously suffering SAH from an AN in a different location to the ACoA territory; among these, *n* = 3 were treated with deferral by microsurgery and *n* = 6 by endovascular intervention. One AN was treated at our institution for re-growth after initially being secured at another department. The detailed AN characteristics are grouped in Table 3. All of our patients harboured *n* = 1 ACoA AN. Morphologically, there were *n* = 265 (67%) small ANs (0–6 mm) and *n* = 3 (1%) giant aneurysms (≥ 25 mm).

The proportion of ruptured ANs smaller than 7 mm was 42/54 = 78% in microsurgical and 163/250 = 65% in endovascular group; in the case of unruptured ANs, the proportion among treated lesions was 19/25 = 76% in microsurgical and 41/66 = 62% in endovascular group. Proportion of lesions with 3 mm or less in diameter was 3/54 = 5.5% in microsurgical and 15/250 = 6% in endovascular group among ruptured ANs as compared to 5/25 = 20% in microsurgical and 1/66 = 1.5% in endovascular group of unruptured ANs. Aneurysms treated by microsurgical clipping tended to be smaller, and this predilection aimed to be more expressed in unruptured cases. Mean sac diameter for unruptured ANs was 6.1 ± 3.3 mm in microsurgical vs 7.1 ± 4.3 mm in endovascular group (*p* = 0.352); mean sac diameter in ruptured ANs was 6.3 ± 3.8 mm in microsurgical vs 6.5 ± 2.6 mm in endovascular group (*p* = 0.655).

Aneurysm management

In the microsurgical group, *n* = 79 ANs were treated with *n* = 79 craniotomies. Surgical clipping was routinely performed using a pterional approach. The vast majority (76/79 = 96%) of ANs were clip ligated and the remaining *n* = 3

Fig. 1 ACoA aneurysm treatment distribution and presentation



ANs (4%) were wrapped. A summary of the surgical management patterns are depicted in Table 4.

In the endovascular group, there were $n = 250$ (79%) acute interventions and $n = 66$ (21%) elective embolisations (with the same number of handled ANs). The details of the treatment strategy are contained in Table 5. Guglielmi detachable coil packing only (using single/multi-catheter technique) was used in $n = 247$ (78%) aneurysms. Stent-assisted coil

embolisation was performed in $n = 48$ (15%) ANs; non-FD stent alone was implanted in $n = 4$ selected cases of wide-necked lesions intentionally as a preparation for second-line coil packing. Balloon remodelling-assisted coiling was performed in $n = 2$ (< 1%) ANs, one of these with an additional stent implantation. Technical failure of endovascular embolisation was noticed during $n = 14$ (5%) interventions; subsequently, $n = 4$ ANs were clipped and $n = 4$ patients underwent

Table 1 Initial clinical presentation

	All treated patients		Microsurgery		Endovascular	
Age (years; mean ± SD)	55 ± 14		51 ± 13		56 ± 14	
	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%
Total patients <i>N</i> = 395	395	100	79	20	316	80
HH0	91	23	25	32	66	21
SAH patients	304	77	54	68	250	79
Total AcomA AN pts. evaluated	395	100	79	100	316	100
Clinical state at admission—SAH pts						
HH1	88	29	22	41	66	26
HH2	67	22	13	24	54	22
HH3	51	17	8	15	43	17
HH4	64	21	8	15	56	22
HH5	34	11	3	5	31	12
Total ruptured ANs	304	100	54	100	250	100
Fisher grade—ruptured						
I	17	6	2	4	15	6
II	89	29	21	39	68	27
III	119	39	21	39	98	39
IV	79	26	10	18	69	28
Total ruptured ANs	304	100	54	100	250	100

Table 2 Initial clinical presentation—unruptured ANs

	All treated patients		Microsurgery		Endovascular	
	N	%	N	%	N	%
Visual symptoms	2	2	0	0	2	3
Incidental						
Purely incidental	72	79	20	80	52	79
Coincidental (treated with deferral)	9	10	3	12	6	9
Headache	8	9	2	8	6	9
Total UR ANs treated	91	100	25	100	66	100

repeated EV intervention. Altogether, $n = 6$ ANs were treated conservatively; among them, $n = 1$ unruptured AN with a 2-mm sac was subsequently left untreated due to patient comorbidities and unsuitability for surgery. Also, $n = 5$ ANs were left untreated in a group of poor initial condition SAH patients.

Treatment outcome

The total number of $n = 3$ patients in surgically treated group of unruptured ACoA ANs experienced new transient neurological deficit caused by complication during procedure (transient morbidity and mortality of surgery $3/25 = 12\%$). All of them returned to fully functional state, and no new neurological deficit was observed at 1-month follow-up control. Thus, permanent treatment-related morbidity of surgery was 0% (0/25 procedures), and no mortality was observed. Transient morbidity of EV treatment for unruptured ANs was 6.1% (4/66). The total number of $n = 3$ patients recovered to fully functional state, and no new neurological deficit was observed

at 1-month follow-up control. The permanent morbidity of EV treatment for unruptured ANs was 1.5% (1/66 procedures); severe neurological deficit in one patient (right-sided hemiparesis) was caused by an inadvertent occlusion of the left anterior cerebral artery during the endovascular procedure. No death was observed in this group. Among the patients treated after SAH, 74% (40/54) in the MS group and 70% (175/250) in the EV group were able to return to everyday life, improved to their pre-event condition or experiencing only minor permanent deficits. The number of patients with ruptured ANs in the microsurgical group who died was 8 (15%); 6 of them were initially poor grade, HH4–5, and an additional 1 patient, initially HH3 progressively deteriorated due to severe vasospasm and subsequently suffered multi-organ failure. Another patient, initially in good condition (HH1), died as a result of postoperative complications in the form of voluminous intraparenchymal haematoma with perifocal brain swelling despite immediate operative revision with a decompressive craniectomy. The number of patients who died in the endovascular group was 41 (16%); 32 patients

Table 3 ACoA AN characteristics

	Patients		Aneurysms															
	N	%	N	%														
Total AN treated	1505	100	1718	100														
ACoMA aneurysms	398	26	398	23														
Single ACoMA aneurysm	332	83																
ACoMA + other location AN	66	17																
Total ACoMA pts. treated	398	100																
	All aneurysms		Microsurgery				Endovascular											
	Total		UR		Rupt		Total		UR		Rupt							
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%						
ACoMA AN morphology																		
Small (0–6 mm)	265	67	60	66	205	67	61	77	19	76	42	78	204	64	41	62	163	65
Medium (7–12 mm)	117	29	26	29	91	30	16	20	5	20	11	20	101	32	21	32	80	32
Large (13–24 mm)	10	3	4	4	6	2	1	1.5	1	4	0	0	9	3	3	4	6	2
Giant ($25 \leq$ mm)	3	1	1	1	2	1	1	1.5	0	0	1	2	2	1	1	2	1	1
Total aneurysms treated	395	100	91	100	304	100	79	100	25	100	54	100	316	100	66	100	250	100

Table 4 Surgical management of ACoA aneurysms

	Total		Ruptured ANs		Unruptured ANs	
	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%
AN treatment						
Clip ligation	76	96	53	98	23	92
Wrapping	3	4	1	2	2	8
Total aneurysms treated	79	100	54	100	25	100
Complications						
Intraop rupture	19	24	18	35	1	4
Epidural hematoma	2	2	1	2	1	4
New ischemic lesion	2	2	1	2	1	4
Subdural hygroma	1	1	1	2	0	0
Intracerebral hematoma	1	1	1	2	0	0
Infection	1	1	1	2	0	0
Distant bleeding (CRBL)	1	1	0	0	1	4
Epilepsy	1	1	1	2	0	0
Total complications	28	35	24	44	4	16
Total procedures	79	100	54	100	25	100
New neurological deficit caused by adjacent events						
	Total		Ruptured ANs		Unruptured ANs	
	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%
Transient	0	0	0	0	0	0
Permanent—mild	0	0	0	0	0	0
Permanent—severe	4	14	4	17	0	0
Total events	28	100	24	100	4	100
Other procedures						
EVD in acute phase			5	9		
LD in acute phase			11	20		
severe vasospasm requiring intervention			5	9		
Total ruptured aneurysms treated			54	100		
VP shunt			3	7		
Surviving pts			46	100		

with initial HH4–5 SAH, 3 patients initially in a good state (HH1–2) died, 2 of them suffered re-bleeding after EV intervention and additional 1 patient experienced re-rupture during the EV procedure itself. The remaining six patients who died after SAH were initially HH3; among them, one suffered from re-bleeding during the EV procedure, another one experienced severe vasospasm with subsequent brain infarction, and the remaining four patients experienced multi-organ failure.

There was no statistical difference in the treatment method-related clinical outcome. Clinical results of treatment are summarised in Table 6.

Repeated interventions

In our presented series, the overall re-treatment rate for ACoA ANs was 8.1% (32/395): 9.2% (29/316) in endovascular and 3.8% (3/79) in NS group. In the endovascular group, the most common reason for re-intervention was AN sac re-growth, followed by failure of the procedure and incomplete initial

occlusion. The crossover rate to surgery was 1.3%. The reasons of re-intervention in three cases from the surgical group were initial incomplete occlusions of the AN sac in two cases and failure of the procedure followed by crossover to the endovascular treatment in the another one. Details are illustrated in Table 7.

Literature review

Initial literature research identified 463 articles, and out of these, $n = 311$ studies were excluded on the basis of titles and abstracts, additional $n = 24$ reports were not contemporary, $n = 17$ studies were analysing only psychological outcome, $n = 4$ reports were conference abstracts, $n = 3$ reports only contained technical notes, $n = 8$ reports were review articles, and $n = 57$ studies did not contain sufficient details for further analysis. The flow diagram describing literature search process is depicted in Fig. 2.

Table 5 Endovascular management of ACoA aneurysms

	Total		Ruptured ANs		Unruptured ANs	
	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%
Coils only	247	78	209	83	38	57
Coils + stent	48	15	26	10	22	33
Balloon remodelling + coils	2	< 1	2	1	0	0
Coil + stent + remodel	1	< 1	1	0.5	0	0
Stent only (non FD)	4	1	1	0.5	3	5
Technical failure	14	5	11	5	3	5
Total ANs treated	316	100	250	100	66	100
Complications						
	Total		Ruptured ANs		Unruptured ANs	
	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%
Intra/postprocedure rupture	11	3	9	4	2	3
In-stent thrombosis	8	3	6	2	2	3
Intra-arterial thrombus/arterial spasm	30	9	23	9	7	11
Coil herniation/migration	8	3	6	2	2	3
PA dissection	4	1	2	1	2	3
Severe allergic reaction to contrast material	1	<0.5	1	<0.5	0	0
Severe systemic bleeding after antiplatelet agents	1	<0.5	0	0	1	2
Total complications	63	20	47	19	16	24
Total procedures	316	100	250	100	66	100
New neurological deficit caused by periprocedural complication						
	Total		Ruptured ANs		Unruptured ANs	
	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%
Transient	10	16	6	13	4	25
Permanent—mild	4	6	4	9	0	0
Permanent—severe	4	6	3	6	1	6
Total complications	63	100	47	100	16	100
Supplementary surgical procedures						
	<i>N</i>	%				
EVD in acute phase	51	20				
LD in acute phase	42	17				
Severe vasospasm requiring intervention	18	7				
Total ruptured aneurysms treated	250	100				
VP shunt	13	6				
Surviving pts	201	100				

In total, 39 studies with 3946 ANs were included in the systematic review. The extracted information was further considered to evaluate the difference between endovascular and neurosurgical treatment. Data regarding the technical outcome (initial occlusion rate, re-treatment rate, periprocedural rupture rate or other types of complication rate) were available in 38 studies with total $n = 2866$ ANs included, and data regarding clinical outcome (neurological morbidity and mortality for ruptured or unruptured ANs treatment) were available in 31 series with total $n = 1909$ ANs included (Table 8).

Technical outcome

When considering all available data, both initial complete occlusion rates (95.4% (95% CI = 88.5–99.5%) NS and 71% (95% CI = 61.8–79.4%) EV, p value < 0.001) and recanalisation rates (0.6% (95% CI = 0–1.7%) NS and 9.9% (95% CI = 6.5–13.9%) EV, p value < 0.001) were more satisfying in surgically treated group. There was no difference in the perioperative rupture rate (6.8% (95% CI = 1.5–15.0%) NS and 7.3% (95% CI = 3.3–12.6%) EV, p value = 0.902) or the frequency of other types of complication occurrence (9.0%

Table 6 Treatment outcome

		Clinical state at last outpatient control—unruptured aneurysms									
		Unchanged (GOS 5)		Minor deficit (GOS 4)		Major deficit (GOS 3–2)		Death (GOS1)		Total MM	
No of elective procedures		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Clip	25	24	96	1	4	0	0	0	0	0	0
Coil	66	64	97	1	1.5	1	1.5	0	0	1	1.5
		Clinical state at last outpatient control—ruptured aneurysms									
		Favourable outcome		Major permanent deficit (GOS 3–2)		Death (GOS1)		Total unfavourable outcomes			
No of procedures		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Clip	54	40	74	6	11	8	15	14	26		
Coil	250	175	70	34	14	41	16	75	30		

(95% CI=5.6–13.0%) NS and 7.3% (95% CI=4.8–10.3%) EV, *p* value=0.485) among both treatment modalities. Detailed results are depicted in Table 9.

Clinical outcome

Considering clinical outcome, there was no difference in the neurological morbidity and mortality in ruptured AN treatment dependent on the method applied (24.6% (95% CI=14.7–36.1%) NS and 23.7% (95% CI=18.7–29.0%) EV, *p* value=0.872). Regarding the treatment of unruptured ANs, the results seemed, despite not being of statistically significant importance, more promising in the EV group (treatment-

related morbidity and mortality—MM 4.5% (95% CI=0.9–10.2%) NS and 0.8% (95% CI=0.1–2.1%) EV, *p* value=0.095). Detailed results are depicted in Table 9 and Figs. 3 and 4.

Discussion

Current treatment strategy and data leading to its evolvement

The results of all evaluated ISAT study periods are known notoriously [29–32]. The subgroup analysis for ACoA was solely reported as part of the 1-year follow-up [32]. The proportion of aneurysms treated in this location was 45.4% (973/2143), and the proportion of death or dependent patients after 1-year follow-up was 25% (131/533) in the endovascular and 27% (147/543) in the neurosurgical group [29].

Recently published results of the 6-year Barrow Ruptured Aneurysm Trial (BRAT) study follow-up [48] showed no difference in the clinical outcome for anterior circulation aneurysms. Additional subgroup analysis for ACoA published by Moon et al. in 2015 [33] did confirm the equipose of both modalities in the treatment of ruptured aneurysms. These authors confirmed that the clinical outcomes of patients did not differ significantly neither as-treated nor intention-to-treat analyses.

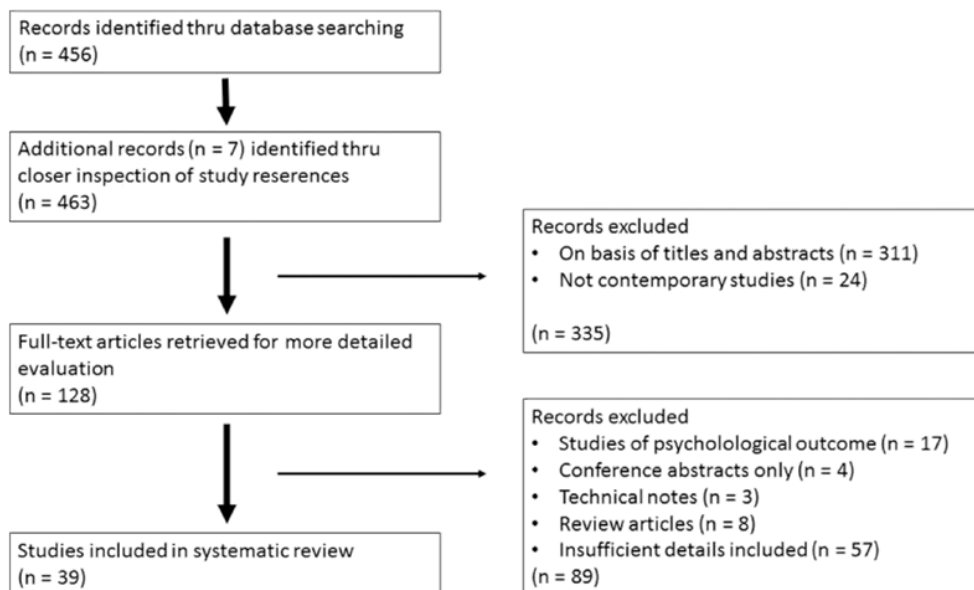
Prospective randomised trial CURES [8] was designed to compare the results of surgical clipping and endovascular coiling in treatment of unruptured intracranial ANs judged suitable for both options. There was no difference in morbidity after 1-year follow-up (4.2% clip vs 3.6% coil). The number of randomised ACoA ANs was *n*=19 in surgical and *n*=13 in endovascular group; the subgroup analysis was not presented.

Our research group recently conducted internet survey in order to evaluate the treatment strategy in Europe after the publication of the ISAT study results [4]. The main finding

Table 7 Re-treatment patterns

	Total no. of AComA ANs	Re-treatment	
	<i>n</i>	<i>n</i>	%
Clip assigned	79	3	3.8
Coil assigned	316	29	9.2
Overall	395	32	8.1
Reason for re-treatment—NS			
		<i>N</i>	%
Crossover to coil		1	1.3
Incomplete initial occlusion		2	2.5
Total retrated AN		3	3.8
Total clip assigned ANs		79	100
Reason for re-treatment—EV			
		<i>N</i>	%
Incomplete initial occlusion		7	2.2
AN re-growth		14	4.4
First procedure failure			
Crossover to surgery		4	1.3
Repeated EV procedure		4	1.3
Total retrated AN		29	9.2
Total coil assigned ANs		316	100

Fig. 2 The flow diagram describing literature search process



regarding ACoA AN management was that the prevalent treatment modality in Western, Northern and Southern European countries was endovascular intervention, and as opposed to that, clipping was used significantly more frequently in Eastern Europe. This was evident in both ruptured and unruptured AN groups.

In the author's centre, the majority of both ruptured and unruptured ACoA aneurysms are treated by endovascular means; the indications for microsurgical clipping include dome-to-neck ratio of less than 2, an aneurysm less than 3 mm in size, aneurysms with a sac projecting forwards and downwards, previously failed endovascular intervention, supposedly difficult endovascular approach, general condition precluding patient from antiplatelet medication in case of the need for a stent, Hunt and Hess grades I to III, age less than 50 years, voluminous intracerebral haemorrhage necessitating decompression, smaller SAH on CT or patients desire to avoid the potential re-intervention in setting of a higher risk of AN recurrence after EV treatment. These indication criteria are very similar to those specified by Sekhar et al. [44] and Finitist et al. [12]. On the other hand, few authors report preference of surgery and reserve the endovascular intervention as second-line treatment for ACoA ANs [21] [3, 14, 35], and some strictly adhere to one treatment modality [19, 51].

Possibility to make “evidence-based treatment decision”

The aspiration to recognise certain level 1 evidence proving the superiority of one treatment modality over another for ACoA may remind the feeling of being “stuck in one's own trap”. The majority of reports about the EV treatment

outcomes are published by interventional radiologists who tend to proclaim new therapeutic strategy by presenting the results of selected, mostly non-consecutive groups of patients [16, 17, 24, 26, 28, 34, 58, 61]. Indeed, we were not able to identify a single prospective or randomised study composed in a consecutive manner which would compare the clinical results of surgical and endovascular treatment of ACoA ANs.

This observation led us to an idea of comparing the overall outcome according to reports available to date, with the awareness of possible methodological non-fidelity of this approach. Clinical outcome regarding SAH patients appeared to be analogous in both groups (24.6% (95% CI = 14.7–36.1%) NS and 23.7% (95% CI = 18.7–29.0%) EV, p value = 0.872), comparable to our own findings (14/54 = 26% MM in NS; 75/250 = 30% MM in EV group). When attempting to correlate the overall outcome in unruptured AN treatment based on our literature review, the results seemed to be more promising for the EV group (treatment-related MM 4.5% (95% CI = 0.9–10.2%) for NS treatment and 0.8% (95% CI = 0.1–2.1%) for EV treatment, p value = 0.095). However, considering the fact that authors of most series included non-consecutive groups of patients [8, 13, 19, 30, 32, 41], this needs to be considered as a potential for serious selection bias here.

Our own series revealed 0% morbidity in surgical group as compared to 1.5% in EV group, and we assume that the low MM in both groups might be attributed to small number of cases and very careful patient selection.

The fact that the overall radiological results of the literature review were favouring neurosurgery is in concordance with several general references explaining technical “superiority” of surgical treatment of intracranial aneurysms over endovascular management [1, 5, 9, 11, 12, 20, 33, 40, 42, 50, 55, 60].

Table 8 Overview of evaluated literature series

Author	Consecutive (Y/N)	Modality	AN type	Initial occlusion rate		Recanalisation rate		Perioperative rupture	Other types of complication		Neurological morbidity and mortality ruptured		Neurological morbidity and mortality unruptured	
				N total	N events	N total	N events		N total	N events	N total	N events	N total	N events
Ito [36]	N	I/V	R + UR (35 + 5)	40	20	N/A	N/A	40	4	40	0	N/A	N/A	N/A
Wang [37]	N	NS	R, early postrupture, supraorbital keyhole	52	52	0	0	52	3	N/A	N/A	52	4	N/A
Lee [38]	N	EV	R + UR (426 + 3), bare platinum coils	429	292	382	45	429	21	429	48	190	40	239
Hur [39]	N	EV	R + UR (101 + 33)	134	100	134	20	134	3	134	24	N/A	N/A	N/A
Gherasim [40]	N	EV	UR, wide neck, WEB device	10	2	N/A	N/A	10	0	10	0	N/A	N/A	10
Feng [41]	N	EV	R + UR (7 + 5), wide neck, LVIS Junior stent	11	6	11	0	11	0	11	0	7	0	5
Clareon [42]	N	EV	UR, FD steuts	3	2	3	0	3	0	3	0	N/A	N/A	3
Asif [43]	Y	EV	R, very small (< 3 mm)	20	17	20	2	20	2	20	1	N/A	N/A	N/A
Fang [16]	N	EV	R, onlyx + coils	9	9	9	0	9	3	N/A	N/A	9	2	N/A
Sun [44]	N	FV	R	54	46	N/A	N/A	54	54	N/A	N/A	54	28	N/A
Lai [45]	Y	NS	UR	115	113	115	0	115	1	N/A	N/A	N/A	115	6
Johnson [18]	N	EV	R + UR (59 + 5), stent using	64	32	64	3	64	1	64	4	N/A	N/A	N/A
Nakajima [46]	N	NS	UR, giant	4	4	4	0	N/A	N/A	4	1	N/A	N/A	4
Huang [17]	N	I/V	R, wide-necked, stent using	27	20	N/A	N/A	27	1	27	1	27	4	N/A
Li [47]	N	EV	R—"complicated"	16	14	16	3	N/A	N/A	16	2	N/A	N/A	N/A
Rastan [20]	N	EV	UR, neuroform stent	44	24	44	2	44	2	44	3	N/A	N/A	N/A
Jiang [48]	N	EV	R, wide-necked, stent placement	20	15	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Fang [15]	N	EV	R, complex, coils	5	5	5	0	5	0	5	0	5	0	N/A
Songsang [35]	Y	EV	R + UR (89 + 7)	96	58	96	24	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Fiutis [49]	Y	EV	R + UR (234 + 34)	268	66	268	59	268	10	268	22	234	61	34
Chung [50]	N	EV	R, coils + ICH burr hole evacuation	12	11	N/A	N/A	N/A	N/A	12	1	12	4	N/A
Guglielmi [51]	Y	EV	R + UR (236 + 70), coils	306	140	306	23	306	10	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Isutsunai [22]	N	EV	R, very small (< 3 mm)	19	16	19	0	19	0	N/A	N/A	19	4	N/A
Nakai [52]	Y	EV	R, coils	73	44	N/A	N/A	73	3	73	3	73	18	N/A
Birknes [53]	Y	I/V	R + UR (113 + 10)	123	102	51	17	123	5	123	1	N/A	N/A	N/A
Proust [54]	Y	NS + EV	NS—R + UR (97 + 89); I/V—R + UR (36 + 1)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	NS—186; EV—37	NS—18; EV—4	N/A	N/A	N/A
Elias [55]	Y	EV	R, coils	30	17	30	1	30	1	N/A	N/A	30	12	N/A
Leorne [56]	N	EV	R	20	18	20	5	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Cherian [57]	Y	EV	R	103	97	34	1	103	3	103	2	103	14	N/A
Lownie [58]	N	NS	R + UR (8 + 10), giant	18	13	N/A	N/A	18	2	N/A	N/A	8	3	10
Moret [59]	Y	EV	R + UR (30 + 6)	36	23	36	0	36	1	36	3	30	3	6
Sekhar [12]	Y	EV + NS	R + UR (76 + 10)—the whole group	N/A	N/A	EV—39; NS—45	EV—1; NS—4	EV—39; NS—45	EV—2; NS—1	EV—45; NS—1	EV—2; NS—4	EV—14; NS—36	EV—1; NS—4	N/A
Kim [60]	N	NS	UR	N/A	N/A	N/A	4	45	1	N/A	N/A	N/A	N/A	1
Schulte [21]	Y	EV	R + UR (277 + 70)	N/A	N/A	N/A	N/A	113	1	113	6	N/A	N/A	113
Lin [11]	Y	NS	R	N/A	N/A	N/A	N/A	347	18	N/A	N/A	277	78	N/A
				N/A	N/A	N/A	N/A	65	6	N/A	N/A	65	23	N/A

Table 8 (continued)

Author	Consecutive (Y/N)	Modality	AN type	Initial occlusion rate		Recanalisation rate		Perioperative rupture		Other types of complication		Neurological morbidity and mortality ruptured		Neurological morbidity and mortality unruptured	
				N total	N events	N total	N events	N total	N events	N total	N events	N total	N events	N total	N events
de Araujo Junior [61]	N	NS	R + UR (12 + 9)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	12	5	9	0
Nakai [52]	Y	EV	R, coils	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	73	18	N/A	N/A
Awad [9]	Y	NS	R + UR (28 + 10)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	28	8	10	1
Current study	Y	EV + NS	R + UR (277 + 77)	N/A	N/A	N/A	N/A	EV—285; NS—69	EV—48; NS—8	EV—227; NS—50	EV—58; NS—19	EV—58; NS—19	EV—58; NS—19	EV—58; NS—19	EV—58; NS—19

Parameters of radiological outcome of AN treatment, mostly the occurrence of incomplete aneurysmal occlusion and re-growth of AN sac, are often discussed to be emerging more frequently after EV intervention. The initial posttreatment angiograms of patients randomised in the ISAT study appear to favour microsurgery (complete occlusion rate 82% NS vs 66% EV) [32]. Also, the medium-term results of the study showed that the endovascular group needed more frequent re-treatment of the target aneurysm than did the neurosurgical group [5]. Re-treatment was performed in 191 of 1096 (17.4%) patients after primary endovascular coiling and in 39 of 1012 patients (3.8%) after neurosurgical clipping. More detailed investigation showed that ACoA was significantly associated with occurrence of re-treatment on univariate analysis ($p < 0.05$).

The technical longevity of clipping is argued to also be the result after analysis of the 6-year posttreatment period in the BRAT study [48]. Complete aneurysm obliteration was achieved in 96% (111/116) of the clipping group and in 48% (23/48) of the coiling group ($p < 0.0001$). The overall published re-treatment rates were 4.6% (13/280) for clipping and 16.4% (21/128) for coiling ($p < 0.0001$); the authors report no difference in the re-treatment rate for ACoA ANs between the two modalities (3.2% in both groups) [33].

Also, other authors confirmed the high proclivity of ACoA ANs to be re-treated after EV intervention. Renowden et al. reported their series of 100 aneurysms in 99 patients treated between January 1996 and December 2005 which required additional coiling because of an enlarging remnant and subtotal AN occlusion [38]. The most frequent site of re-intervention was ACoA—27% (27/100). Ries et al. analysed the long-term follow-up of cerebral aneurysms after endovascular therapy in 323 patients harbouring 342 aneurysms with a mean follow-up time of 28.6 months [42]. The most common location requiring re-treatment in their series was again ACoA 24% (81/342).

In our own series, the overall re-treatment rate for the ACoA AN was 8.1% (32/395); 9.2% (29/316) in the endovascular group and 3.8% (3/79) in the NS group.

Rationale behind the active treatment of patients with small ACoA aneurysm

Anterior communicating artery aneurysms are prone to rupture and present with SAH even when the sac is of small diameter. The results of elaborated analysis of consecutive population-based series of 3005 patients with 4253 intracranial ANs treated from 1977 to 2007 in two major vascular centres in Finland (Helsinki and Kuopio) who were included in “Kuopio Cerebral Aneurysm Database” were published recently [21]. In this series, 898 patients harboured 921 (78%) ACoA aneurysms. Among them, 715 patients (80%)

Table 9 Results of meta-analyses based on literature review

	Neurosurgery					Endovascular							
	Rate	95% CI		<i>N</i> total	<i>N</i> events	<i>I</i> ²	Rate	95% CI		<i>N</i> total	<i>N</i> events	<i>I</i> ²	<i>p</i> value
Initial occlusion rate	0.954	0.885	0.995	444	417	81.1	0.710	0.618	0.794	2294	1484	94.7	<0.001
Recanalisation rate	0.006	0.000	0.017	279	1	0.0	0.099	0.065	0.139	1878	222	81.4	<0.001
Perioperative rupture	0.066	0.015	0.142	481	34	85.7	0.073	0.033	0.125	2516	154	93.9	0.855
Other types of complication	0.124	0.047	0.229	382	44	80.8	0.073	0.048	0.103	1816	174	72.3	0.296
Neurological morbidity and mortality ruptured	0.243	0.145	0.355	255	61	71.4	0.236	0.188	0.289	1338	344	71.6	0.913
Neurological morbidity and mortality unruptured	0.043	0.008	0.099	286	11	54.2	0.008	0.001	0.021	358	2	0.0	0.145

presented with SAH, whereas the median diameter of these lesions was 7 mm. The meta-analysis of the natural history studies concerning the risk of rupture in unruptured anterior communicating artery aneurysms performed by Mira et al. [38] further supported this assumption. The authors analysed 21 follow-up studies that included 10 or more patients with unruptured intracranial aneurysms that were followed without treatment, published from 1966 to May 2005. They concluded that aneurysms found unruptured in the ACoA show a risk of rupture that is twice that of other intracranial aneurysms (95% confidence interval, 1.29–3.12). In the present study, the proportion of ruptured aneurysms was 77% (304/394) and 67% (205/304) of SAH patients carried the AN of size 0–6 mm in

diameter. The proportion of lesions with a diameter of 3 mm or less was 19/25 = 76% in microsurgical and 41/66 = 62% in endovascular group among ruptured ANs.

Strengths and limitations

This study presents the single-institution treatment results of consecutive group of patients harbouring intracranial ACoA AN. The retrospectively analysed data were extracted from prospectively collected database including the experience over the past 17 years. The main limitation of this study is its retrospective nature. Further limitation is that clinical outcome is presented using Glasgow Outcome Scale, which

Fig. 3 Forest plot depicting reported MM in individual series of surgically treated ACoA ANs

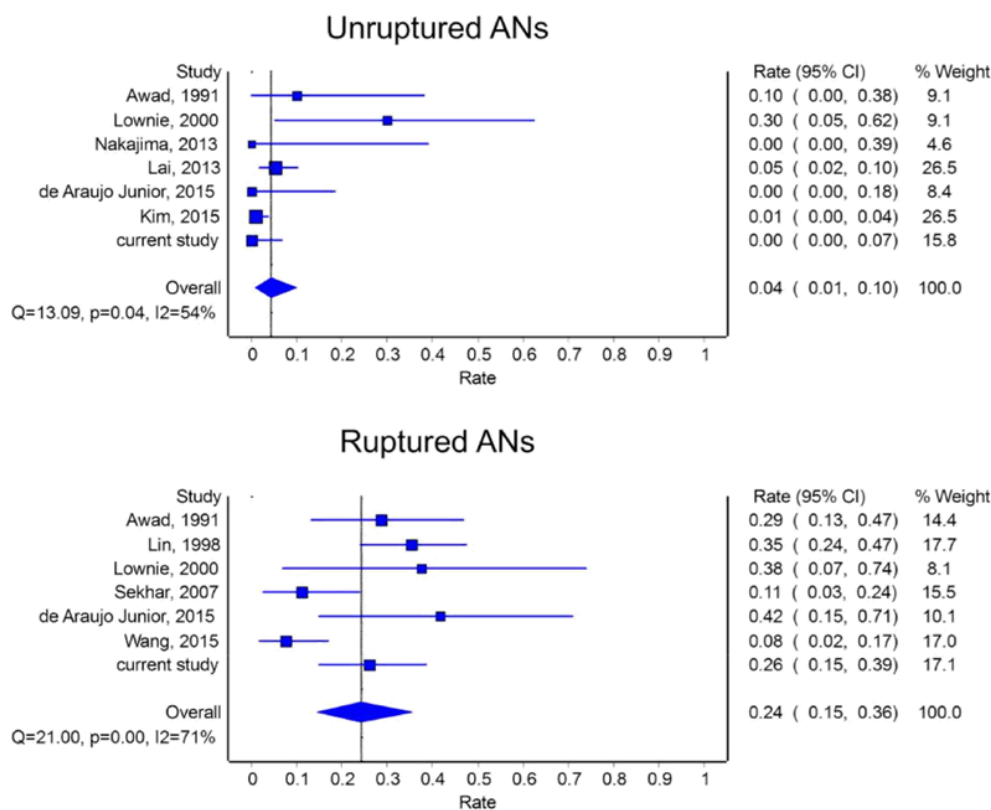
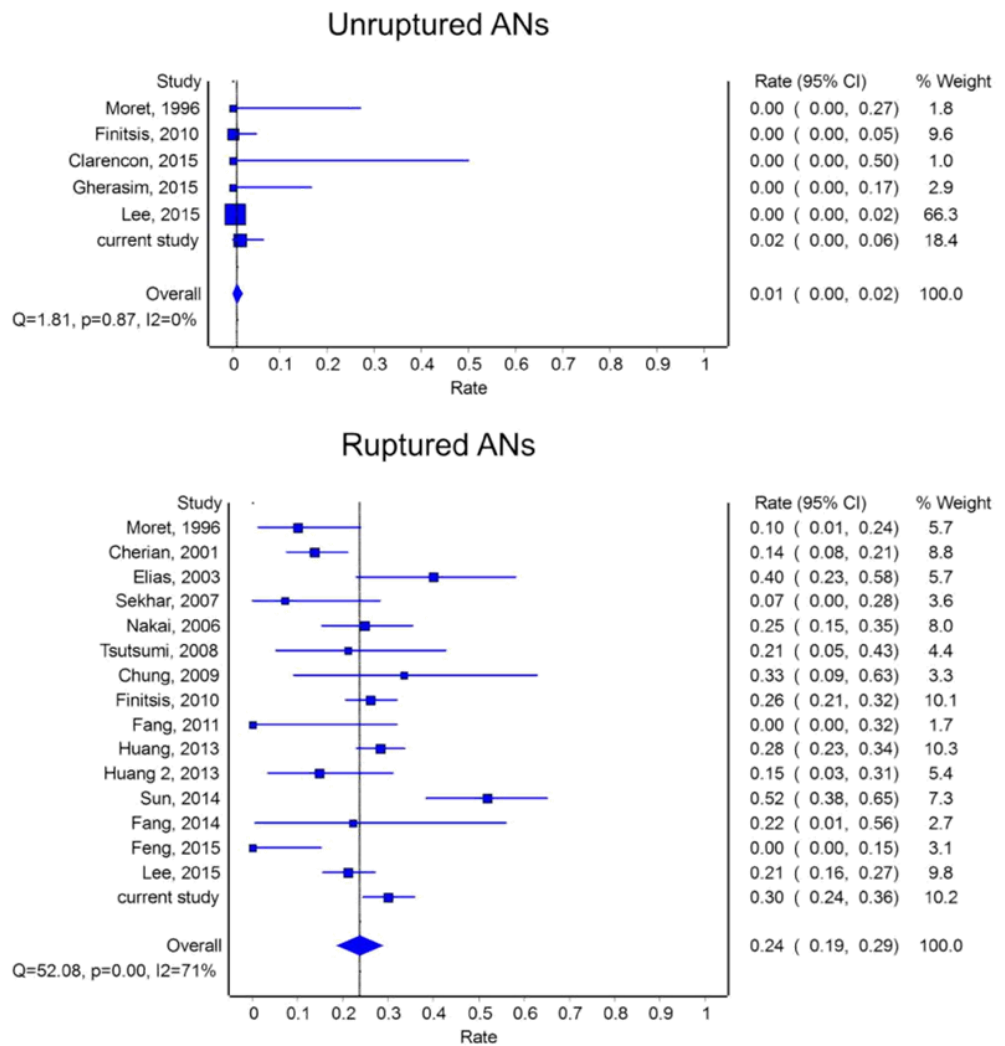


Fig. 4 Forest plot depicting reported MM in individual series of ACoA ANs treated by endovascular intervention



appears less sensitive in evaluation neurological deficit compared to nowadays routinely used modified Rankin Scale. Nevertheless, the former was widely accepted in the early period of data collection, and possible retrospective assessment might lead to misevaluation of actual clinical state of treated patients. Bearing in mind the possible bias brought about, Glasgow Outcome Scale was not abandoned for the sake of this database collection.

Conclusions

The selection of a treatment strategy for ACoA aneurysms is the subject of a multi-disciplinary team approach and the individual arrangement adjusted to specific AN anatomy, general clinical state and demand of each patient rather than strictly defined adherence to single-treatment modality. Even though nowadays the prevalent majority of cases are handled by endovascular means, there still is a distinct group of patients who benefit from microsurgery even more, especially in

light of better radiological outcome and lower re-treatment rate.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical approval For this type of study, formal consent is not required.

Informed consent Informed consent with treatment was obtained from all individual participants included in the study.

References

1. Abdihalim M, Watanabe M, Chaudhry SA, Jagadeesan B, Suri MF, Qureshi AI (2013) Are coil compaction and aneurysmal growth two distinct etiologies leading to recurrence following endovascular treatment of intracranial aneurysm? *J Neuroimaging : Off J Am Soc Neuroimaging* 24(2):171–175. <https://doi.org/10.1111/j.1552-6569.2012.00786.x>

2. Altman DG, Bland JM (2003) Interaction revisited: the difference between two estimates. *BMJ* 326(7382):219. <https://doi.org/10.1136/bmj.326.7382.219>
3. Andaluz N, Zuccarello M (2008) Recent trends in the treatment of cerebral aneurysms: analysis of a nationwide inpatient database. *J Neurosurg* 108(6):1163–1169. <https://doi.org/10.3171/JNS/2008/108/6/1163>
4. Awad IA, Little JR (1991) Perioperative management and outcome after surgical treatment of anterior cerebral artery aneurysms. The Canadian journal of neurological sciences. *J Can Sci Neurol* 18(02): 120–125. <https://doi.org/10.1017/S0317167100031553>
5. Boet R, Wong GK, Poon WS, Lam JM, Yu SC (2005) Aneurysm recurrence after treatment of paraclinoid/ophthalmic segment aneurysms—a treatment-modality assessment. *Acta Neurochir* 147(6): 611–616; discussion 616. <https://doi.org/10.1007/s00701-005-0524-4>
6. Bradac O, Hide S, Mendelow DA, Benes V (2012) Aneurysm treatment in Europe 2010: an internet survey. *Acta Neurochir* 154(6):971–978; discussion 977–978. <https://doi.org/10.1007/s00701-012-1340-2>
7. Cekirge HS, Yavuz K, Geyik S, Saatci I (2011) HyperForm balloon remodeling in the endovascular treatment of anterior cerebral, middle cerebral, and anterior communicating artery aneurysms: clinical and angiographic follow-up results in 800 consecutive patients. *J Neurosurg* 114(4):944–953. <https://doi.org/10.3171/2010.3.JNS081131>
8. Clarencon F, Di Maria F, Gabrieli J, Shotar E, Zeghal C, Nouet A, Chiras J, Sourour NA (2015) Flow diverter stents for the treatment of anterior cerebral artery aneurysms: safety and effectiveness. *Clin Neuroradiol* 27(1):51–56. <https://doi.org/10.1007/s00062-015-0441-8>
9. Cloft HJ, Kallmes DF (2011) Observer agreement in the assessment of minor and major cerebral aneurysm recurrence. *Interventional neuroradiology : journal of peritherapeutic neuroradiology, surgical procedures and related neurosciences* 17(4):411–414. <https://doi.org/10.1177/159101991101700402>
10. Cohen JE, Melamed I, Itshayek E (2014) X-microstenting and transmesh coiling in the management of wide-necked tent-like anterior communicating artery aneurysms. *J Clin Neurosci: Off J Neurosurg Soc Australas* 21(4):664–667. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2013.09.003>
11. Crobeddu F, Lanzino G, Kallmes DF, Cloft HJ (2013) Review of 2 decades of aneurysm-recurrence literature, part 1: reducing recurrence after endovascular coiling. *AJNR Am J Neuroradiol* 34(2): 266–270. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3032>
12. Crobeddu F, Lanzino G, Kallmes DF, Cloft HJ (2013) Review of 2 decades of aneurysm-recurrence literature, part 2: managing recurrence after endovascular coiling. *AJNR Am J Neuroradiol* 34(3): 481–485. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2958>
13. de Araujo Junior AS, de Aguiar PH, Fazzito MM, Simm R, Stefani MA, Zicarelli CA, Antunes AC (2015) Prospective factors of temporary arterial occlusion during anterior communicating artery aneurysm repair. *Acta Neurochir Suppl* 120:231–235. https://doi.org/10.1007/978-3-319-04981-6_39
14. DerSimonian R, Laird N (1986) Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 7(3):177–188. [https://doi.org/10.1016/0197-2456\(86\)90046-2](https://doi.org/10.1016/0197-2456(86)90046-2)
15. Duffy G (1974) The surgical treatment of anterior communicating artery aneurysms. *The Aust New Zealand J Surg* 44(3):257–260. <https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.1974.tb04414.x>
16. Fang C, Li MH, Zhu YQ, Tan HQ, Zhang PL, Wang J (2011) Treatment of complex ruptured anterior communicating arterial aneurysms by endovascular coil embolisation of the anterior communicating artery. *Br J Neurosurg* 25(5):591–595. <https://doi.org/10.3109/02688697.2010.546898>
17. Fang YB, Li Q, Yang PF, Zhang Q, YN W, Feng ZZ, Huang QH, Xu Y, Liu JM (2014) Application of endovascular coiling and subsequent Onyx 34 embolization in anterior communicating artery aneurysms with adjacent hematoma. *Clin Neurol Neurosurg* 123: 40–44. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2014.05.007>
18. French LA, Zurling ME, Schultz EA (1962) Management of aneurysms of the anterior communicating artery. *J Neurosurg* 19(10): 870–876. <https://doi.org/10.3171/jns.1962.19.10.0870>
19. Gherasim DN, Gory B, Sivan-Hoffmann R, Pierot L, Raoult H, Gauvrit JY, Desal H, Barreau X, Herbreteau D, Riva R, Ambesi Impiombato F, Armoiry X, Turjman F (2015) Endovascular treatment of wide-neck anterior communicating artery aneurysms using WEB-DL and WEB-SL: short-term results in a multicenter study. *AJNR Am J Neuroradiol* 36(6):1150–1154. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4282>
20. Hasan DM, Nadareyshvili AI, Hoppe AL, Mahaney KB, Kung DK, Raghavan ML (2012) Cerebral aneurysm sac growth as the etiology of recurrence after successful coil embolization. *Stroke* 43(3):866–868. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.637827>
21. Hernesniemi J, Dashti R, Lehecka M, Niemela M, Rinne J, Lehto H, Ronkainen A, Koivisto T, Jaaskelainen JE (2008) Microneurosurgical management of anterior communicating artery aneurysms. *Surg Neurol* 70(1):8–28; discussion 29. <https://doi.org/10.1016/j.surneu.2008.01.056>
22. Higgins JP, Thompson SG (2002) Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 21(11):1539–1558. <https://doi.org/10.1002/sim.1186>
23. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG (2003) Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 327(7414):557–560. <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7414.557>
24. Huang QH, YF W, Shen J, Hong B, Yang PF, Xu Y, Zhao WY, Liu JM (2013) Endovascular treatment of acutely ruptured, wide-necked anterior communicating artery aneurysms using the Enterprise stent. *J Clin Neurosci: Off J Neurosurg Soc Australas* 20(2):267–271. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2012.02.027>
25. Chalif DJ, Weinberg JS (1998) Surgical treatment of aneurysms of the anterior cerebral artery. *Neurosurg Clin N Am* 9(4):797–821
26. Chung J, Kim BM, Shin YS, Lim YC, Park SK (2009) Treatment of ruptured anterior communicating artery aneurysm accompanying intracerebral hematomas: endovascular coiling followed by hematoma evacuation with burr hole trephination and catheterization. *Acta Neurochir* 151(8):917–923; discussion 923. <https://doi.org/10.1007/s00701-009-0328-z>
27. Islak C (2013) The retreatment: indications, technique and results. *Eur J Radiol* 82(10):1659–1664. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2012.12.025>
28. Johnson AK, Munich SA, Heiferman DM, Lopes DK (2013) Stent assisted embolization of 64 anterior communicating artery aneurysms. *J Neurointervent Surg* 5(Suppl 3):iii62–iii65. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2012-010503>
29. Kang HS, Han MH, Kwon BJ, Kwon OK, Kim SH (2006) Repeat endovascular treatment in post-embolization recurrent intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 58(1):60–70; discussion 60–70. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000194188.51731.13>
30. Kim SY, Jeon HJ, Ihm EH, Park KY, Lee JW, Huh SK (2015) Microsurgical efficacy and safety of a right-hemispheric approach for unruptured anterior communicating artery aneurysms. *Clin Neurol Neurosurg* 137:62–66. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2015.06.009>
31. Lazzaro MA, Zaidat OO (2011) X-configuration intersecting Enterprise stents for vascular remodeling and assisted coil embolization of a wide neck anterior communicating artery aneurysm. *J Neurointervent Surg* 3(4):348–351. <https://doi.org/10.1136/jnis.2011.004796>
32. Lee JY, Seo JH, Cho YD, Kang HS, Han MH (2015) Endovascular treatment of 429 anterior communicating artery aneurysms using bare-platinum coils : clinical and radiologic outcomes at the long-term follow-up. *J Korean Neurosurg Soc* 57(3):159–166. <https://doi.org/10.3340/jkns.2015.57.3.159>

2. Altman DG, Bland JM (2003) Interaction revisited: the difference between two estimates. *BMJ* 326(7382):219. <https://doi.org/10.1136/bmj.326.7382.219>
3. Andaluz N, Zuccarello M (2008) Recent trends in the treatment of cerebral aneurysms: analysis of a nationwide inpatient database. *J Neurosurg* 108(6):1163–1169. <https://doi.org/10.3171/JNS/2008/108/6/1163>
4. Awad IA, Little JR (1991) Perioperative management and outcome after surgical treatment of anterior cerebral artery aneurysms. The Canadian journal of neurological sciences. *J Can Sci Neurol* 18(02): 120–125. <https://doi.org/10.1017/S0317167100031553>
5. Boet R, Wong GK, Poon WS, Lam JM, Yu SC (2005) Aneurysm recurrence after treatment of paraclinoid/ophthalmic segment aneurysms—a treatment-modality assessment. *Acta Neurochir* 147(6): 611–616; discussion 616. <https://doi.org/10.1007/s00701-005-0524-4>
6. Bradac O, Hide S, Mendelow DA, Benes V (2012) Aneurysm treatment in Europe 2010: an internet survey. *Acta Neurochir* 154(6):971–978; discussion 977–978. <https://doi.org/10.1007/s00701-012-1340-2>
7. Cekirge HS, Yavuz K, Geyik S, Saatci I (2011) HyperForm balloon remodeling in the endovascular treatment of anterior cerebral, middle cerebral, and anterior communicating artery aneurysms: clinical and angiographic follow-up results in 800 consecutive patients. *J Neurosurg* 114(4):944–953. <https://doi.org/10.3171/2010.3.JNS081131>
8. Clarencon F, Di Maria F, Gabrieli J, Shotar E, Zeghal C, Nouet A, Chiras J, Sourour NA (2015) Flow diverter stents for the treatment of anterior cerebral artery aneurysms: safety and effectiveness. *Clin Neuroradiol* 27(1):51–56. <https://doi.org/10.1007/s00062-015-0441-8>
9. Cloft HJ, Kallmes DF (2011) Observer agreement in the assessment of minor and major cerebral aneurysm recurrence. *Interventional neuroradiology : journal of peritherapeutic neuroradiology, surgical procedures and related neurosciences* 17(4):411–414. <https://doi.org/10.1177/159101991101700402>
10. Cohen JE, Melamed I, Itshayek E (2014) X-microstenting and transmesh coiling in the management of wide-necked tent-like anterior communicating artery aneurysms. *J Clin Neurosci: Off J Neurosurg Soc Australas* 21(4):664–667. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2013.09.003>
11. Crobeddu F, Lanzino G, Kallmes DF, Cloft HJ (2013) Review of 2 decades of aneurysm-recurrence literature, part 1: reducing recurrence after endovascular coiling. *AJNR Am J Neuroradiol* 34(2): 266–270. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3032>
12. Crobeddu F, Lanzino G, Kallmes DF, Cloft HJ (2013) Review of 2 decades of aneurysm-recurrence literature, part 2: managing recurrence after endovascular coiling. *AJNR Am J Neuroradiol* 34(3): 481–485. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2958>
13. de Araujo Junior AS, de Aguiar PH, Fazzito MM, Simm R, Stefani MA, Zicarelli CA, Antunes AC (2015) Prospective factors of temporary arterial occlusion during anterior communicating artery aneurysm repair. *Acta Neurochir Suppl* 120:231–235. https://doi.org/10.1007/978-3-319-04981-6_39
14. DerSimonian R, Laird N (1986) Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 7(3):177–188. [https://doi.org/10.1016/0197-2456\(86\)90046-2](https://doi.org/10.1016/0197-2456(86)90046-2)
15. Duffy G (1974) The surgical treatment of anterior communicating artery aneurysms. *The Aust New Zealand J Surg* 44(3):257–260. <https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.1974.tb04414.x>
16. Fang C, Li MH, Zhu YQ, Tan HQ, Zhang PL, Wang J (2011) Treatment of complex ruptured anterior communicating arterial aneurysms by endovascular coil embolisation of the anterior communicating artery. *Br J Neurosurg* 25(5):591–595. <https://doi.org/10.3109/02688697.2010.546898>
17. Fang YB, Li Q, Yang PF, Zhang Q, YN W, Feng ZZ, Huang QH, Xu Y, Liu JM (2014) Application of endovascular coiling and subsequent Onyx 34 embolization in anterior communicating artery aneurysms with adjacent hematoma. *Clin Neurol Neurosurg* 123: 40–44. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2014.05.007>
18. French LA, Zurling ME, Schultz EA (1962) Management of aneurysms of the anterior communicating artery. *J Neurosurg* 19(10): 870–876. <https://doi.org/10.3171/jns.1962.19.10.0870>
19. Gherasim DN, Gory B, Sivan-Hoffmann R, Pierot L, Raoult H, Gauvrit JY, Desal H, Barreau X, Herbreteau D, Riva R, Ambesi Impionbato F, Armoiry X, Turjman F (2015) Endovascular treatment of wide-neck anterior communicating artery aneurysms using WEB-DL and WEB-SL: short-term results in a multicenter study. *AJNR Am J Neuroradiol* 36(6):1150–1154. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4282>
20. Hasan DM, Nadareyshvili AI, Hoppe AL, Mahaney KB, Kung DK, Raghavan ML (2012) Cerebral aneurysm sac growth as the etiology of recurrence after successful coil embolization. *Stroke* 43(3):866–868. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.637827>
21. Hernesniemi J, Dashti R, Lehecka M, Niemela M, Rinne J, Lehto H, Ronkainen A, Koivisto T, Jaaskelainen JE (2008) Microneurosurgical management of anterior communicating artery aneurysms. *Surg Neurol* 70(1):8–28; discussion 29. <https://doi.org/10.1016/j.surneu.2008.01.056>
22. Higgins JP, Thompson SG (2002) Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 21(11):1539–1558. <https://doi.org/10.1002/sim.1186>
23. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG (2003) Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 327(7414):557–560. <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7414.557>
24. Huang QH, YF W, Shen J, Hong B, Yang PF, Xu Y, Zhao WY, Liu JM (2013) Endovascular treatment of acutely ruptured, wide-necked anterior communicating artery aneurysms using the Enterprise stent. *J Clin Neurosci: Off J Neurosurg Soc Australas* 20(2):267–271. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2012.02.027>
25. Chalif DJ, Weinberg JS (1998) Surgical treatment of aneurysms of the anterior cerebral artery. *Neurosurg Clin N Am* 9(4):797–821
26. Chung J, Kim BM, Shin YS, Lim YC, Park SK (2009) Treatment of ruptured anterior communicating artery aneurysm accompanying intracerebral hematomas: endovascular coiling followed by hematoma evacuation with burr hole trephination and catheterization. *Acta Neurochir* 151(8):917–923; discussion 923. <https://doi.org/10.1007/s00701-009-0328-z>
27. Islak C (2013) The retreatment: indications, technique and results. *Eur J Radiol* 82(10):1659–1664. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2012.12.025>
28. Johnson AK, Munich SA, Heiferman DM, Lopes DK (2013) Stent assisted embolization of 64 anterior communicating artery aneurysms. *J Neurointervent Surg* 5(Suppl 3):iii62–iii65. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2012-010503>
29. Kang HS, Han MH, Kwon BJ, Kwon OK, Kim SH (2006) Repeat endovascular treatment in post-embolization recurrent intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 58(1):60–70; discussion 60–70. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000194188.51731.13>
30. Kim SY, Jeon HJ, Ihm EH, Park KY, Lee JW, Huh SK (2015) Microsurgical efficacy and safety of a right-hemispheric approach for unruptured anterior communicating artery aneurysms. *Clin Neurol Neurosurg* 137:62–66. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2015.06.009>
31. Lazzaro MA, Zaidat OO (2011) X-configuration intersecting Enterprise stents for vascular remodeling and assisted coil embolization of a wide neck anterior communicating artery aneurysm. *J Neurointervent Surg* 3(4):348–351. <https://doi.org/10.1136/jnis.2011.004796>
32. Lee JY, Seo JH, Cho YD, Kang HS, Han MH (2015) Endovascular treatment of 429 anterior communicating artery aneurysms using bare-platinum coils : clinical and radiologic outcomes at the long-term follow-up. *J Korean Neurosurg Soc* 57(3):159–166. <https://doi.org/10.3340/jkns.2015.57.3.159>

"Clip first" policy in management of intracranial MCA aneurysms: Single-centre experience with a systematic review of literature

Anna Steklacova¹ & Ondrej Bradac¹ & Frantisek Charvat² & Patricia De Lacy³ & Vladimir Benes¹

Received: 29 July 2015 / Accepted: 17 December 2015
Springer-Verlag Wien 2016

Abstract

Background The results of microsurgical treatment for middle cerebral artery (MCA) aneurysms (ANs) have been highly satisfying for decades, notoriously posing a challenge for interventional neuroradiologists. Following the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) study results, most centres across Europe and the USA switched to a "coil first" policy. The purpose of this study is to evaluate and critically review the substantiation of this change.

Methods The authors conducted a single-institution retrospective study of MCA AN treatment between January 2000 and December 2013 maintaining a Bclip first[^] policy. The results are supplied with a literature review.

Results A total of 315 MCA ANs were treated in 288 consecutive patients (209 females, 79 males). Microsurgical treatment was performed for 238 AN patients (116 ruptured, 122 unruptured) and 77 AN patients (46 ruptured, 31 unruptured) who underwent a coiling procedure. Treatment-related morbidity and mortality (MM) for unruptured ANs was 2.8 % in the microsurgical group and 10.3 % in the endovascular group. The percentage of patients with no/minor permanent

neurological deficits after SAH in a good initial clinical state (HH 1–2) was 93 % in the microsurgical and 76 % in the endovascular group. A literature review identified 21 studies concerning MCA AN treatment with a specified decision-making algorithm. Microsurgery seemed superior to endovascular management regarding both clinical and radio-logical outcomes, although several aspects of the analysed reports might appear questionable.

Conclusion Although this study has its inherent limitations, the effect brought about by microsurgical clipping of MCA ANs remains superior to that of endovascular embolisation and it should be sustained as the first treatment choice. The decision about the treatment strategy should be made by a multi-disciplinary team consisting of specialists from both teams, bearing in mind the higher occlusion rate and longevity of the surgical treatment.

Keywords Middle cerebral artery · Aneurysm · Clip · Coil · Subarachnoid haemorrhage · Intracerebral haematoma

Abbreviations

AN	Aneurysm
aSDH	Acute subdural haemorrhage
CTA	CT angiography
DSA	Digital subtraction angiography
EV	Endovascular
EVD	External ventricular drainage
FD	Flow diverter
GOS	Glasgow outcome scale
ICH	Intracerebral haemorrhage
LD	Lumbar drainage
MRA	MR angiography
MCA	Middle cerebral artery

• Ondrej Bradac
ondrej.bradac@uvm.cz

• Department of Neurosurgery and Neurooncology, Military University Hospital and First Medical Faculty, Charles University, Prague, Czech Republic

• Department of Neuroradiology, Military University Hospital, Prague, Czech Republic

• Department of Neurosurgery, Royal Hallamshire Hospital, Sheffield, UK

MM Morbidity and mortality SAH Subarachnoid haemorrhage

Introduction

The surgical treatment of MCA ANs was first described by the American neurosurgeon Walter E. Dandy in his pioneering work *Surgical Treatment of the Aneurysms of the Middle Cerebral Artery*, published in 1945. The middle cerebral artery (MCA) represents one of the most common sites for the formation of intracranial aneurysms (ANs), which represent around 30 % of all lesions in the largest published series with their predominance at the M1-2 bifurcation [1–5]. They carry a high risk (almost 50 %) of ICH creation in cases of rupture [2, 4]. The results of the microsurgical treatment (MS) of MCA aneurysms have been highly satisfying for decades [4, 6–16] with precisely described operative techniques capable of dealing with even the most complex lesions [1, 2, 8, 17–19]. Increased experience in this field has been achieved thanks to the development and constant progressive improvement of new surgical techniques as well as the technological advent of the operative microscope, various methods for intra-operative evaluation of blood flow such as ICG video angiography and intra-operative MRI and neuro-monitoring as well as brain protection mechanisms during surgery in daily practice [20–32]. The results of microsurgical treatment of MCA ANs have become highly satisfying, as documented by Rodriguez-Hernandez, who was able to achieve a 98 % occlusion rate of AN sac with low procedural MM, which proved to be beneficial for patients in overcoming the natural course of their disease [14].

An alternative treatment modality—endovascular embolisation of the AN sac by detachable platinum coils—was first introduced by the Italian neurosurgeon Guido Guglielmi in January 1991 [33, 34]. The International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT), an international randomised, prospective control trial, was formed because of growing concerns, also concerning clinical equipoise, about which of the two treatment options (endovascular vs. microsurgical) brings more benefit and is safer for patients with ruptured intracranial ANs suitable for both procedures. MCA ANs were clearly under-represented here, comprising only 14.1 % [35] of all treated lesions, and even more interestingly the subgroup analysis showed no difference in the treatment outcome after the 1-year follow-up for this location at all. The initial complete occlusion rate for all treated ANs was 66 % in the EV and 82 % in the NS group [36]. The Barrow Ruptured Aneurysm Trial (BRAT), a single-centre, randomised, prospective control trial, supports the technical superiority of clipping with a reported crossover rate of 68 % for ANs assigned to EV treatment vs. 0 % assigned to microsurgery. Their overall treatment results at the 3-year follow-up showed no statistical difference

in the patients' outcomes; a subgroup analysis for the MCA location was not reported [37].

After the publication of the 1-year ISAT study results [35], most centres in western and northern European countries as well as numerous centres in the USA adopted a trend of preferring the "coil first" policy in the treatment of intracranial ANs. This was even expanded to those in an MCA location [38–41], despite the fact that there is a lack of clear evidence to indicate any superiority of endovascular procedures (EV) over microsurgery [6, 42–49]. Endovascular MCA AN treatment has notoriously posed a challenge for interventional neuroradiologists [8, 13, 42, 48, 50–55].

In the authors' institution, the philosophy of the "clip first" policy for MCA AN treatment is maintained with endovascular procedures reserved as a second-line therapy for selected patients. The present article contains a description of the authors' experience with their treatment strategy as well as a systematic review of the relevant literature available to date in order to critically review the choice of microsurgery in this endovascular upswing era.

Materials and methods

Patient/aneurysm pre-treatment characteristics

The study was performed as a retrospective analysis of a prospectively collected database of patients treated for intracranial aneurysms at the Department of Neurosurgery and Neuro-oncology, Military University Hospital and Charles University in Prague, First School of Medicine, Prague, Czech Republic. In order to identify the subjects of interest, records from January 2000 to December 2013 were reviewed. During this 14-year period, a total of 1368 intracranial aneurysms were treated in 1183 patients. We identified 288 patients (209 females, 79 males) harbouring 315 MCA aneurysms (the proportion of MCA ANs in this series was 23 %); median age of patients was 54 years (minimum–maximum; 9–90 years).

The precise location and anatomy of aneurysms were evaluated, requiring DSA in unruptured and CTA (+DSA if necessary) in ruptured ANs, the latter in order to preserve the policy of treating the AN as soon as possible.

Aneurysm management

The decision about the primary allocation to microsurgical or endovascular treatment was made regarding a "clip first" policy in MCA AN treatment, taking into consideration the AN shape, size, neck width, pattern of the main trunk division and perforator anatomy as well as the initial AN presentation, age and general clinical condition of the patient. Each treatment decision was made by a multi-disciplinary group consisting of a qualified vascular neurosurgeon and vascular neuro-

radiologist. Endovascular treatment was considered a second-line therapy for elderly patients with co-morbidities, those with special conditions precluding general anaesthesia and surgical procedures, and those with a strong desire to avoid an open craniotomy. From an anatomical point of view, endovascular treatment was considered for patients with an aneurysm with a well-defined neck eligible for coiling without an obvious necessity for an additional stent implantation. During the first years of the study, the treatment of the majority of coiled aneurysms via endovascular means was according to the ISAT study. Extremely rarely, patients were coiled for organisational reasons.

Treatment outcome

The clinical outcome of patients was assessed using the standard 5-point Glasgow Outcome Scale (GOS). The status of all patients was evaluated by unbiased clinicians with no interest in the results of this study. This was done pre-operatively, immediately after treatment, at discharge and at scheduled outpatient controls thereafter. The treatment-related morbidity/mortality in the unruptured ANs was defined as a severe deterioration in their neurological state (GOS 3–1) emerging after surgery preventing the patient's recovery to daily activities within 30 days. The treatment effect in SAH patients was evaluated by considering their clinical state during the outpatient control at 1 year.

The anatomical results of treatment were assessed visually during surgery or from the final angiograms after endovascular therapy. Follow-up imaging after microsurgery was CTA. MRA was performed after endovascular treatment using a GE 3.0-T Sigma MR machine. DSA was indicated in cases where there was a high suspicion of a major recurrence on post-treatment imaging that was likely to require retreatment. The first follow-up control was performed at 6 months post procedure, then at 1 year and then individually based on the AN occlusion grade. All radiological study images were evaluated by a qualified neuro-radiologist and a vascular neurosurgeon independently.

Patient/aneurysm pre-treatment characteristics

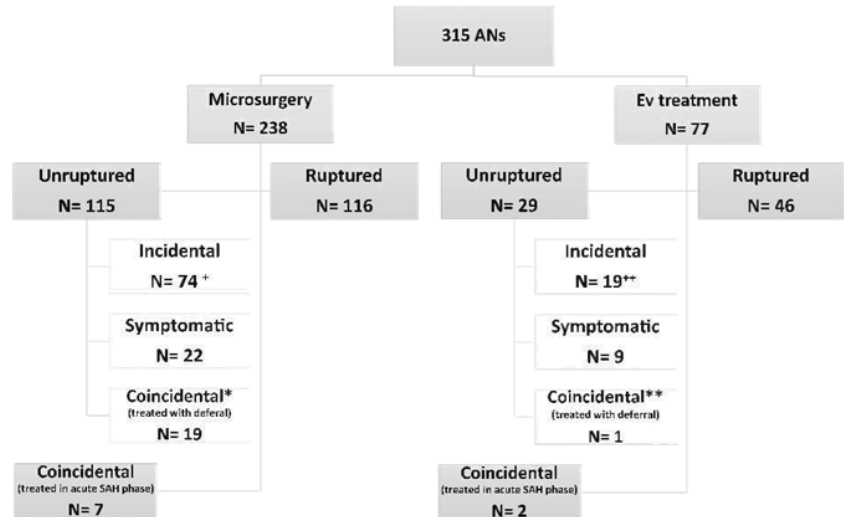
The total number of treated ANs was 315. A microsurgical procedure was the first choice for 238 (76 %) of them and endovascular intervention for 77 (24 %) (Fig. 1). The total number of ruptured ANs was 162 (116 in the NS and 46 in the EV group); concomitant treatment of 9 ANs (7 in the NS and 2 in the EV group) was performed considering their straightforward accessibility during a ruptured AN securing procedure. Thus, in the acute phase after bleeding, 171 ANs were secured. An additional seven MCA ANs were diagnosed in these patients and treated with deferral, all of them by microsurgery. Of 162 patients presenting with SAH, 49 suffered

from intraparenchymal haematoma, defined as any blood clot connected with the site of bleeding and destroying the local brain parenchyma. From 153 unruptured aneurysms, 18 % (22/122) in the NS and 29 % (9/31) in EV group were symptomatic. A list of symptoms is provided in Table 1. An additional 84 ANs were purely incidental (74 were treated surgically; 19 were coiled). Another 13 MCA ANs were found coincidentally in patients previously suffering an SAH from an AN in a different location from the MCA territory; among these, 12 were treated with deferral by microsurgery and 1 by endovascular intervention. The detailed AN characteristics are grouped in Table 2. The majority of patients harboured one MCA AN; the predominant location was at the main trunk bifurcation. Morphologically, there were 157 (50 %) small ANs (0–6 mm) and 11 (3 %) giant aneurysms (≥ 25 mm). The pre-treatment clinical state of patients is summarised in Table 3. Among 162 patients with ruptured ANs, the overall proportion of cases in a severe initial state (HH4-5) was 39 % (64/162). The proportion of ruptured ANs smaller than 7 mm was 52/116 = 45 % in the microsurgical and 25/46 = 54 % in the endovascular group. In case of unruptured ANs, the proportion among treated lesions was 57/115 = 50 % in the microsurgical and 15/29 = 52 % in the endovascular group. The proportion of lesions with diameters ≤ 3 mm was 7/116 = 6 % in the microsurgical and 3/46 = 7 % in the endovascular group among ruptured ANs as compared to 8/115 = 7 % in the microsurgical and 1/29 = 3 % in the endovascular group of unruptured ANs. There was no statistical difference in AN characteristics/patient status pre-operatively between allocated treatment modalities.

Literature review

To identify the relevant literature available to date, a review of the MEDLINE bibliographic database was performed. The keywords used for the search were middle cerebral artery, aneurysm, treatment, clip, coil, microsurgical, endovascular and outcome. Selected studies were divided into two groups according to the first considered treatment (clip vs. coil), and a further analysis of the published results in different management strategies was performed. The first considered treatment policy was identified with respect to the author's reports. The inclusion criteria were: (1) The preferred treatment policy was clearly stated. (2) The overall number of treated ANs was reported. (3) The study enrolled consecutive patients. (4) Treatment results of at least one modality were presented. The exclusion criteria were: (1) The authors exclusively presented data on one method and they did not report the number of patients excluded from further analysis. (2) The preferred treatment strategy was not stated or the study was dealing with management of ANs judged not suitable for either therapeutic option. (3) Information about patient outcome was missing. (4) The article design was a review or technical note. (5) The

Fig. 1 AN distribution according to treatment modality: *7× SAH from an MCA AN and 12× SAH from other than an MCA AN. **SAH from other than an MCA AN; +67× purely incidental; 7× non-specific headache; +17× purely incidental; 2× non-specific headache



authors reported the specific non-consecutive group of patients. We initially identified 68 studies incorporating the results of MCA AN treatment. Nevertheless, the inclusion criteria were met by 21 of them and these were further analysed.

Statistical processing

Parametric two-sided t-tests were used for comparison of continuous variables. Comparison of categorical parameters was carried out using chi-square or Fisher tests as appropriate according to the number of cases. P-values < 0.05 were considered significant. Univariate logistic regression was used for identifying prognostic factors of poor outcome of patients suffering SAH. Factors from univariate analysis with the level of significance defined as $p < 0.1$ were used for multivariate regression analysis with the forward stepwise method of final model building (p value for entering into the model was < 0.1 ; p value for removing from the model was > 0.1).

Studied binomial factors were the type of treatment (clip/coil), HH grade 4–5, Fisher grade 3–4, presence of ICH above 10 ml, age above 65 years, presence of acute hydrocephalus, cerebral vasospasms and technical complications during the

procedure (defined as a per-operative AN rupture, coil migration, cerebral embolism, in-stent thrombosis or arterial spasm). Aneurysm diameter was studied as a continuous factor.

STATISTICA 10.0 software (StatSoft CR s.r.o) was used for statistical analysis.

This study was conducted with the approval of the local ethics committee. For this type of study formal consent is not required.

Results

Aneurysm management

In the microsurgical group, 238 ANs were treated with 223 craniotomies. Surgical clipping was performed routinely using a pterional approach; 9 % of patients required extension of the craniotomy in order to perform a decompressive hemicraniectomy for brain swelling and raised intracranial pressure. The vast majority (95 %) of ANs were clip ligated. AN wall resection ± intra-aneurysmal thrombus evacuation with consecutive arterial reconstruction was performed in

Table 1 Initial clinical presentation: unruptured ANs

	All treated patients		Microsurgery		Endovascular	
	N	%	N	%	N	%
Ischaemic attack	24	17	16	14	8	28
Epileptic seizure	7	5	6	5	1	3
Incidental						
Purely incidental	84	58	67	58	17	59
Coincidental (treated with deferral)	20	14	19	17	1	3
Headache	9	6	7	6	2	7
Total	144	100	115	100	29	100

Table 2 MCA AN characteristics

	Patients					
	N	%				
MCA aneurysms	288	100				
1 MCA aneurysm	254	88				
2 MCA aneurysms	32	11				
3 MCA aneurysms	2	1				
Mirror ACM aneurysms	13	5				
MCA + other location AN	58	20				
	All aneurysms		Microsurgery		Endovascular	
MCA AN location	N	%	N	%	N	%
M1-2 bifurcation	276	88	213	90	63	82
Proximal MCA	7	2	3	1	4	5
Distal MCA	32	10	22	9	10	13
					P=0.103	
MCA AN morphology						
Small (0–6 mm)	157	50	117	49	40	52
Medium (7–12 mm)	125	40	95	40	30	39
Large (13–24 mm)	22	7	17	7	5	6
Giant (≥ 25 mm)	11	3	9	4	2	3
					P=0.946	

3 % (7/238) cases. EC-IC bypass with clip reconstruction was the selected treatment management in 1 % (2/238) ANs, and another 2 ANs (1 %) were wrapped. The surgeon was forced to abandon further efforts because of technical complications related to the approach on two occasions. Both of these patients had ruptured ANs and were immediately transferred to the radiological department where EV intervention was performed. Peri-operative rupture was encountered in 46 cases; however, of these, 35 aneurysms had ruptured previously. A

summary of the surgical management patterns is described above and depicted in Table 4.

In the endovascular group, there were 46 (61 %) acute interventions during which 48 ANs were secured and 29 (39 %) underwent elective embolisations (with the same number of handled ANs). The details of the treatment strategy are presented in Table 5. Guglielmi detachable coil packing (using the single-/multi-catheter technique) was used in 56 (73 %) aneurysms. Stent-assisted coil embolisation was performed in

Table 3 Initial clinical presentation

	All treated patients		Microsurgery		Endovascular	
Age (mean \pm SD)	52.6 \pm 13.6		51.9 \pm 12.7		54.9 \pm 15.7	
					P=0.098	
	N	%	N	%	N	%
Total patients N=288	288	100	213	74	75	26
HH0	126	44	97	46	29	39
SAH patients	162	56	116	54	46	61
					P=0.302	
Clinical state at admission: SAH patients						
HH1	36	22	26	22	10	22
HH2	35	22	28	24	7	15
HH3	27	17	17	15	10	22
HH4	43	26	29	25	14	30
HH5	21	13	16	14	5	11
Total	162	100	116	100	46	100
					P=0.539	

Table 4 Surgical management of 238 MCA aneurysms

Type of craniotomy	N	%
Unilateral craniotomy for unilateral MCA ANs	200	90
Two craniotomies for bilateral MCA ANs	10	4
Unilateral craniotomy for multiple one-sided ANs	13	6
Decompressive craniectomy	20	9
AN treatment		
Clip ligation	225	94
AN wall resection, clip reconstruction	7	3
EC-IC bypass + clip reconstruction	2	1
Wrapping	2	1
Surgical exploration	2	1
Other procedures		
IC haematoma evacuation	43	
Acute SD haematoma evacuation	5	
EVD in acute phase	6	
LD in acute phase	23	
VP shunt	8	
Adjacent events		
Intra-operative rupture	46	
Temporary occlusion	65	

11 (14 %) ANs; a flow-diverter stent was implanted in 2 (4 %). Endovascular parent vessel occlusion was used on two occasions, once in a right-sided M4 AN after previous occlusion-tolerance testing with electrophysiological monitoring and once with additional high-flow bypass surgery in the treatment of giant fusiform right-sided M1 AN. Endovascular embolisation was pronounced technically unfeasible in six (8 %) interventions; subsequently 2 ANs were clipped and 4 were treated conservatively because of surgical contraindications.

Rupture-related intracerebral haematomas

Intracerebral haematoma was present in 49 (30 %) patients with ruptured AN. Forty-three patients were neurosurgically treated (mean haematoma volume \pm SD was 33 ± 15 ml). All but two patients with large (above 20 ml) space-occupying intra-parenchymal blood clots were treated surgically. The remaining two patients (with haematomas of 35 and 28 ml initial volume) were treated via coiling followed by subsequent aspiration of the haematoma using a keyhole craniotomy in the first patient; the surgical procedure was contraindicated in the latter, who developed intractable coagulopathy. On the initial CT scan the mean volume of the four remaining haematomas in the EV-treated patients was 11.8 ± 5.4 ml (mean \pm SD) and clot evacuation was performed in two of them after subsequent clinical deterioration with control CT scans showing collateral brain tissue swelling and haematoma volume progression. There was no clinical deterioration observed in the

Table 5 Endovascular management of 77 MCA aneurysms

	Number	Percent
Coils only	48	62
Coils + stent	13	17
Balloon remodelling + coils	3	4
Coil + stent + remodelling	1	1
Stent only (non F-D)	2	3
FD only	1	1
Parent artery occlusion	3	4
Technical failure	6	8
Complications		
In-stent thrombosis	4	5
Intra-arterial thrombus/arterial spasm	12	16
Cerebral embolism	5	6
Intra-/post- procedure rerupture	2	3
Coil herniation/migration	4	5
Total complications	27	35
Supplementary surgical procedures		
ICH evacuation	3	7
aSDH evacuation	2	4
Decompressive craniectomy	3	7
EVD in acute phase	5	11
LD in acute phase	11	24
VP shunt	3	7

two remaining EV group patients. Acute SDH was evacuated in all occurring cases. Table 6 summarises the types and frequencies of the particular haematoma types formed by AN rupture emerging on the initial CT scans.

Treatment outcome

Permanent treatment-related morbidity of surgery in patients harbouring unruptured AN was 2.8 % (3/107 procedures) and no mortality was observed. Neurological deficits were caused by post-operative management complications in one patient (who remains dependent on vital-function-supporting devices) and lateral lenticulostriate artery occlusion in two patients who experienced severe hemiparesis. Surgery-related MM in the case of a small (0–6 mm) and very small (0–3 mm) AN treatment was 0 % (0/57 and 0/8 respectively). Combined procedure-related M/M of EV treatment for unruptured ANs was 10.3 % (3/29 procedures). One death was observed in this group, caused by thrombosis within a stent and subsequent multi-organ failure. Two other patients suffered severe permanent neurological deficits (aphasia and severe hemiparesis with ischaemic lesions caused by parent artery stenosis during EV procedures in both patients). Endovascular intervention-related MM was 0 % (0/1) in the case of very small (0–3 mm) ANs and 13 % (2/15) in small (0–

Table 6 Types and frequencies of the particular haematoma types formed by AN rupture

	All treated patients N = 162		Microsurgery N = 116		Endovascular N = 46	
ICH						
Present	49	30	43	37	6	13
Absent	113	70	73	63	40	87
					P = 0.002	
Volume (mean ± SD)			33 ± 15 ml		19 ± 10 ml	
					P = 0.036	
Other haematoma types						
IVH	30		20		10	
Intra-sylvian haematoma	14		9		5	
aSDH	7		5		2	
					P = 0.948	

6 mm) ANs treatment. Among the patients treated after SAH, 65 % (75/116) in the MS group and 52 % (24/46) in the EV group were able to return to everyday life, improved ad integrum or experienced only minor permanent deficits. Twenty patients with ruptured ANs died in the microsurgical group (17 %); 17 of them harboured ICHs (13 were initially HH4-5 and 2 were initially HH3). One patient had severe clinical vasospasm combined with procedure-related technical complications and experienced subsequent clinical deterioration. Eight patients died in the endovascular group (17 %); six patients had initial HH4-5 SAH (ICH was present in 3 of them). One patient in this group (initially HH1, AN M1-2) deteriorated after a thrombus formed within a stent, which occluded the distal M1 trunk, and one patient who was 90 years old at the time of AN rupture (initial HH1) gradually deteriorated, developing vasospasms, brain swelling and multi-organ failure. Among the SAH patients harbouring ICH, 26 % (11/43) had favourable outcomes in the microsurgical group and 33 % (2/6) in the endovascular group as compared to SAH patients without ICH where the proportion of favourable outcome was 88 % (64/73) in the microsurgical and 55 % (22/40) in the endovascular group. The proportion of SAH patients with favourable outcome in the case of small (0–6 mm) and very small (0–3 mm) AN ruptures was 54 % (28/52) and 71 % (5/7) respectively in the microsurgical group. Similarly the results were 56 % (14/25) and 67 % (2/3) in the endovascular group. There was no statistical difference in the treatment method-related clinical outcomes. Clinical treatment results are summarised in Table 7.

The multivariate analysis model (Table 8) showed HH grade 4–5 as a main prognostic factor of poor outcome in patients suffering SAH. Further prognosticators were Fisher grade 3–4 and the occurrence of technical complications during the procedure. Age above 65 years had a borderline significance and therefore was left in the model. Presence of ICH above 10 ml, although strongly significant in univariate analysis ($p < 0.001$), was tightly correlated with the Fisher grade and therefore was removed from model.

Literature review

A direct comparison of the treatment methods was included in six series, of which two preferred the “clip first” [18, 56] and four the “coil first” [6, 13, 43, 48] policy. The overall results are presented in Table 9. Cumulative MM in unruptured AN treatment in studies preferring the “clip first” policy was 3.6 % in the clipped and 4.5 % in the coiled group. Interestingly, the cumulative MM of the clip was 0.5 % and cumulative MM of the coil was 8.6 % in studies preferring the “coil first” policy. Indirect comparison of results was achieved by analysing 15 additional studies. Five of them preferred the “clip first” [4, 9, 14, 16, 57] and ten the “coil first” [47, 50, 53, 58–64] policy. These studies only introduced the results of treatment for the chosen modality; nevertheless, the proportion of ANs allocated and the decision algorithm for both methods were stated. The results of the comparison are illustrated in Tables 10 and 11. We noticed a higher overall proportion of both primary (9 % “clip first”, 25 % “coil first”) and secondary (0 % “clip first”, 4.4 % “coil first”) rejection rate in the groups preferring a “coil first” policy. The total primary occlusion rate (97 % “clip first”, 55 % “coil first”) and “longevity” of treatment (overall regrowth leading to the retreatment rate: 0 % in the “clip first” and 8.7 % in the “coil first” series) were both higher in the studies preferring the “clip first” method. The general tendency of rejection was noticed to be higher in unruptured AN treatments in both management groups, specifically 18 % in the surgical [4, 9, 16] and 42 % in the endovascular series [47, 50, 53, 61, 62] compared to ruptured ANs where these proportions were 1 % in the surgical [4, 16] and 32 % in the endovascular series [47, 50, 53, 61, 62]. The cumulative MM in unruptured AN treatment in studies preferring the “clip first” policy [4, 9, 16] was 0 % in clipped ANs and the cumulative MM in studies preferring the “coil first” policy [47, 50, 53, 61–63] in the coiled group was 1.6 %.

Table 7 Clinical results of aneurysm treatment. Ruptured aneurysms are divided according to HH grade—p values showing significantly better outcomes in HH 1 and 2 grade SAH patients treated by clipping

Treatment outcome: unruptured aneurysms											
	Total	Unchanged (GOS 5)		Minor deficit (GOS 4)		Major permanent deficit (GOS 3–2)		Death (GOS 1)		Total MM	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Clip	107	95	88.8	9	8.4	3	2.8	0	0	3	2.8
Coil	29	23	79.3	3	10.3	2	6.9	1	3.4	3	10.3
		Good outcome (GOS 5–4)		Major permanent deficit (GOS 3–2)		Death (GOS1)		Total unfavourable outcomes			
	Total	n	%	n	%	n	%	n	%		
Clip	116	75	65	21	18	20	17	41	35		
Coil	46	24	52	14	31	8	17	22	48		
Treatment outcome: ruptured aneurysms—according to HH grade											
	Total	Coil			Clip			Overall			
	N	N	%	N	N	%	N	N	%		
HH1	10	2	20	26	2	8	36	4	11		
HH2	7	2	29	28	2	7	35	4	11	p=0.015	
HH3	10	4	40	17	3	18	27	7	26		
HH4	14	10	71	29	20	69	43	30	70		
HH5	5	4	80	16	14	87	21	18	86	p=0.875	
Total	46	22	48	116	41	35	162	63	39		

Discussion

Treatment strategy

Our study was conducted to evaluate the treatment strategy in Europe after the recent publication of the ISAT study results [39]. The main finding was that clipping was used significantly more frequently in Eastern Europe compared to the rest of Europe to treat both ruptured and unruptured ANs of the anterior circulation. Posterior circulation ANs were treated predominantly by coiling, regardless of the aneurysm status or geographical location. The findings with regard to the management of MCA aneurysms were particularly interesting and validating for surgical proponents. Although no significant differences were found, Northern European countries seemed to exclusively favour coiling compared to the rest of Europe, where the preferred treatment is usually to clip these aneurysms. This was similar to the findings in respect to ruptured MCA aneurysms, which showed a significant difference. Somewhat in contrast are the results of our literature review. Altogether we identified 20 publications containing data from 16 European institutions specifying their treatment strategy for MCA aneurysms. The “clip first” policy only followed by 3 of them [4, 16, 18] whilst the majority of publishing

authors reported applying the “coil first” decision-making algorithm [6, 13, 42, 47, 48, 50, 52–54, 58, 59, 62, 64–68]. On the other hand, all authors preferring the “clip first” policy were vascular neurosurgeons [4, 16, 18], even though of 17 reports in the “coil first” policy group only 3 came from neurosurgeons [6, 13, 48] and another 13 of these series were presented by neuroradiologists [47, 50, 52–54, 58, 59, 62, 64, 66–68]. These results might thus indicate that the MCA management strategy in European centres is adjusted according to confidence and the decision of the treating interventional radiologists. As mentioned previously, our department’s strategy for MCA AN treatment is a “clip first policy” with endovascular embolisation reserved for some specific situations.

Consequences for the patients

When we correlated the overall published treatment results in those studies directly comparing one method to another, the lowest MM in unruptured AN treatment was surprisingly achieved when case selection was performed by the coiler and the patient was sent for a clip procedure (MM in unruptured ANs 0.5 % clip vs. 8.6 % coil with the “coil first” policy; Table 9).

Table 8 Multivariate analysis model for ruptured aneurysms. Modelled odds for poor outcome. Technical complications are defined in the text

Factor	Odds ratio	95 % CI	p-value
HH 4–5	11.08	4.34–28.28	<0.001
Fisher 3–4	3.6	1.03–12.61	0.044
Technical complications	2.85	1.14–7.12	0.025
Age 65+	2.75	2.19–3.31	0.078

Indirect comparison of an additional 15 studies confirmed the technical superiority of microsurgery as both the overall proportion of chosen cases (91 % in NS vs. 75 % for EV treatment) and overall occlusion rate (97 % in NS vs. 55 % for EV treatment) were higher in surgically managed cases, even well shown at a medium rate of reported retreatments, which was 0 % after surgery vs. 8.7 % in the EV group.

Treatment results in our series (MM in unruptured AN treatment 2.8 % clip vs. 10.3 % coil; favourable outcome after SAH 65 % clip vs. 52 % coil) were comparable to those reported overall from centres with similar treatment strategies.

Rationale behind the active treatment of patients with SAH in poor initial state with/without voluminous ICH

The results of elaborated analysis of consecutive population-based series of 3005 patients with 4253 intracranial ANs treated from 1977 to 2007 in two major vascular centres in Finland (Helsinki and Kuopio) who were included in the “Kuopio Cerebral Aneurysm Database” were published recently [1, 2, 17]. The rupture of middle cerebral artery aneurysms was associated with intracerebral haematoma formation in 347/802=43 % cases. These aneurysms commonly form a haematoma in the region of the external capsule. Less frequently, instead of rupturing into the external capsule, the

aneurysm ruptures directly (or via a sylvian haematoma) into the frontal and temporal lobes [69]. Patients with temporal ICH generally tend to have a favourable outcome following evacuation of the ICH [70]. The occurrences of an intra-sylvian haematoma and an external capsule ICH with diffuse SAH pose negative prognostic factors independently [70, 71]. The haematoma volume and initial clinical state appear to be other important predictors of negative outcomes [70–72]. In the series of Bohnstedt et al. [72] the in-hospital mortality for patients with ICH that was initially HHG 4–5 was 40/78=52 % compared to 9/42=21 % among HHG 1–3 patients. Güresir [73] reports the discovery of ICH 50 ml in 71.1 % clots formed by MCA AN rupture and in addition to that the percentage of poor-grade patients among those harbouring ruptured MCA AN was 92 % in those with ICH 50 ml and 55.3 % in those with ICH ≤50 ml. Shimoda et al. [70] reported the borderline volume to be 25 ml and Yoshimoto [71] determined a maximum blood clot diameter larger than 30 mm to be associated with significantly poorer patient outcomes. In spite of the above-mentioned information, an active approach to poor SAH grade patients with ICH is advocated by many authors; moreover nowadays the ultra-early timing of haematoma evacuation seems to be universally considered mandatory to provide the best clinical outcome possible given the circumstances [70, 74–81]. In our series the proportion of ICH in the surgical group was 43/116=37 % and the proportion of intra-sylvian haematoma was 9/116=8 %. The mean clot volume was 33 ml in ICH (the proportion of haematomas with >25 ml volume was 72 %) and 7 ml in intra-sylvian haematomas. An initially poor overall clinical state was present in 45/116=39 % surgically treated SAH patients; good recovery was achieved in 75/116=65 % of them. These data are very similar to the results of Rinne et al. [4]; theirs is the only series identified in the literature review using the “clip first policy” and they presented a similar distribution of demographic characteristics of their analysed patients with

Table 9 Studies comparing both treatment modalities

Author	Time period	Policy	All Ans	Abandoned		Country	UR: treatment-related MM				Ruptured: good outcome			
				n	%		Clip		Coil		Clip		Coil	
							N	%	N	%	N	%	N	%
Park, 2008 [40]	2001-2006	Clip first	25	1	4	South Korea	0/3	0	0/1	0	17/19	89	NA	NA
Guresir, 2011 [8]	1999-2009	Clip first	330	59	18	Germany	4/108	3.7	1/21	4.8	89/163	55	21/38	55
Overall results			355	60	17		4/111	3.6	1/22	4.5	106/182	58	21/38	55
Diaz, 2014 [43]	2005-2010	Coil first	84	50	60	USA-Texas	0/25	0	5/40	12.5	7/9	78	10/10	100
Dammann, 2014 [6]	2006-2010	Coil first	103	87	84	Germany	1/87	1.1	1/16	6.3	NA	NA	NA	NA
Regli, 2002 [41]	1997-2000	Coil first	34	21	62	Switzerland	0/39	0	0/1	0	NA	NA	NA	NA
Regli, 1999 [70]	1993-1997	Coil first	40	39	98	Switzerland	0/32	0	0/13	0	NA	NA	NA	NA
Overall results			261	197	75		1/183	0.5	6/70	8.6	7/9	78	10/10	100

Table 10 Literature review: abandoned ANs; results of treatment are presented for the chosen modality only

Abandoned ANs										
	No. of studies	Total ANs	Primary +		Secondary ++		Complete occlusion ^o		Retreatment ^{oo}	
			n	%	n	%	n	%	n	%
NS*	5	1847	163	9	0+++	0	852/881	97	0/208	0
EV**	10	1534	390	25	49/1114	4.4	576/1052	55	67/769	8.7

*Included authors reporting the results of surgical treatment who preferred the "clip first" policy: van Dijk, 2011 [16], Choi, 2012 [9], Rinne, 1996 [4], Abla, 2013 [57], Rodriguez-Hernandez, 2013 [14]

**Included authors reporting results of endovascular treatment who preferred the "coil first" policy: Kim, 2013 [44], Lubicz, 2006 [53], Oishi, 2009 [63], Quadros, 2007 [47], Doerfler, 2006 [50], Mortimer, 2014 [62], Hirota, 2007 [59], Vendrell, 2009 [64], Cho, 2013 [60], Bracard, 2010 [58]

+ ANs initially judged inappropriate for treatment by picking site and undergoing alternative treatment

++ ANs allocated to treatment by choosing the site but judged unfeasible during the procedure and eventually undergoing alternative treatment

+++ Seven ANs were wrapped; none had alternative treatment

^oCounted as the proportion of completely occluded ANs as confirmed by post-operative imaging, available in 881 neurosurgically and 1052 endovascularly treated ANs

^{oo}Counted as the proportion of retreated ANs; follow-up available in 208 neurosurgically and 769 endovascularly treated ANs

ruptured MCA ANs (ICH present in 42 %; proportion of poor grade patients 40 %). The overall outcome after surgery was good in 65 % of their SAH patients.

Patient selection

It is reasonable to consider the patient selection in the presented study slightly biased towards microsurgery and the reader

could have the impression that endovascular intervention was performed on patients in an initially worse condition; therefore worse outcomes would automatically be expected. However the statistical analysis did not confirm such a prediction and there was no difference in the pre-treatment patient conditions or in the final outcome between the groups. Moreover, we are convinced that our selection strategy does not contradict the scientific evidence available to date. As

Table 11 Literature review: comparison of NS and EV results in unruptured and ruptured aneurysms. Results of treatment are presented for the chosen modality only

	Unruptured						Ruptured					
	Total ANs	Abandoned		Treatment MM		Total ANs	Abandoned		HH 4–5		Good outcome	
		n	%	n	%		n	%	n	%	n	%
NS	329*	58	18	0/2-71	0	584+	7	1	215/577	37	385/577	67
EV	408**	170	42	3/2-22	1.6	525++	169	32	61/356	17	270/356	76

*Included data from studies preferring the "clip first" policy and presenting the total number and proportion of chosen unruptured ANs: Choi, 2012 [9], van Dijk, 2011 [16], Rinne, 1996 [4]

**Included data from studies preferring the "coil first" policy and presenting the total number and proportion of chosen unruptured ANs: Kim, 2013 [44], Lubicz, 2006 [53], Oishi, 2009 [63], Quadros, 2007 [47], Doerfler, 2006 [50], Mortimer, 2014 [62]

+ Included data from studies preferring the "clip first" policy and presenting the total number and proportion of chosen ruptured ANs: van Dijk, 2011 [16], Rinne, 1996 [4]

++ Included data from studies preferring the "coil first" policy and presenting the total number and proportion of chosen ruptured ANs: Kim, 2013 [44], Lubicz, 2006 [26], Oishi, 2009 [63], Quadros, 2007 [47], Doerfler, 2006 [50], Mortimer, 2014 [62]

previously stated, while performing the literature review we found 68 studies concerning the results of MCA AN treatment, yet none of them contained a high level of evidence confirming the superiority of one treatment method over another. The treatment results of a consecutive, not specifically selected group of patients were provided in 21 studies, the results of both treatment methods were revealed in only six of them (in 2 studies the authors applied the clip first and in 4 the coil first policy). The usable information we can extract from these studies is that in both series where a clip first policy was applied, no statistically significant difference in clinical outcome was achieved between patients with unruptured ANs treated by microsurgery and endovascular intervention—nor in two out of four series with the coil first policy. The two remaining studies where coiling was used as a first-line choice showed better results in patients after microsurgery. Considering the morphological point of view, the rate of abandoned cases (e.g., AN pronounced not suitable for treatment by picking the site after primary allocation by their own choice) was higher when radiologists were the ones picking first. Our own clinical results in a non-selected consecutive group of patients appear fairly reasonable considering the fact that overall MM in unruptured AN treatment was 4.4 % and the overall proportion of patients with unfavourable outcomes after SAH was 39 % as evaluated by the GOS. We acknowledge that in the Methods section EV treatment was considered for patients in poor clinical condition, the elderly and patients with a strong desire to avoid open surgery. This brings some selection bias into our series. However, it is necessary to bear in mind the higher occlusion rates achieved by microsurgery as was shown in the literature review. Even more encouraging is the fact that these results are comparable to some of those presenting selected series of patients in the literature. We believe that all these points attenuate any negative prejudgements about our bias towards microsurgery and allow us to justify the use of a clip first policy in the previously described setting.

The treatment of MCA aneurysms remains challenging for both neurosurgeons and interventional neuroradiologists. As was shown in this retrospective study evaluating a consecutive series of patients, excellent results could be achieved in both ruptured and unruptured aneurysms of various shapes and diameters. Given the excellent surgical and endovascular results presented not only in this study but also in the vast majority of studies included in the literature review, it is acceptable and sensible to widen the indication criteria for the treatment of unruptured aneurysms to small aneurysms, complex-shaped aneurysms and elderly patients. The current position is still characterised by “competition” among various treatment modalities and the discussion presented in this article follows this logic. However, it is inevitable to need to combine these treatment modalities in difficult cases—clip

reconstruction of an aneurysm neck enabling subsequent coiling, bypass surgeries, etc.

Conclusion

MCA ANs constitute a unique group of lesions and excellent treatment results can be achieved by both currently used techniques when correctly indicated in specific situations. The decision about the treatment strategy should be made by a multidisciplinary team consisting of specialists from both teams, bearing in mind the higher occlusion rate and longevity of the surgical treatment. As indicated by the data available to date, the “clip first” policy should not be abandoned here. Treatment should not be withheld even for patients in poor condition.

Compliance with ethical standards

Funding Czech Ministry of Defense grant MO1012 provided financial support in the form of congress fee funding. The sponsor had no role in the design or conduct of this research.

Conflict of interest All authors certify that they have NO affiliations with or involvement in any organisation or entity with any financial interest (such as honoraria; educational grants; participation in speakers' bureaus; membership, employment, consultancies, stock ownership, or other equity interest; and expert testimony or patent-licensing arrangements), or non-financial interest (such as personal or professional relationships, affiliations, knowledge or beliefs) in the subject matter or materials discussed in this manuscript.

Ethical approval All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

References

1. Dashti R, Hernesniemi J, Niemela M, Rinne J, Porras M, Lehecka M, Shen H, Albayrak BS, Lehto H, Koroknay-Pal P, de Oliveira RS, Perra G, Ronkainen A, Koivisto T, Jaaskelainen JE (2007) Microneurosurgical management of middle cerebral artery bifurcation aneurysms. *Surg Neurol* 67:441–456
2. Dashti R, Rinne J, Hernesniemi J, Niemela M, Kivipelto L, Lehecka M, Karatas A, Avci E, Ishii K, Shen H, Pelaez JG, Albayrak BS, Ronkainen A, Koivisto T, Jaaskelainen JE (2007) Microneurosurgical management of proximal middle cerebral artery aneurysms. *Surg Neurol* 67:6–14
3. Deruty R, Pelissou-Guyotat I, Mottolise C, Amat D (1996) Management of unruptured cerebral aneurysms. *Neurol Res* 18: 39–44
4. Rinne J, Hernesniemi J, Niskanen M, Vapalahti M (1996) Analysis of 561 patients with 690 middle cerebral artery aneurysms: anatomic and clinical features as correlated to management outcome. *Neurosurgery* 38:2–11
5. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms I, Wiebers DO, Whisnant JP, 3rd Huston J, Meissner I, Brown RD

- Jr, Piepgras DG, Forbes GS, Thielen K, Nichols D, O'Fallon WM, Peacock J, Jaeger L, Kassell NF, Kongable-Beckman GL, Tomer JC (2003) Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* 362:103–110
6. Dammann P, Schoemberg T, Muller O, Ozkan N, Schlamann M, Wanke I, Sandalcioğlu IE, Forsting M, Sure U (2014) Outcome for unruptured middle cerebral artery aneurysm treatment: surgical and endovascular approach in a single center. *Neurosurg Rev* 37:643–51
 7. Flamm ES, Grigorian AA, Marcovici A (2000) Multifactorial analysis of surgical outcome in patients with unruptured middle cerebral artery aneurysms. *Ann Surg* 232:570–575
 8. Heros RC, Fritsch MJ (2001) Surgical management of middle cerebral artery aneurysms. *Neurosurgery* 48:780–785, discussion 785–786
 9. Choi SW, Ahn JS, Park JC, Kwon do H, Kwun BD, Kim CJ (2012) Surgical treatment of unruptured intracranial middle cerebral artery aneurysms: angiographic and clinical outcomes in 143 aneurysms. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg* 14:289–294
 10. King JT Jr, Berlin JA, Flamm ES (1994) Morbidity and mortality from elective surgery for asymptomatic, unruptured, intracranial aneurysms: a meta-analysis. *J Neurosurg* 81:837–842
 11. Kodama N, Ebina T, Fujiwara S, Mineura K, Suzuki J (1979) Surgical treatment of the middle cerebral artery aneurysm—from the experiences of 174 cases (author's transl). *No Shinkei Geka* 7: 71–78
 12. Morgan MK, Mahattanakul W, Davidson A, Reid J (2010) Outcome for middle cerebral artery aneurysm surgery. *Neurosurgery* 67:755–761, discussion 761
 13. Regli L, Uske A, de Tribolet N (1999) Endovascular coil placement compared with surgical clipping for the treatment of unruptured middle cerebral artery aneurysms: a consecutive series. *J Neurosurg* 90:1025–1030
 14. Rodriguez-Hernandez A, Sughrue ME, Akhavan S, Habdank-Kolaczowski J, Lawton MT (2013) Current management of middle cerebral artery aneurysms: surgical results with a “clip first” policy. *Neurosurgery* 72:415–427
 15. Suzuki J, Yoshimoto T, Kayama T (1984) Surgical treatment of middle cerebral artery aneurysms. *J Neurosurg* 61:17–23
 16. van Dijk JM, Groen RJ, Ter Laan M, Jeltama JR, Mooij JJ, Metzemaekers JD (2011) Surgical clipping as the preferred treatment for aneurysms of the middle cerebral artery. *Acta Neurochir (Wien)* 153:2111–2117
 17. Dashti R, Hernesniemi J, Niemela M, Rinne J, Lehecka M, Shen H, Lehto H, Albayrak BS, Ronkainen A, Koivisto T, Jaaskelainen JE (2007) Microneurosurgical management of distal middle cerebral artery aneurysms. *Surg Neurol* 67:553–563
 18. Guresir E, Schuss P, Berkefeld J, Vatter H, Seifert V (2011) Treatment results for complex middle cerebral artery aneurysms. A prospective single-center series. *Acta Neurochir (Wien)* 153: 1247–1252
 19. Chyatte D, Porterfield R (2001) Nuances of middle cerebral artery aneurysm microsurgery. *Neurosurgery* 48:339–346
 20. Cerejo A, Silva PA, Dias C, Vaz R (2011) Monitoring of brain oxygenation in surgery of ruptured middle cerebral artery aneurysms. *Surg Neurol Int* 2:70
 21. Friedman WA, Chadwick GM, Verhoeven FJ, Mahla M, Day AL (1991) Monitoring of somatosensory evoked potentials during surgery for middle cerebral artery aneurysms. *Neurosurgery* 29:83–88
 22. Jabre A, Symon L (1987) Temporary vascular occlusion during aneurysm surgery. *Surg Neurol* 27:47–63
 23. Kamp MA, Slotty P, Turowski B, Ertman N, Steiger HJ, Hanggi D, Stummer W (2012) Microscope-integrated quantitative analysis of intraoperative indocyanine green fluorescence angiography for blood flow assessment: first experience in 30 patients. *Neurosurgery* 70:65–73, discussion 73–64
 24. Lavine SD, Masri LS, Levy ML, Giannotta SL (1997) Temporary occlusion of the middle cerebral artery in intracranial aneurysm surgery: time limitation and advantage of brain protection. *J Neurosurg* 87:817–824
 25. Mizoi K, Yoshimoto T (1991) Intraoperative monitoring of the somatosensory evoked potentials and cerebral blood flow during aneurysm surgery—safety evaluation for temporary vascular occlusion. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 31:318–325
 26. Mizoi K, Yoshimoto T (1993) Permissible temporary occlusion time in aneurysm surgery as evaluated by evoked potential monitoring. *Neurosurgery* 33:434–440, discussion 440
 27. Mooij JJ, Buchthal A, Belopavlovic M (1987) Somatosensory evoked potential monitoring of temporary middle cerebral artery occlusion during aneurysm operation. *Neurosurgery* 21:492–496
 28. Ogawa A, Sato H, Sakurai Y, Yoshimoto T (1991) Limitation of temporary vascular occlusion during aneurysm surgery. Study by intraoperative monitoring of cortical blood flow. *Surg Neurol* 36: 453–457
 29. Parenti G, Marconi F, Fiori L (1996) Electrophysiological (EEG-SSEP) monitoring during middle cerebral aneurysm surgery. *J Neurosurg Sci* 40:195–205
 30. Raabe A, Beck J, Gerlach R, Zimmermann M, Seifert V (2003) Near-infrared indocyanine green video angiography: a new method for intraoperative assessment of vascular flow. *Neurosurgery* 52: 132–139, discussion 139
 31. Washington CW, Zipfel GJ, Chicoine MR, Derdeyn CP, Rich KM, Moran CJ, Cross DT, Dacey RG Jr (2013) Comparing indocyanine green videoangiography to the gold standard of intraoperative digital subtraction angiography used in aneurysm surgery. *J Neurosurg* 118:420–427
 32. Young WL, Solomon RA, Pedley TA, Ross L, Schwartz AE, Ornstein E, Matteo RS, Ostapovich N (1989) Direct cortical EEG monitoring during temporary vascular occlusion for cerebral aneurysm surgery. *Anesthesiology* 71:794–799
 33. Guglielmi G, Vinuela F, Dion J, Duckwiler G (1991) Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 2: Preliminary clinical experience. *J Neurosurg* 75: 8–14
 34. Guglielmi G, Vinuela F, Sepetka I, Macellari V (1991) Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 1: electrochemical basis, technique, and experimental results. *J Neurosurg* 75:1–7
 35. International Subarachnoid Aneurysm Trial Collaborative G, Molyneux A, Kerr R, Stratton I, Sandercock P, Clarke M, Shrimpton J, Holman R (2002) International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet* 360:1267–1274
 36. International Subarachnoid Aneurysm Trial Collaborative G, Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, Sandercock P (2005) International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet* 366:809–817
 37. Spetzler RF, McDougall CG, Albuquerque FC, Zabramski JM, Hills NK, Partovi S, Nakaji P, Wallace RC (2013) The barrow ruptured aneurysm trial: 3-year results. *J Neurosurg* 119:146–157
 38. Andaluz N, Zuccarello M (2008) Recent trends in the treatment of cerebral aneurysms: analysis of a nationwide inpatient database. *J Neurosurg* 108:1163–1169

39. Bradac O, Hide S, Mendelow DA, Benes V (2012) Aneurysm treatment in Europe 2010: an internet survey. *Acta Neurochir (Wien)* 154:971–978, discussion 977–978
40. Qureshi AI, Vazquez G, Tariq N, Suri MF, Lakshminarayan K, Lanzino G (2011) Impact of international subarachnoid aneurysm trial results on treatment of ruptured intracranial aneurysms in the United States. Clinical article. *J Neurosurg* 114:834–841
41. Smith GA, Dagostino P, Maltenfort MG, Dumont AS, Ratliff JK (2011) Geographic variation and regional trends in adoption of endovascular techniques for cerebral aneurysms. *J Neurosurg* 114:1768–1777
42. Aghakhani N, Vaz G, David P, Parker F, Goffette P, Ozan A, Raftopoulos C (2008) Surgical management of unruptured intracranial aneurysms that are inappropriate for endovascular treatment: experience based on two academic centers. *Neurosurgery* 62:1227–1234, discussion 1234–1225
43. Diaz OM, Rangel-Castilla L, Barber S, Mayo RC, Klucznik R, Zhang YJ (2014) Middle cerebral artery aneurysms: a single-center series comparing endovascular and surgical treatment. *World Neurosurg* 81:322–329
44. Kim KH, Cha KC, Kim JS, Hong SC (2013) Endovascular coiling of middle cerebral artery aneurysms as an alternative to surgical clipping. *J Clin Neurosci* 20:520–522
45. Lanzino G, Brijnikji W (2010) Embolization of middle cerebral artery aneurysms: ready for prime time? *J Neurosurg* 112:701–702, discussion 702
46. Lawton MT (2013) Editorial: middle cerebral artery aneurysms. *J Neurosurg* 118:947–948, discussion 948–949
47. Quadros RS, Gallas S, Noudel R, Rousseaux P, Pierot L (2007) Endovascular treatment of middle cerebral artery aneurysms as first option: a single center experience of 92 aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 28:1567–1572
48. Regli L, Dehdashti AR, Uske A, de Tribolet N (2002) Endovascular coiling compared with surgical clipping for the treatment of unruptured middle cerebral artery aneurysms: an update. *Acta Neurochir Suppl* 82:41–46
49. Suzuki S, Tateshima S, Jahan R, Duckwiler GR, Murayama Y, Gonzalez NR, Vinuela F (2009) Endovascular treatment of middle cerebral artery aneurysms with detachable coils: angiographic and clinical outcomes in 115 consecutive patients. *Neurosurgery* 64:876–888, discussion 888–879
50. Doerfler A, Wanke I, Goericke SL, Wiedemayer H, Engelhorn T, Gizewski ER, Stolke D, Forsting M (2006) Endovascular treatment of middle cerebral artery aneurysms with electrolytically detachable coils. *AJNR Am J Neuroradiol* 27:513–520
51. Horowitz M, Gupta R, Gologorsky Y, Jovin T, Geneva J, Levy E, Kassam A (2006) Clinical and anatomic outcomes after endovascular coiling of middle cerebral artery aneurysms: report on 30 treated aneurysms and review of the literature. *Surg Neurol* 66:167–171, discussion 171
52. Iijima A, Piotin M, Mounayer C, Spelle L, Weill A, Moret J (2005) Endovascular treatment with coils of 149 middle cerebral artery berry aneurysms. *Radiology* 237:611–619
53. Lubicz B, Graca J, Levivier M, Lefranc F, Dewitte O, Pirotte B, Brotchi J, Baleriaux D (2006) Endovascular treatment of middle cerebral artery aneurysms. *Neurocrit Care* 5:93–101
54. Vendrell JF, Costalat V, Brunel H, Riquelme C, Bonafe A (2011) Stent-assisted coiling of complex middle cerebral artery aneurysms: initial and midterm results. *AJNR Am J Neuroradiol* 32:259–263
55. Yang P, Liu J, Huang Q, Zhao W, Hong B, Xu Y, Zhao R (2010) Endovascular treatment of wide-neck middle cerebral artery aneurysms with stents: a review of 16 cases. *AJNR Am J Neuroradiol* 31:940–946
56. Park DH, Kang SH, Lee JB, Lim DJ, Kwon TH, Chung YG, Lee HK (2008) Angiographic features, surgical management and outcomes of proximal middle cerebral artery aneurysms. *Clin Neurol Neurosurg* 110:544–551
57. Abila AA, Jahshan S, Kan P, Mokin M, Dumont TM, Eller JL, Snyder KV, Hopkins LN, Siddiqui AH, Levy EI (2013) Results of endovascular treatment of middle cerebral artery aneurysms after first giving consideration to clipping. *Acta Neurochir (Wien)* 155:559–568
58. Bracard S, Abdel-Kerim A, Thuillier L, Klein O, Anxionnat R, Finitis S, Lebedinsky A, de Freitas CM, Pinheiro N, de Andrade GC, Picard L (2010) Endovascular coil occlusion of 152 middle cerebral artery aneurysms: initial and midterm angiographic and clinical results. *J Neurosurg* 112:703–708
59. Hirota N, Musacchio M, Cardoso M, Villarejo F, Requelme C, Tournade A (2007) Angiographic and clinical results after endovascular treatment for middle cerebral artery berry aneurysms. *Neuroradiol J* 20:89–101
60. Cho YD, Lee WJ, Kim KM, Kang HS, Kim JE, Han MH (2013) Endovascular coil embolization of middle cerebral artery aneurysms of the proximal (M1) segment. *Neuroradiology* 55:1097–1102
61. Kim BM, Kim DI, Park SI, Kim DJ, Suh SH, Won YS (2011) Coil embolization of unruptured middle cerebral artery aneurysms. *Neurosurgery* 68:346–353, discussion 353–344
62. Mortimer AM, Bradley MD, Mews P, Molyneux AJ, Renowden SA (2014) Endovascular treatment of 300 consecutive middle cerebral artery aneurysms: clinical and radiologic outcomes. *AJNR Am J Neuroradiol* 35:706–714
63. Oishi H, Yoshida K, Shimizu T, Yamamoto M, Horinaka N, Arai H (2009) Endovascular treatment with bare platinum coils for middle cerebral artery aneurysms. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 49:287–293
64. Vendrell JF, Menjot N, Costalat V, Hoa D, Moritz J, Brunel H, Bonafe A (2009) Endovascular treatment of 174 middle cerebral artery aneurysms: clinical outcome and radiologic results at long-term follow-up. *Radiology* 253:191–198
65. Gory B, Rouchaud A, Saleme S, Dalmay F, Riva R, Caire F, Mounayer C (2014) Endovascular treatment of middle cerebral artery aneurysms for 120 nonselected patients: a prospective cohort study. *AJNR Am J Neuroradiol* 35:715–720
66. Guglielmi G, Vinuela F, Duckwiler G, Jahan R, Cotroneo E, Gigli R (2008) Endovascular treatment of middle cerebral artery aneurysms. Overall perioperative results. Apropos of 113 cases. *Interv Neuroradiol* 14:241–245
67. Lubicz B, Pezzullo M, Brisbois D, De Witte O, Mine B (2012) Endovascular treatment of proximal superior middle cerebral artery aneurysms. *Neuroradiology* 54:1267–1273
68. Pierot L, Klisch J, Cognard C, Szikora I, Mine B, Kadziolka K, Sychra V, Gubucz I, Januel AC, Lubicz B (2013) Endovascular WEB flow disruption in middle cerebral artery aneurysms: preliminary feasibility, clinical, and anatomical results in a multicenter study. *Neurosurgery* 73:27–34, discussion 34–25
69. Crompton MR (1962) Intracerebral haematoma complicating ruptured cerebral berry aneurysm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 25:378–386
70. Shimoda M, Oda S, Mamata Y, Tsugane R, Sato O (1997) Surgical indications in patients with an intracerebral hemorrhage due to ruptured middle cerebral artery aneurysm. *J Neurosurg* 87:170–175
71. Yoshimoto Y, Wakai S, Satoh A, Hirose Y (1999) Intraparenchymal and intrasylvian haematomas secondary to ruptured middle cerebral artery aneurysms: prognostic factors and therapeutic considerations. *Br J Neurosurg* 13:18–24
72. Bohnstedt BN, Nguyen HS, Kulwin CG, Shoja MM, Helbig GM, Leipzig TJ, Payner TD, Cohen-Gadol AA (2013) Outcomes for clip ligation and hematoma evacuation associated with 102 patients with ruptured middle cerebral artery aneurysms. *World Neurosurg* 80:335–341

73. Guresir E, Beck J, Vatter H, Setzer M, Gerlach R, Seifert V, Raabe A (2008) Subarachnoid hemorrhage and intracerebral hematoma: incidence, prognostic factors, and outcome. *Neurosurgery* 63: 1088–1093, discussion 1093–1084
74. Heiskanen O, Poranen A, Kuume T, Valtonen S, Kaste M (1988) Acute surgery for intracerebral haematomas caused by rupture of an intracranial arterial aneurysm. A prospective randomized study. *Acta Neurochir (Wien)* 90:81–83
75. Lee JG, Moon CT, Chun YI, Roh HG, Choi JW (2013) Comparative results of the patients with intracerebral and intrasylvian hematoma in ruptured middle cerebral artery aneurysms. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg* 15:200–205
76. Nowak G, Schwachenwald D, Schwachenwald R, Kehler U, Muller H, Arnold H (1998) Intracerebral hematomas caused by aneurysm rupture. Experience with 67 cases. *Neurosurg Rev* 21: 5–9
77. Pasqualin A, Bazzan A, Cavazzani P, Scienza R, Licata C, Da Pian R (1986) Intracranial hematomas following aneurysmal rupture: experience with 309 cases. *Surg Neurol* 25:6–17
78. Prat R, Galeano I (2007) Early surgical treatment of middle cerebral artery aneurysms associated with intracerebral haematoma. *Clin Neurol Neurosurg* 109:431–435
79. Rosengart AJ, Schultheiss KE, Tolentino J, Macdonald RL (2007) Prognostic factors for outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 38:2315–2321
80. Tapaninaho A, Hernesniemi J, Vapalahti M (1988) Emergency treatment of cerebral aneurysms with large haematomas. *Acta Neurochir (Wien)* 91:21–24
81. Wheelock B, Weir B, Watts R, Mohr G, Khan M, Hunter M, Fewer D, Ferguson G, Durity F, Cochrane D, Benoit B (1983) Timing of surgery for intracerebral hematomas due to aneurysm rupture. *J Neurosurg* 58:476–481

Comments

This study represents a large, single-centre, retrospective analysis of a prospectively collected database of patients treated for middle cerebral artery (MCA) intracranial aneurysms (IAs) comparing outcomes after microsurgical (MS) or endovascular (EV) treatment of both ruptured and unruptured IAs. The study period was 14 years, and during this period, the centre treated an average of 22–23 MCA IAs per year. The authors find that MS seemed superior to endovascular EV regarding both the clinical and radiological outcomes.

This is a well-written article with many nice details. The authors describe all patients seen during the study period and lay out the data in informative tables and figures. The methodology is clear and the results convincing. There might be, inherently, a huge selection bias disfavouring EV since the neuroradiologists seem to be left with the “leftovers”, but the authors studied this and concluded that statistical analysis did not confirm such a prediction and there was no difference in pre-treatment patient conditions or in the final outcome between both groups. However, many poor-grade patients also underwent MS as many of them presented with an ICH volume >10 cc.

The surgical results are very good and in line with those published in the literature. That being said, a publication bias may exist here.

The literature review was performed well and I think the crucial points are addressed.

The study mixes ruptured and unruptured IAs, which makes the paper less accessible for the reader, but is sadly also a reflection of the fact that many of our current discussions about aneurysm treatment are based on extrapolations of the ISAT study results since we do not have proper RCTs regarding unruptured IAs.

Torstein Meling
Oslo, Norway