

**Univerzita Karlova v Praze**

**1. lékařská fakulta**

Studijní program Neurologie



**MUDr. Vladimír Beneš**

Neprasklá mozková aneuryzmata – je větší riziko endovaskulární  
léčby nebo přirozený průběh?

Unruptured intracranial aneurysms – Does the risk of endovascular treatment outweigh  
natural history?

Dizertace

Vedoucí závěrečné práce:  
Prof. MUDr. Lubor Stejskal DrSc.

Praha, 2010

**Prohlášení:**

Prohláuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Souhlasím s prohlášením, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

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

V Praze, 18.10.2010

MUDr. Vladimír Beneš

Podpis

**Identifikační záznam:**

BENEŠ Vladimír. *Neprasklá mozková aneuryzmata a jejich riziko endovaskulární léčby v porovnání s přirozenou dělohou? [Unruptured intracranial aneurysms and Does the risk of endovascular treatment outweigh natural history?]*. Praha, 2010. 170 stran. 4 přílohy. Dizertační práce (Ph.D.). Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta. Neurochirurgická klinika 1. LF UK, IPVZ a ÚVN Praha. Vedoucí dizertační práce Prof. MUDr. Lubor Stejskal DrSc.

## **Abstrakt:**

**Úvod:** Optimální péče o neprasklá mozková aneuryzmata (AN) zůstává kontroverzní. Velká mezinárodní studie (ISUIA) shledala nízké riziko ruptury a znatelné riziko léby. Mnohá neprasklá AN by tedy neměla být aktivně lézena. Komplexní výsledky endovaskulární léby 131 pacientů s neprasklým mozkovým AN jsou předkládány. Dále je uveden model srovnávající riziko léby a přirozený průběh neprasklých mozkových AN.

**Materiál a metodika:** Za období prosinec 1996 až říjen 2005 podstoupilo 131 pacientů (93 žen, 38 mužů; průměrný věk 51 let) endovaskulární ošetření 151 neprasklých mozkových AN. Charakteristika pacientů, AN, komplikace léby, klinické a grafické výsledky byly zhodnoceny z prospektivně vedené databáze.

**Výsledky:** Endovaskulární léčba byla úspěšná u 145 (96%) AN. Jedno AN prasklo během výkonu s fatálním výsledkem. Bylo pozorováno 10 trombembolických komplikací, 1 pacient zůstal lehce invalidizován. Kombinovaná morbidita/mortalita 6 měsíců po léčbě činila 1,5% (95% interval spolehlivosti: 0,07 až 5,7%). Na základě modelu postaveného na těchto výsledcích lze léčbu s nízkým rizikem komplikací nabídnout většině pacientů s neprasklým mozkovým AN.

**Závěr:** Endovaskulární léčba neprasklých mozkových AN nese nízké riziko komplikací. S výjimkou náhodného nálezu AN menšího než 7 mm v přední cirkulaci u pacienta staršího 60 let lze endovaskulární léčbu nabídnout většině pacientů s neprasklým mozkovým AN.

**Klíčová slova:** neprasklé mozkové aneuryzma, endovaskulární léčba, matematický model, komplikace léby

**Summary:**

**Background:** The management of unruptured intracranial aneurysms (UIAs) remains controversial. The international study of UIAs (ISUIA) found low rates of rupture and appreciable treatment risks, which can be interpreted that many UIAs should not be treated. Results of endovascular coiling of 131 patients with UIAs are presented along with a risk-benefit analysis based on patient and aneurysm characteristics.

**Patients and methods:** From December 1996 to September 2005, 131 patients (93 women and 38 men, mean age 51 years) with 151 UIAs were treated using detachable coil embolisation. Data on procedural complications, patient and aneurysm characteristics, clinical and radiological follow-up were entered into a prospectively collected database. A risk-benefit analysis was performed.

**Results:** Endovascular treatment was successful in 145 (96%) aneurysms. One aneurysm ruptured intraoperatively with a fatal outcome. Ten thromboembolic events occurred, leaving one patient moderately disabled. The combined morbidity and mortality rate at 6 months per patient is 1,5% (95% confidence interval: 0,07 ó 5,7%). Risk-benefit analysis comparing these data with published natural history suggests that treatment with low complication rates can be offered to most patients with UIAs.

**Conclusion:** UIAs can be coiled with low morbidity and mortality. The risk-benefit analysis suggests it is reasonable to offer treatment to all patients with the exception of patients over 60 years of age with incidentally found aneurysms less than 7 mm in diameter of the anterior circulation.

**Keywords:** unruptured intracranial aneurysm, coiling, mathematical modelling, procedural complications



## Obsah

1. Úvod
  - 1.1. Pod kování
  - 1.2. Poufíté zkratky
  - 1.3. Neprasklá intrakraniální aneuryzmata ó základní epidemiologická data a úvod do problematiky
  - 1.4. Symptomatologie
  - 1.5. Diagnostika
  - 1.6. P írozený pr b h
  - 1.7. Chirurgická lé ba
  - 1.8. Endovaskulární lé ba
  - 1.9. Srovnání lé ebných modalit a p írozeného pr b hu
  - 1.10. Shrnutí poznatk
2. Cíle studie
3. Materiál a metodika
  - 3.1. Populace pacient
  - 3.2. Charakteristika aneuryzmat
  - 3.3. Komplikace a dal-í sledování pacient
  - 3.4. Matematický model
4. Výsledky
  - 4.1. Technická úsp -nost
  - 4.2. Okluze aneuryzmatu bezprost edn po embolizaci
  - 4.3. Vývoj okluze v ase a dal-í e-ení rekanalizace
  - 4.4. Komplikace a jejich klinická manifestace
  - 4.5. Vývoj neurologického deficitu zp sobeného tlakem aneuryzmatu
  - 4.6. Stav pacient b hem sledování
  - 4.7. Porovnání morbidity / mortality souboru s p írozeným pr b hem
5. Diskuze
6. Záv ry
7. Summary
  - 7.1. Introduction
  - 7.2. Patients and methods
  - 7.3. Results
  - 7.4. Discussion
  - 7.5. Conclusion
8. Literatura
9. Souhrn publikací autora
  - 9.1. lánky v asopisech
  - 9.2. Kapitoly v monografii
  - 9.3. P edná-ky a abstrakta
10. Plné verze lánk autora vztahující se k práci
11. P ílohy
  - 11.1. Matematická metoda
  - 11.2. Výsledky matematického modelu pro incidentální aneuryzmata
  - 11.3. Výsledky matematického modelu pro aneuryzmata u pacient s anamézou p edchozího SAK
  - 11.4. Výsledky matematického modelu pro aneuryzmata podle rizika ruptury

## 1. Úvod

### 1.1. Podkování

Podkládaná dizertační práce by nemohla vzniknout bez pomoci celé řady osob. Na prvním místě musím vřele podkovat mému kolektivi prof. MUDr. Stejskalovi DrSc za mnoho hodnotných rad a připomínek během celé doby studia. Jemu též patří moje velká vděčnost za trpělivost, se kterou se mi přes své vlastní pracovní vytížení v noval a opakovaně neváhal podnetně připomínkovat mé publikace i tuto práci a pomáhat při odstraňování celé řady chyb a nedostatků.

Další velký dík náleží mému otci za podporu během postgraduálního studia a mého dosavadního medicínského působení v oboru; jeho cenné rady při přípravě publikací, přednášek i této práce mnohdy napomohly usměrnit tok myšlenek správným směrem.

Svým kolegům z Neurochirurgického oddělení Krajské Nemocnice Liberec, jmenovitě pak jejímu primáři, Doc. MUDr. Suchomelovi PhD, musím podkovat za umožnění studia v mnohdy vypjatém pracovním procesu, kdy mé absence byly znát na chodu oddělení.

Shelley Renowden, Patrick Mitchell a Andrew Molyneux mi během mého studijního pobytu v Bristolu dovolili zpracovat jejich soubor pacientů, čímž položili základ publikacím a přednáškám, které v konečném důsledku vedly k sepsání této práce.

Za opakované vysvětlování záležitostí statistiky děkuji MUDr. Bradáři, doufám jen, že jsem nebyl příliš nečápný.

Na závěr tohoto výřtu bych rád podkoval neocenitelným pracovnícím knihovny KN Liberec, které vždy ochotně a rychle vyhledaly publikace, z nichž většina je citována v této práci.

## **1.2. Použité zkratky**

AN ó Aneuryzma

ASA ó American Society of Anesthesiologists

CI ó Confidence Interval ó interval spolehlivosti

CTAg ó Po íta ov tomografická angiografie

DSA ó Digitální subtrak ní angiografie

FIA ó Familial Intracranial Aneurysm Study

GDC ó Guglielmi Detachable Coil ó Guglielmiho odpoutatelný kójl (spirálka)

GOS ó Glasgow Outcome Scale

ISAT ó International Subarachnoid Aneurysm Trial

ISUIA ó International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms

MM ó Morbidita / Mortalita

MRAg ó Magneticko rezonan ní angiografie

SAK ó Subarachnoidální krvácení

TEAM ó Trial on Endovascular Aneurysm Management

UIA ó Unruptured Intracranial Aneurysm ó neprasklé intrakraniální aneuryzma

VB ó Vertebrobasilární

WFNS ó World Federation of Neurological Surgeons

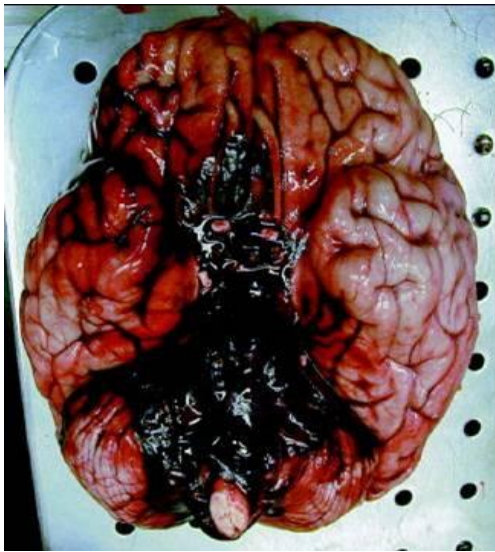
### 1.3. Neprasklá intrakraniální aneuryzmata ó základní epidemiologická data a úvod do problematiky

Intrakraniální aneuryzma (AN), neboli výdu , p edstavuje získanou lézi mozkové tepny. Jedná se o slepý vá ek oslabené arteriální st ny, který se nej ast ji vyskytuje v míst v tvení mozkových tepen v subarachnoidálním prostoru na bazi mozku. Vedle nej ast ji se vyskytujících vakovitých AN rozli-ujeme z etiologického hlediska je-t AN disekující, traumatická i infek ní. Dále lze každé AN d lit podle ruptury na prasklé a neprasklé; p i emfl každé prasklé AN bylo p vodn neprasklým. P edm tem této práce jsou neprasklá vakovitá AN.

P esná epidemiologická data neprasklých mozkových aneuryzmat (Unruptured Intracranial Aneurysm ó UIA) nejsou k dispozici; chybí dostate n velké popula ní studie. Jejich prevalenci lze pouze odhadovat na základ velkých pitevních studií na 1-6% (115, 176). Intrakraniální AN jako náhodný nález na mozkové angiografii se vyskytuje zhruba u 1% pacient (15). Rinkel et al. systematicky zhodnotili pitevní a angiografické studie a dosp li k prevalenci 2% (240). V rámci Spojených Stát se jedná zhruba o 1 afl 12 milion obyvatel (258); v na-ích podmínkách poté o 100,000-200,000 obyvatel (p i prevalenci UIA 1-2%).

Nejobávan j-ím projevem dosud n mé neprasklé intrakraniální výdut je jeho ruptura. Následné subarachnoidální krvácení (SAK) (Obrázek 1) p edstavuje devastující událost v flivot každého jedince a jeho rodiny. Následky SAK jsou, i p es ve-kerou dostupnou intenzivní pé i a rehabilitaci, velmi asto t flké a trvalé, 12-34% pacient zem e náhlou smrtí, ani fl by se jim dostalo nemocni ní pé e (108, 208, 262). I poté je SAK spojeno s vysokou mortalitou (afl 40% do p l roku) (66, 115, 136, 167, 202, 212, 249), i dokonce 65% (322). Trvalé následky se u p effiv-ích vyskytují afl z jedné t etiny (66, 115, 136, 156, 167, 190, 212, 249), výjimkou nejsou ani neuropsychologické poruchy i po-kození kognitivních funkcí (68,

218, 274). Celková MM je tedy 70-80%. Takto hrozivých úsel dosahují hemoragické hore ky (5, 140, 163), hor-í z stává pouze vzteklina (49, 77, 119).



Obrázek 1. SAK po ruptu e AN na bifurkaci a. basilaris.

Chirurgická i endovaskulární terapie p icházející po atace SAK ne e-í následky vzniklé b hem krvácení. Z cirkulace pouze vy azuje jeho p í inu a chrání tak pacienta p ed obávaným opakovaným krvácením, které má je-t závafln j-í prognózu neff iniciální krvácení (136, 137). V p ípad UIA se snaflme zasáhnout p ed prvním, mnohdy fatálním, krvácením. P edejít a zabránit takovéto zni ující p íhod je pro kafldeho zainteresovaného léka e velmi atraktivní. Mohutný rozvoj zobrazovacích metod koncem minulého století s sebou p inesl i ast j-í diagnózu mozkové výdut jako vedlej-ího i náhodného nálezu, ale ruku v ruce s tím i pozd j-í rozpaky nad optimálním postupem u takto diagnostikované n mé léze.

ídice se principy cerebrovaskulární neurochirurgie, je jakákoliv lé ba AN ve skute nosti lé ba preventivní. Na jednu miskú pomyslných vah musíme poloflit riziko ruptury AN se v-emi následky a na druhou riziko kaflde námi navržené lé by, která je samoz ejm zatíflena ur ítými komplikacemi. V p ípad AN jifl jednou prasklého je bezesporu nutné jeho akutního vy azení z cirkulace ó vysoká MM opakovaného krvácení jasn p evafluje riziko endovaskulárního i chirurgického výkonu (136, 137). Pro UIA musíme zváflit jeho p írozený

pr b h ovlivn ěn ě celou ěadou faktor ě a srovnat ho s riziky endovaskulární ě i chirurgické lé by. Nabízí se paralela s karotickou endarterektomií, kde velké randomizované studie prokázaly ú ěinnost operace v sekundární prevenci iktu jak u symptomatických, tak u asymptomatických stenóz (6, 7, 19, 26, 88, 199). V tomto p ěípad ě máme k dispozici pom ěrn ě jasná indika ění kritéria angiografická (60% stenóza u asymptomatické tepny, 50% stenóza u symptomatické), klinická (ěivotní prognóza minimáln ě 5 let), a v neposlední ěad ě i jasn ě danou pofladovanou MM pracovi-t ě (3% u asymptomatických, 6% u symptomatických stenóz, 10% restenózy) (2, 31, 186). Podobná randomizovaná studie srovnávající p ěírozen ěý pr b h UIA (nebo t ěě riziko ruptury v ěase) s rizikem lé by endovaskulární práv ě prob ěhá (Trial on Endovascular Aneurysm Management ó TEAM) (231), její výsledky v-ak nebudou k dispozici je-t ě celou ěadu let. Do t ě doby se musíme opírat o literární údaje a výsledky vlastního pracovi-t ě .

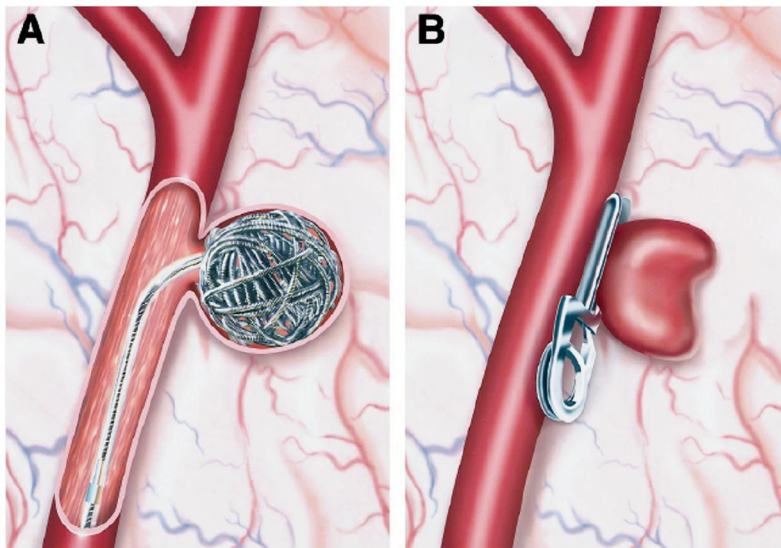
Abychom se tedy mohli š ěle m ě postavit ke kaěd ěmu nov ě diagnostikovan ěmu AN a pacienta poctiv ě , validn ě a d ěkladn ě informovat o povaze onemocn ění a m ěěnostech jeho lé by, musíme znát následující:

- P ěíznaky vedoucí k odhalení AN (viz Kapitola 1.4. ó Symptomatologie)
- P ěesnou morfologii AN (viz Kapitola 1.5. ó Diagnostika)
- P ěírozen ěý pr b h UIA a jeho ovlivn ění; tedy faktory zvy-ující riziko ruptury (viz Kapitola 1.6. ó P ěírozen ěý pr b h)
- M ěěnosti terapie a její rizika; tedy MM chirurgické a endovaskulární lé by (viz Kapitoly 1.7. a 1.8. ó Chirurgická a Endovaskulární terapie)
- Srovnání obou lé ěebných modalit navzájem a s p ěírozen ěým pr b hem onemocn ění (viz Kapitola 1.9.)

I p ěes m ěěn ěství dostupných literárních údaj ě musíme ke kaěd ěmu nemocn ěmu p ěistupovat multidisciplinárn ě , ale individuáln ě . Cílem diagnostické rozvahy je terapie š ěítá

na míru jednotlivému pacientovi a jeho AN. Kontinuální kritické hodnocení vlastního souboru pacientů dovoluje pracovišti sledovat výskyt komplikací a dle tohoto eventuálně upravit terapeutický přístup.

Do devadesátých let minulého století byla všechna AN léčena chirurgicky pomocí svorkou. A koliv pokusy o endovaskulární léčbu jsou známy již ze sedmdesátých let (255), teprve vynález elektrolyticky odpoutatelných spirálek dovolil dramatický rozvoj endovaskulárních technik (84, 85) (Obrázek 2).



Obrázek 2.  
Endovaskulární (A) a  
chirurgické řešení (B)  
intrakraniálního AN.  
Převzato z (125).

Převodně byli k tomuto řešení indikováni pacienti nevhodní k chirurgické léčbě. Avšak technologický pokrok, iniciační dobré výsledky, stoupající jistota, technická zdatnost a nadšení endovaskulárních neurochirurgů, stejně jako atraktivita pro nemocné, kteří nemuseli podstoupit kraniotomii, vedla k nárůstu počtu pacientů podstupujících tuto léčbu. Tento trend vyvrcholil randomizovanou studií International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) porovnávající obě techniky u AN prasklých (tedy u pacientů po SAK) (182, 184, 185). Tato studie shledala endovaskulární ošetření vybraných AN klinicky úspěšnější a bezpečnější (alespoň z krátkodobého hlediska), což v důsledku vedlo k zvýšení počtu takto ošetřených

AN; nadále zvyšující erudici intervencionalistů. (Studie ISAT bude podrobněji probrána v Kapitole 1.9.) Nicméně dlouhodobá účinnost endovaskulární léčby zatím stále čeká na své zhodnocení. Další kontroverzi do tématu vnesla studie ISUIA (International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms) zabývající se pouze neprasklými výdutkami (8, 322). Valná většina AN diagnostikovaných angiograficky v druhé polovině minulého století byla u pacientů po prodávaném SAK. Právě ISUIA upozornila na vyšší riziko ruptury AN u pacientů s již jednou prodávaným SAK ve srovnání s aneuryzmaty odhalenými náhodně. Zároveň se ukázala poměrně významná MM chirurgické i endovaskulární terapie, která byla doposud považována za mnohem nižší. (Studie ISUIA bude podrobněji rozebrána v Kapitolách 1.6. a 1.9.) Tyto poznatky vedly ke konzervativnějšímu náhledu na neprasklé výdutky a vzbudily nový velký zájem o porovnání přirozeného průběhu s procedurální MM.

Dnes existuje řada pracovišť (Frenchay Hospital v Bristolu, kde tato práce vznikla, nevyjímaje), která endovaskulární léčbu upřednostují jako léčebnou metodu volby. Ovšem i zde je multidisciplinární přístup k pacientovi samozřejmostí a chirurgická terapie není metodou konkurenční; obě metody se doplňují. Dnes je v Evropě endovaskulární ošetření kolem 70% nemocných. Právě pro tuto pévahu endovaskulární terapie je její komplexní zhodnocení předmětem této práce. Vlastní výsledky pracoviště jsou pak srovnány s literárními údaji a konfrontovány s přirozeným průběhem (především s dosud nejvíce a nejvýznamnějšími studii o ISUIA).



## 1.4. Symptomatologie

### 1.4.1. Náhodný nález

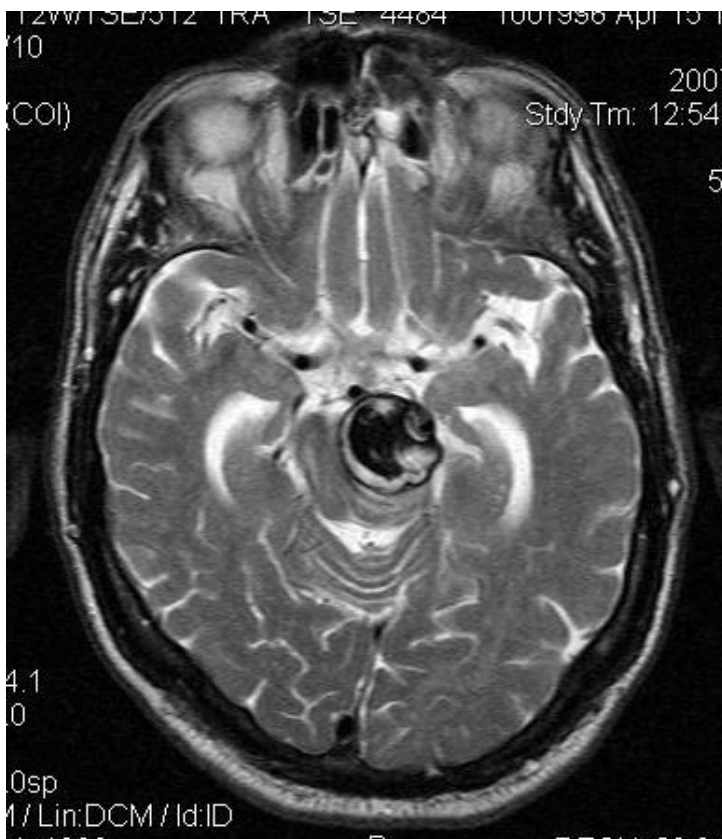
Připodkládané 2% prevalenci AN (240) a incidenci SAK 1:10,000 (116, 212), je zřejmé, že většina AN nikdy nepraskne. V kvalitní populační studii z okresu Olmstead (Mayo Clinic, Minnesota) 30% pacientů nemělo žádné příznaky, diagnóza AN byla tedy šestičlenným zákonem vyšetřovacího procesu i vedlejším pitvním nálezem (177). Hlavní předností této studie je minimalizace selektivního bias oproti jiným studiím, ISUIA nevyjímaje. V prospektivní části studie ISUIA byla bolest hlavy nejčastějším příznakem vedoucím k diagnóze (téměř 30% pacientů) (322). Nespecifická cefalea jako důvod MRI i CT však rozhodně není způsobena AN. Samotné AN je nález náhodný, a tedy asymptomatický. K častější diagnóze těchto incidentálních výdutí vede mohutný rozvoj CT a MRI technik, rozšíření těchto přístrojů, a z toho plynoucí značná liberalizace indikací. Důvodem k vyšetření, vedle již zmíněvané bolesti hlavy, je nejčastěji cerebrovaskulární ischemická nemoc i její specifické projevy (např. transientní ischemická ataka) (322). Ateroskleróza a intrakraniální AN spolu sdílí společné rizikové faktory, o jedná se o tutéž cévní stěnu. Výskyt AN u pacientů se stenózou a. carotis interna byl pozorován u 2,3-7% pacientů (16, 80, 134, 135, 209). Kombinovaná prevalence těchto studií činila 3,2%, u zhruba 1% pacientů se jednalo o AN v tloušťce 5 mm (92). Další důvodem CT i MR vedoucí k odhalení AN byl vyšetřovací algoritmus u mozkových tumorů, epilepsie, degenerativního onemocnění mozku i nesouvisejícího intrakraniálního hematomu (322). Toto je však situace poměrně vzácná. AN odhalena za těchto podmínek jsou v literatuře označována jako šincidentální.

### 1.4.2. Lokální příznaky

Typickým příznakem lokální manifestace AN je jeho tlak na n. oculomotorius. Příinou bývá AN při odstupech a. communicans posterior i při bifurkaci a. basilaris.

Rezultující paréza byla pozorována u 3% pacientů v populační studii (177), ale u 11% ve studii ISUIA (322). Důvod tohoto rozdílu je nasnadě – část jich doporovali pacient s parézou n. III k e–ení (tzv. šreferral bias). Vznik parézy n. III nutno chápat jako varovný příznak; pravděpodobně došlo k nárůstu velikosti AN a hrozí jeho brzká ruptura (203). Konzervativní postup vzhledem k uvedenému postrádá smysl, AN by mělo být v nejbližší možné době vyčleněno. Vzniklý neurologický deficit je –t –více hovoří ve prospěch –asné léčby, při delší prodlevě nemusí dojít k jeho plné úpravě (27, 87).

Vzácně se mohou velké i gigantické AN projevit rozmanitou neurologickou symptomatologií: šhemio příznaky při útlaku dlouhých drah v capsula interna i v mozkovém kmeni (Obrázek 3), epilepsií, hydrocefalem při útlaku akveduktu, vertigem nebo poruchou zraku při tlaku na optický nerv (62).



Obrázek 3. 50 letý pacient s levostrannou hemiparézou a nálezem –áste n trombózaného gigantického UIA a. basilaris utlačující mozkový kmen. (T2–vážen – MRI)

Mozková ischemie jako první příznak AN se může vyskytnout u 3-7% pacientů (197, 222, 230, 323). Epizody ischemie způsobují buď distální embolizace z cévy v trombozovaného AN, nebo okluze mateřské tepny trombem z AN (12, 251, 254, 304). Nutno vyloučit ipsilaterální stenózu karotidy a kardiogenní zdroj embolů.

AN projevuje se v některém z výše uvedených příznaků označujeme jako šymptomatické.

#### 1.4.3. Subarachnoidální krvácení

Subarachnoidální krvácení představuje nejobávanější manifestaci intrakraniálního AN. Aťkoliv k ruptuře AN může dojít kdykoliv, často je ruptura buď hem fyzické námahy a stresu (259). Typickým příznakem je prudká, dosud nepoznaná bolest hlavy s náhlým začátkem. Tu často doprovází nauzea a zvracení, nezávazná ztráta vědomí. Třetina až polovina pacientů prodělá v době předcházející manifestnímu krvácení neobvyklou bolest hlavy (158, 206). Tato cefalea je nejspíše způsobena drobným krvácením do subarachnoidálního prostoru a stejně jako AN (158, 206, 300), AN tak i kající špláče (277). Tyto prodromy nejsou leckdy rozeznány a u pacientů se SAK je iniciální léze jako migréna a sinusitida (261).

Krvácení do subarachnoidálního prostoru je děj, který sám sebe limituje (175). S nárůstem intrakraniálního tlaku dochází k rychlé redukci mozkového perfúzního tlaku, což spolu s mechanismy koagulační kaskády vede k zastavení krvácení. Intrakraniální tlak může převýšit střední arteriální tlak, a tak dojde k úplné zástavě intrakraniální cirkulace. Výsledné mozkové poškození závisí na prudkosti iniciální hemoragie, krevní srážlivosti, rychlosti poklesu a délce trvání redukce mozkového perfúzního tlaku. Čím pomaleji je iniciální krvácení do subarachnoidálního prostoru, tím trvá déle, ale redukce v perfúzním tlaku není tak výrazná (175). Mozkové cisterny samy o sobě zpomalí proudění krve (286). Podobně působí narůstající intrakraniální tlak (175). Oba tyto děje spolu s působením likvoru na koagulační

kaskádu (58) podporují tvorbu koagula a tím i zastavení krvácení. Krvácení nemusí nutně probíhat pouze v subarachnoidálních prostorech, při prudkém krvácení AN při léhajícího k mozkové tkáni dojde ke vzniku intracerebrálního hematomu, kdy proud krve doslova drtí mozkovou tkáň a může se provalit do komorového systému.

Vedle popsaného patofyziologického děje se na výsledném stavu pacienta podílí ještě následující:

- časná recidiva krvácení (zvláště u pacientů užívajících léky ovlivňující krevní srážlivost)
- MM chirurgické i endovaskulární léčby
- pozdní průvodní jevy SAK (hlavně vazospasmus a hydrocefalus)
- recidiva SAK po uzavření AN; tedy selhání léčby
- komplikace spojené s recidivou AN (tedy kontrolní angiografická vyšetření a eventuální opakovaný výkon).

I přes kvalitní intenzivní péči, propracovanou chirurgickou a mohutně se rozvíjející endovaskulární léčbu, je SAK stále spojeno s významnou morbiditou / mortalitou. Iniciální krvácení jako příčina náhlé smrti (definovaná jako úmrtí před příjezdem do nemocnice i před zahájením léčby) je v literatuře uváděno kolem 12% (108, 262), v minulosti až 34% (208). Přírodní mortalita pak dosahuje v některých studiích až 40% (66, 115, 136, 167, 202, 212, 249), ve studii ISUIA zemřelo na SAK dokonce 33 pacientů z 51 (65%) u nichž došlo k ruptuře dosud normálního UIA (322). Zhruba jedna třetina přeživších zůstává postižena trvalými následky (66, 115, 136, 156, 167, 212, 249). Neuropsychologické následky jsou časté (68, 218).

SAK ovlivňuje též dlouhodobý výhled pacienta. Doba přežití pacientů po SAK byla signifikantně nižší ve srovnání s běžnou populací ve 20 letech sledování (63). I pacienti přeživší déle než rok po SAK měli 2x vyšší riziko úmrtí ve srovnání s běžnou populací (35, 243). Uváděné statistiky jsou na tomto místě znovu zdůrazňovány záměrně, aby vynikla

vysoká mortalita, četnost trvalých následků u pacientů po SAK a horší očekávaná délka života.

Roční incidence SAK se ve Spojených Státech pohybuje kolem 1:10,000 (116, 212), ve Finsku a Japonsku je dvojnásobná, v zemích Jižní a Střední Ameriky poloviční (54). Česká republika se pohybuje v dolní polovině s roční incidencí zhruba 5-7:100,000 obyvatel (28). Vzhledem k jeho výše popsaným následkům se tedy jedná o závažný medicínský, ale i socioekonomický problém.

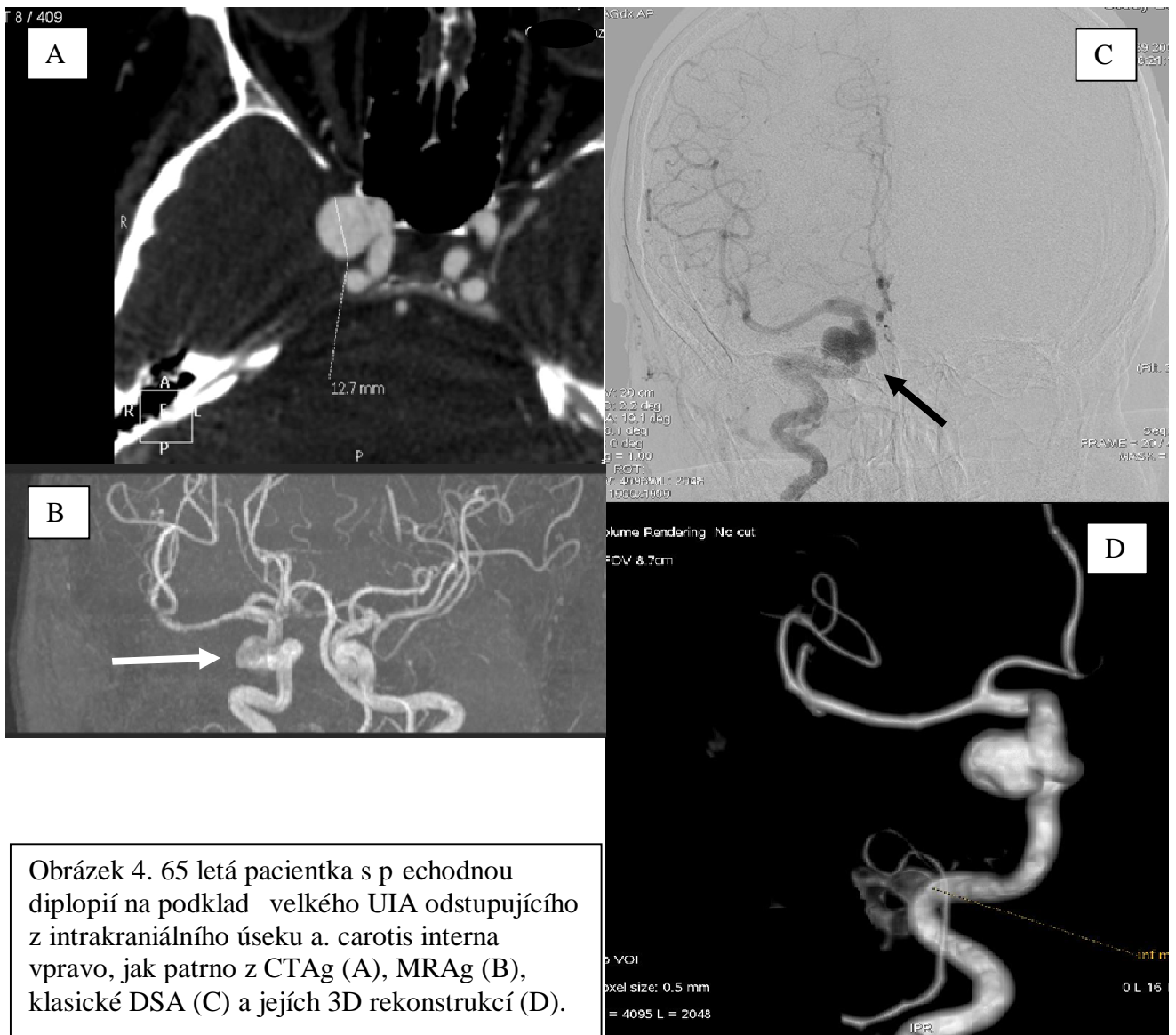
U zhruba 10-20% pacientů s prodávajícím SAK (136, 238), vyjma AN za toto zodpovědné, nalézáme ještě další dosud neprasklé výdutě. Tyto jsou označovány jako šadditionalě, tedy šdalí i šnásledněě.

## 1.5. Diagnostika

Abychom mohli zodpovědně rozhodnout o způsobu léčby UIA, musíme bezpodmínečně znát jeho přesnou lokalizaci a morfologii. Toho jsou dnes téměř dokonale schopny všechny tyto uvedené techniky.

Intraarteriální digitální subtrahční angiografie (DSA) je stále považována za zlatý standard (258). Jako metoda invazivní však není zcela bez rizika, ať už se trvalá MM pohybuje v desetinách procenta (47, 59). Na mnoha pracovištích se dnes používá již pouze v případě následného endovaskulárního ošetření AN. DSA dovolí přesnou anatomickou studii velikosti AN, jeho krku, vztahu k mateřské arterii a okolním tepnám. 3D zobrazení doplní tyto informace v prostorovém modelu. Velkou výhodou DSA je možnost konverze na terapeutický výkon po předcházející antikoagulační přípravě i ponechaném sheathu v tělese a po uvedení pacienta do anestezie. Ve většině center tomuto předchází mezioborová diskuze mezi intervenčním radiologem a neurochirurgem, beroucí v potaz nejen AN samotné, ale i faktory pacienta, případně dostupnost léčebné modalit. Hlavní nevýhodou je použití kontrastní látky (potencionální nefrotoxicita a alergen) a radiační zátěž pacienta, která se při jednom léčebném šsezení pohybuje kolem 530 b fňých snímků hrudníku (227).

Neinvazivní metody, tedy CTA<sub>g</sub> a MRA<sub>g</sub>, se výborně hodí jako vyšetření šprvní linie. CTA<sub>g</sub> pak v kontextu SAK obvykle navazuje na nativní CT. Jeho nespornou nevýhodou je radiační zátěž a nutnost podání jodové kontrastní látky. MRA<sub>g</sub> jako vyšetření bez radiační zátěže a podání jodové kontrastní látky je ideálním vyšetřením screeningovým (36, 38) nebo kontrolním po endovaskulární léčbě. Nevýhodou obou technik byla nízká výkonnost v porovnání s DSA u AN velikosti do 5 mm (320, 321), u moderních přístrojů se s tímto omezením již téměř nesetkáváme. CTA<sub>g</sub> je dnes nejčastěji používanou modalitou. Příklad velkého UIA na intrakraniálním úseku pravé a. carotis interna zobrazeném všemi těmi modalitami pro ilustraci uvádíme na Obrázku 4.



Obrázek 4. 65 letá pacientka s p echodnou diplopií na podklad velkého UIA odstupujícího z intrakraniálního úseku a. carotis interna vpravo, jak patrně z CTAg (A), MRAg (B), klasické DSA (C) a jejích 3D rekonstrukcí (D).

## 1.6. Pírožený pr b h

### 1.6.1. Významné sv tové studie

Znalost píroženého pr b hu, tedy rizika ruptury neprasklého AN, je zcela zásadní pro rozvahu ohledn jeho dal-í terapie. První zmínka o píroženém pr b hu UIA se v literatu e objevila v roce 1966 v rámci Cooperative Study of Intracranial Aneurysms and Subarachnoid Hemorrhage (166). Riziko SAK z dosud neprasklého AN bylo stanoveno na 2,5%/ rok (166). Význam dal-ích t í studií je omezený pro malý počet pacient a krátkou dobu sledování (64, 219, 330). Wiebers et al. na souboru 130 pacient se 161 UIA vznesl pochybnosti nad opodstatn ním terapie AN men-ích nefli 10 mm. V tomto souboru do-lo k 15 rupturám, v-echny u AN v t-ích nefli 10 mm (323). Autorovi téfl náleflí významná zásluha za organizaci studie ISUIA.

ISUIA I (8) byla multicentrická (53 center) retrospektivn -prospektivní studie. Celkem se jí zú astnilo 1449 pacient s 1937 UIA, 727 pacient bez anamnézy píedchozího SAK (skupina 1), 722 po této pííhod (skupina 2). Celková doba sledování dosáhla více nefli 12,000 pacient-rok . B hem sledování do-lo ke 12 SAK ve skupin 1 a k 20 SAK ve skupin 2. Jako rizikové faktory pro rupturu byly ve skupin 1 identifikovány velikost a lokalizace AN. Riziko ruptury pro AN men-í nefli 10 mm bylo stanoveno na 0,05%/rok, pro v t-í AN stoupá riziko 20tinásobn , u AN v t-ích nefli 25 mm je pak 6%/rok. Rovn fl lokalizace ve VB povodí a pí odstupu a. communicans posterior byla spojena s vy-ím rizikem ruptury. Ve skupin 2 nebyla nalezena souvislost mezi velikostí a rizikem ruptury, vy-í riziko bylo shledáno pro AN na bifurkaci a. basilaris a dále u star-ích pacient . St flejním je poté srovnání AN do 10 mm mezi ob ma skupinami zároveň . Jak jifl zmín no, ve skupin 1 se riziko ruptury pohybovalo kolem 0,05%/rok. Naopak ve skupin 2 bylo 11x vy-í: kolem 0,5%/rok. Z tohoto jasn vyplývá ohrofená skupina pacient ó ti kte í ve své anamnéze mají prod lané SAK. Uvedené je možno považovat za hlavní zji-t ní studie ISUIA I.



Prospektivní výsledky se dohledaly publikace v roce 2003 (322). Po dobu 6544 pacient-rok bylo sledováno 1692 pacientů s 2686 AN (1077 ve skupině 1, 615 ve skupině 2). K ruptuře AN došlo u 51 (3%) pacientů. Srovnání rizika ruptury mezi oběma skupinami potvrdilo nálezy první části studie: u AN do 7 mm bylo pozorováno vyšší riziko ruptury u pacientů ve skupině 2 (tedy po proděláném SAK). Studie dále stanovila tzv. šcut-off hodnoty pro velikosti AN, a to na AN menší než 7 mm, AN o průměru 7-12 mm, 13-24 mm a větší než 25 mm. Se zvětšující se velikostí stoupá riziko ruptury; u AN větší než 7 mm již nebyl signifikantní rozdíl mezi pacienty obou skupin. Lokalizace na bifurkaci a. basilaris a při odstupu a. communicans posterior byly opět spojeny s vyšším rizikem ruptury. Roční riziko ruptury AN podle ISUIA II je shrnuto v Tabulce 1.

	Menší než 7 mm				
	Incidentální	Předchozí SAK	7-12 mm	13-24 mm	≥25 mm
Kavernózní úsek ACI	0	0	0	0,61	1,3
ACM, ACA, ACI	0 (0,08 pokud s PCom)	0,30	0,53	3,1	9,7
VB povodí, PCom	0,51	0,67	3,1	4,0	13

Tabulka 1. Roční riziko ruptury AN dle velikosti, lokalizace a předchozí anamnézy SAK podle (301, 322). (ACI ó a. carotis interna, ACM ó a. cerebri media, ACA ó a. cerebri anterior, PCom ó a. communicans posterior)

Obě studie ISUIA jsou dodnes pod palbou kritiky (155, 305, 306). Hlavní výtkou je selekce pacientů; pacienti léčení do 30 dnů byli ze studie vyloučeni, velmi pravděpodobně se jednalo o pacienty s rizikovými AN. Dále je zářející nepoměrné množství AN

v kavernózním splavu (která SAK způsobit nemohou) a úmrtí 55 pacientů z širšího a nejasného příčiny, což v případě přítomnosti UIA je lehce podezřelé. I přes tyto nedostatky zůstávají obě studie ISUIA těmi nejkvalitnějšími daty, která jsou dodnes ohledně přirozeného průběhu UIA k dispozici. Z tohoto důvodu je možné je použít jako základní data, se kterými se dají srovnávat vlastní výsledky. Stejně tak mohou sloužit pro odhad kladné prognózy pacienta ohledně rizika ruptury spojeného s přítomností neprasklé mozkové výdutě.

Poněkud stranou stojí studie japonských a finských autorů. Incidence SAK je v těchto zemích vyšší nežli jinde na světě (130, 287, 328). Metaanalýza přirozeného průběhu v japonském písemnictví zhodnotila celkem 13 studií (922 pacientů). V průběhu sledování (3801 pacient-rok) došlo k 104 rupturám (11%), což odpovídá 2,7% riziku ruptury za rok (190). Za rizikové faktory byly označeny velikost, lokalizace a symptomatické AN. Ve srovnání se studií ISUIA byla pozorována signifikantně vyšší incidence ruptury AN. Toto auto i popisují na vrub část její ruptury AN, nikoliv jejich vlastní prevalence v populaci. Zato nejspíše stojí za genetická odlišnost (190). Poslední japonská studie pak zaznamenala roční riziko ruptury 1,4%. Jako rizikové faktory byly označeny vlastní AN, lokalizace ve VB povodí a předchozí historie SAK (117).

Juvela et al. opakovaně publikoval přirozený průběh onemocnění na souboru 142 pacientů se 181 AN (128, 130). Hlavní předností této studie je dlouhá doba sledování průměrně 18 let; 130 pacientů bylo sledováno minimálně pět let. K SAK došlo u 33 (23%) pacientů, roční riziko ruptury bylo stanoveno na 1,3%. Kumulativní riziko ruptury celého souboru 10, 20 a 30 let po stanovení diagnózy bylo 10,5%, 23% a 30,3%. Nutno ovšem zdůraznit složení studované populace. Ze 142 pacientů prodávalo 131 (92%) SAK z jiného AN v minulosti. Odpovídají tedy skupině 2 studie ISUIA. Pouze šest pacientů mělo symptomatické AN, u 5 byl nálezný zcela náhodný. Po rozdělení dle symptomatologie AN bylo roční riziko ruptury následovné: 2,6% pro skupinu 2, 1,3% pro symptomatické AN a 1%

pro incidentální. Otázkou zůstává, nakolik máme tyto data přenést na běžnou středoevropskou populaci vzhledem k vyšší incidenci SAK ve Finsku.

Výše zmíněvané studie byly zahrnovány do metaanalýzy publikované v roce 2007 (313). Metaanalýza zahrnovala více než 4700 pacientů sledovaných po dobu delší než 26,000 pacient-roků. Riziko ruptury bylo významně vyšší u pacientů starších 60 let, u žen a u finské i japonské populace. Konečně rovněž zvyšovalo riziko ruptury, avšak nesignifikantně. Lokalizace AN ve VB povodí, velikost větší než 5 mm a symptomy jiné než SAK byly rovněž spojeny s vyšším rizikem ruptury. Protokol studie a její provedení téměř ovlivňovaly riziko ruptury: kvalitní studie (pouze dvě) měly riziko nižší (313).

## 1.6.2. Faktory ovlivňující riziko ruptury

### 1.6.2.1. Velikost aneuryzmatu

Již mnohokrát zmíněvaná studie ISUIA označila velikost 7 mm jako kritickou pro rupturu AN (Tabulka 1) (8, 322). V přímém protikladu pak stojí Juvelova studie, kde 20% AN zodpovědných za SAK bylo 2-6 mm velkých. Nutno ovšem znovu zdůraznit že se jednalo hlavně o pacienty s anamnézou SAK (130). Ve studii ISAT byla první epizoda SAK způsobena rupturou AN menší než 5 mm v 52% a menší než 10 mm dokonce v 92% (182). Další studie srovnávala velikosti prasklých a neprasklých AN. Typickým nálezem je průměrná velikost neprasklého AN mezi 4 a 6 mm, prasklého pak mezi 5 a 8 mm (22, 103, 195, 250, 307). Tento rozdíl je považován za signifikantní (155). I tak je většina prasklých i neprasklých AN menší než 7 mm, značná část prasklých dokonce menší než 5 mm (67, 279).

Na tomto místě se sluší zmínit o růstu AN. Zvětšení velikosti AN bylo pozorováno u 36,24% pacientů (39, 171, 181, 211, 295, 314, 315). Čím větší bylo AN na počátku pozorování, tím spíše došlo k jeho růstu (39, 171, 181, 211). Velikost větší než 5 mm (181,

211), 8 mm (39) a 10 mm (171) byla označena za rizikovou pro zvětšení AN. Ke zvětšení však došlo i u 25% AN menších nežli 5 mm (295). Dále lokalizace na bifurkaci a. basilaris, a. carotis interna (171), a. cerebri media (181), výskyt vícečetných (39, 181, 314) i multilobárních AN (211), rodinná anamnéza SAK (181) a kroucení (131, 314) byly identifikovány jako nezávislé rizikové faktory růstu AN. Riziko růstu v prvním roce bylo 2,5% a v dalších letech stouvalo (171). Na AN tedy musíme pohledět jako na dynamické onemocnění, nikoliv jako na statickou záležitost. Růst AN zvyšuje riziko ruptury a pacienta posouvá do rizikové skupiny. Pacienti léčení konzervativně by měli v pravidelných intervalech absolvovat vyšetření MRAG, abychom však odhalili nárůst velikosti AN a případně doporučíme i aktivní léčbu.

#### 1.6.2.2. Lokalizace aneuryzmatu

Stanovení rizika ruptury s ohledem na umístění AN je problematické. Studie obvykle dovolí odlišení přední a zadní cirkulace, více specifické rozdělení již z důvodu malých čísel neudávají. Kombinace velikosti AN, lokalizace a historie předchozího SAK nás staví před otázkou typu: Jaké je riziko ruptury 8 mm AN na a. cerebri media u pacienta bez předchozího SAK? Takovýchto skupin lze snadno vytvořit více než 20 (45). Pro účely statistické analýzy poté není dostatek pacientů a závěry z ní plynoucí jsou tedy značně omezené. Na základě studie ISUIA a dalších (8, 240, 313, 322, 323) dnes můžeme poměrně jistě tvrdit, že AN ve VB povodí mají signifikantně vyšší riziko ruptury nežli AN v přední cirkulaci. Další rozdělení přední cirkulace na oblasti a. communicans anterior, a. cerebri media a a. carotis interna není příliš praktické, a snad ani nutné, jelikož opakovaně nebyly zjištěny konzistentní rozdíly mezi nimi (301). Otázkou zůstávají AN v a. communicans posterior, které ISUIA řadí mezi zadní cirkulaci. Důvodem tohoto zařazení byly pravděpodobně ruptury incidentálních AN, které vedly k post hoc přiřazení zadní komunikanty k VB povodí. Tato hypotéza však nebyla

testována na nezávislém prospektivním souboru. Wiebers navíc našel riziko ruptury p iblifn stejné jako zbytku p ední cirkulace, ale asi 10x nižší nežli cirkulace zadní (323). Tudíž za azení AN této oblasti mezi zadní cirkulaci postrádá opodstatn ní (45, 301).

#### 1.6.2.3. Ostatní morfologické faktory

Vedle velikosti a lokalizace i samotná morfologie AN může být spojena s vyšším rizikem ruptury. AN nepravidelného tvaru, AN s dce iným vakem i švá kemž jsou tímto dobře známy (23, 86, 170, 250). Celá řada dalších morfologických parametrů byla dopodrobna studována: například šířka krku, šířka AN, jejich poměr (šbottleneck ratio), úhel AN k mateřské tepně, tvar AN a tzv. šaspect ratio (22, 86, 103, 104, 170, 195, 250, 291, 307). Pouze poslední jmenovaný parametr doznal všeobecného uznání. Jedná se o poměr velikosti AN k šířce jeho krku. Srovnání neprasklých a prasklých AN ukazuje vyšší aspect ratio u prasklých AN ve většině studií (103, 195, 250, 253, 291, 307). Otázkou zůstává hodnota spolehlivě odlišující prasklá a neprasklá AN: ve studiích se pohybuje v poměrně širokém rozmezí mezi 1,6 a 2,2. Lze však poměrně jistě označit AN s aspect ratio menší než 1 za nízkorizikové, naopak AN s aspect ratio větší než 3 za vysokorizikové (155).

V literatuře se objevuje celá řada dalších parametrů v etně detailních hemodynamických studií, avšak na své každodenní uvedení do praxe teprve čekají. Pro souhrn viz například článek Lalla et al. (155).

#### 1.6.2.4. Faktory pacienta

O zvýšeném riziku ruptury u pacientů s anamnézou SAK, stejně jako o zcela specifické finské a japonské populaci, již bylo dostatečně pojednáno v odstavcích zabývajících se těmito studii, proto jsou zde uvedena pouze pro úplnost.

Komplexní pohled na další faktory ovlivňující rupturu AN nejlépe shrnuje metaanalýza Wermerové z roku 2007 (313). Autoři našli pro věk vyšší než 60 let zvýšené riziko ruptury. Toto je v průměru protikladu se studií Juvelovou (130), která našla vztah inverzní. Nutno však mít na paměti zcela výjimečná specifika Juvelovy studie, jejíž závěry nelze zcela jednoznačně a bez výhrad přenést do jiných podmínek (130). Mladší věk však nutně neznamená protekci před rupturou. Právě naopak, pacient je totiž riziku ruptury vystaven po kumulativně delší dobu.

Vedle věku, jako významný faktor zvyšující riziko ruptury, bylo dále identifikováno flénské pohlaví (313), rodinný výskyt AN (36), výskyt více AN u jednoho pacienta (328) a kouření (36, 130). Symptomatologie jiná než SAK byla také spjata zhruba se 4x vyšším rizikem ruptury než AN izolovaně (313).

Asociace AN s některými dalšími syndromy (např. autozomálně dominantní polycystická nemoc ledvin i Ehlers-Danlosův syndrom typu IV) hovoří pro geneticky podmíněné pozadí AN a jejich případné ruptury u nich, kterých pacientů (111). Tato již zajímavá problematika však dosud čeká na své podrobnější zhodnocení.

S narůstajícími znalostmi faktorů zvyšující riziko ruptury AN můžeme směle tvrdit, že každá další studie zčásti zodpoví jednu otázku, ale zároveň přinese několik nových (149).

### 1.6.3. De novo aneuryzma

Proces vzniku AN je multifaktoriální. Jeho patogenézi ovlivňuje celá řada faktorů genetických, včetně prostředí a jejich vzájemné interakce (36). Geny zodpovědné za formaci AN se rekrutují z nemocí pojivové tkáně a poruchy tvorby cévních stěn. Jedná se například o elastin (204, 205, 247), elastázu a alfa-1-antitrypsin (148, 281), kolagen typu I a III (71, 198, 207, 217, 293) a celou řadu dalších (196). flénské pohlaví je těsně spojováno s vyšším rizikem vzniku AN (131), SAK (145) i vícečetnými AN (223). Mezi modifikovatelné faktory

patří kouření (131, 308, 314), užívání alkoholu a vysoký krevní tlak (283, 314). Snížení rizika je nasnadě kontrola hypertenze a vystěhání se obou zlovyk .

Vzhledem k mnohoetnému výskytu AN zhruba u 20-30% pacientů (112, 127), nutno vzít v potaz etnost jejich vzniku de novo. Juvela et al. pozoroval vznik 19 nových AN u 15 pacientů (z 89, valná většina po předchozím SAK) během 1789 pacient-roků . Roční pravděpodobnost vzniku AN byla 0,84% na pacienta (131). Další studie uvádí podobnou roční pravděpodobnost vzniku: 0,37-1,20%; nově vzniklé AN bylo diagnostikováno u 16% pacientů (314). Uvedené rozmezí vyplývá z rozdělení AN na jistá (nepřítomná na iniciační angiografii) a pravděpodobná (autoimunitní srovnání staré vyšetření, pouze jeho popis). Většinu vyšetřovaných pacientů však prodali v minulosti SAK (314). Cheong et al. složitým matematickým modelováním dospěl k roční pravděpodobnosti vzniku 0,28-1,62% (112), což se velmi blíží 0,9% ročnímu riziku pozorované Ednerem ve 20leté vědecké studii (63) i 0,89%, jak publikoval Tsutsumi (288).

#### 1.6.4. Screening

Screening zaměřený na detekci nově vzniklých i zvětšení známých AN se může na první pohled jevit užitečný, jak vyplývá z výše uvedené studie Wermerové provedené na pacientech po prodaném SAK (314). Vedle zmíněných 16% pacientů s de novo AN došlo u dalších 25% AN k nárůstu velikosti (314). Skupina pacientů po prodaném SAK se tedy jeví jako ideální populace ke screeningovému vyšetření. Otázkou zůstává, kdy toto vyšetření a v jakých intervalech indikovat účinnost CT i MR angiografie rok po SAK byl velmi omezený (315). Přítomnou SAK nemusí nutně být ruptura známého a již zformovaného AN. Kataoka při histopatologické analýze našel známky akutního formování stěny AN (138), SAK tedy může být způsobeno nově zformovaným AN krátce po jeho vzniku (230, 244, 260). Taková léze velmi pravděpodobně unikne screeningovému odhalení v relativně krátkém období mezi

vznikem a rupturou. Nelze též zapomínat na cenu vyšetření, radiální zátěž CTAg a potenciální toxicitu kontrastních látek.

Jak tedy postupovat k pacientovi po SAK a strachem z jeho opakování?

Samozřejmě je omezení vlivu rizikových faktorů (kouření, alkohol, hypertenze) (37).

Wermerová et al., v následné studii využívající Markovův model, dospěla k výsledkům, které je možno interpretovat následovně: screening každých pět let má opodstatnění u pacienta, jehož kvalita života je ovlivněna strachem z recidivy SAK a u něhož je riziko recidivy vyšší (312, 331). Nicméně všeobecný screening každého pacienta po SAK nelze dnes doporučit (9, 310, 312).

Limitováním vyšetřované populace na primární příbuzné pacienty po SAK v rámci Familial Intracranial Aneurysm Study (FIA) vedlo k detekci AN v 19% případů (38). Toto zjištění potvrzuje dřívější nálezy vyššího výskytu UIA u příbuzných prvního a druhého stupně, primárními nejvíce rizikové jsou považováni sourozenci (9, 144, 225, 241, 242). Více AN bylo detekováno u žen, kuřáků a hypertoniků (38). Zarážející je až 17x vyšší riziko ruptury malých (do 7 mm) AN familiálně se vyskytujících ve srovnání se sporadickými AN ze studie ISUIA (36). Jednorázový screening nejbližších příbuzných po SAK by tedy mohl do budoucna identifikovat celou řadu pacientů ohrožených rupturou AN. Vedle těchto závěrů studie FIA je také ukázala na vysokou výšlechťnost MRAg v rámci screeningu (36, 38).

Závěrem shrneme nejdůležitější poznatky týkající se primárního příbuzného příbuzného UIA.

Hlavní faktory zvyšující riziko ruptury UIA jsou: přítomnost SAK v anamnéze, velikost větší než 7 mm a lokalizace ve VB povodí. Po přítomnosti SAK je roční riziko vzniku de novo AN zhruba 1%, nicméně některé rizikové faktory lze poměrně snadno omezit či eliminovat.

S výjimkou primárních příbuzných pacientů po SAK a pacientů, jejichž kvalita života je



významn ovlivn na strachem z jeho recidivy, nejsou zatím k dispozici data podporující –ir–í  
ufití screeningu.

## 1.7. Chirurgická léčba

V minulých kapitolách byla probrána jedna miska pomyslných vah o riziko přirozeného průjbu neprasklého intrakraniálního AN. V této a následujících kapitolách se budeme vnovat misce druhé o léčbu a s ní spojenými riziky.

První chirurgické ošetření AN provedl v roce 1937 Walter Dandy (52). Za následujících 70 let pak neurochirurgie dosáhla významného pokroku. Za tím stojí mimo jiné především používání operačního mikroskopu, propracovaná perioperační péče, dokonalá 3-D diagnostika, multioborový přístup k pacientovi a v neposlední řadě třeba za oněch sedm desetiletí neustále zdokonalovaná operační technika v etně mikrochirurgie. Za významné poznatky v chirurgické léčbě AN vděčíme takovým velikánům jako Yasargil, Drake, Spetzler, Heros, Batjer, Hernesniemi a Fukushima. První AN v naší zemi chirurgicky ošetřil již v roce 1949 Petr (28), o další rozvoj této problematiky se pak zasloufili zejména Kunc (152, 153), Fusek (69) a Beneš-mladší (28). Záslouhou jejich výsledků dnes můžeme chirurgickou léčbu považovat za zlatý standard v léčbě intrakraniálních AN.

### 1.7.1. Morbidita a mortalita chirurgické léčby neprasklých mozkových aneurysmat

Literatura zabývající se chirurgickou léčbou UIA nabízí značné množství více či méně kvalitních studií. Za první zmínku můžeme považovat 20% mortalitu v souboru 10 pacientů z roku 1970 (210). King et al. (143) v roce 1994 provedli metaanalýzu 28 studií z let 1971-1992. V těchto studiích se mortalita pohybovala mezi 0-7,7% a morbidita mezi 0-16,7%. Kombinovaná mortalita pak byla 1% (95% CI: 0,4-2,0%), morbidita 4,1% (95% CI: 2,8-5,8%). Metaanalýza neměla dostatečnou statistickou sílu k identifikování více ohrožených skupin pacientů. Potvrdila však do té doby uznávané hodnoty MM kolem 5% (91, 213, 252, 324, 325).

Další metaanalýza z roku 1996 hodnotila již 61 studií z let 1970-1996 (226). Ačkoli vyšla o pouhé čtyři roky později, její výsledky poněkud zchladily nadšení nad dosud domnělou nízkou MM elektivní chirurgie. Celkem bylo chirurgicky ošetřeno nejméně 2568 AN u 2460 pacientů. Z toho 64 pacientů zemřelo (2,6%; 95% CI: 2,0-3,3%). V jednotlivých studiích se mortalita pohybovala mezi 0% (38 studií z 61) a 29%. Pokles mortality byl sledován v novějších studiích. Trvalá morbidita byla pozorována u 10,9% (95% CI: 9,6-12,2%) pacientů, polovina z pacientů zůstala postižena trvale. Lokalizace AN v přední cirkulaci byla spjata s nižší MM, gigantická AN s vyšší. V žádném pohlaví pacientů nepatřily mezi významné faktory ovlivňující MM. Diskrepance mezi oběma metaanalýzami je zejména způsobena vyloučením symptomatických AN v Kingově souboru, v tomto zastoupením AN menších než 10 mm, jejichž část má lokalizaci v přední cirkulaci a menším množstvím pacientů (226).

Prospektivní část studie ISUIA (322) hodnotila vedle celkové mortality a morbidity (pomocí Rankinovy škály (229)) též kognitivní deficit, který byl pořízen mezi morbiditu. Rok po operaci MM činila 12,1%. Věk nad 50 let, AN v tání menší než 12 mm, VB povodí, ischemická cerebrovaskulární nemoc a symptomatické AN, byly identifikovány jako předpoklady pro špatný výsledek chirurgické léčby. ISUIA také upozornila na dosud poněkud opomíjené kognitivní a neuropsychologické postižení. Pacient, který šplhne po svých, adekvátně odpovídá a je bez lateralizace, bývá automaticky zařazen mezi dobré výsledky. Nicméně příliš hrubá škála (např. Rankinova (229) i Glasgow Outcome Scale (120)) nemusí dostatečně jemně odrážet všechny aspekty zotavení se po léčbě AN, obzvláště pak v kognitivní rovině i v pacientově vnímání vlastního zdraví (142, 256). Tuffiash et al. na souboru 25 pacientů s UIA nenalezla signifikantní rozdíl v baterii neuropsychologických testů před a po operaci (290). Neuropsychologické následky po léčbě AN v kontextu SAK lze tedy připisovat na vrub hlavně krvácení samotnému.

Možnost identifikovat více ohrožené skupiny pacientů vedla Khannu et al. k vytvoření skorovacího systému pro UIA (141). V potaz je brán v k pacienta (<40, 0 bod ; 41-60, 1 bod; >60, 2 body), velikost AN (do 10 mm, 0 bod ; 11-25 mm, 1 bod; nad 25 mm, 2 body) a lokalizace AN (jednoduché v přední cirkulaci, 0 bod ; komplexní tamtéž, 1 bod; jednoduché ve VB povodí, 1 bod; komplexní tamtéž, 2 body). S výjimkou těchto bodů pak nastává i MM.

Podobnou stratifikaci provedli Ogilvy et al. (201). Vytvořili normogramy, kde v k pacienta je postaven proti velikosti a lokalizaci AN. Orientace pak lze snadno odečíst pravděpodobnost dobrého výsledku. Obě studie však pracovaly s dichotomickým rozdělením klinického stavu pacienta na dobrý a špatný, neuropsychologické následky nebyly brány v potaz v bec. Dále nesmíme zapomínat na zkušenosti těchto týmů, jejich přenesení do podmínek méně erudovaného pracovníka nemusí být adekvátní. Nicméně jako nástroj k předefinování a rychlému informování pacienta se obě hodí velmi dobře.

Lee et al. se pokusili kriticky zhodnotit publikované práce ve snaze odhalit publikační bias (160). Na souboru více než 11,000 pacientů sebraných z literatury dospěli ke kumulativní MM 17,8% (95% CI: 17,2-18,6%). MM též odvisela od typu studie: v retrospektivních studiích byla 7,9% (95% CI: 6,7-9,3%); naopak v prospektivních, multicentrických i komunitních 19,7% (95% CI:17,2-18,6%). Tento rozdíl vynikl na scattergramu, kde retrospektivní studie významně podceňovaly průměrnou MM. Zajímavým zjištěním byl též vzestup MM v sériích publikovaných v pozdějších letech, jejím podkladem byly hlavně zmiňované studie vyšší kvality.

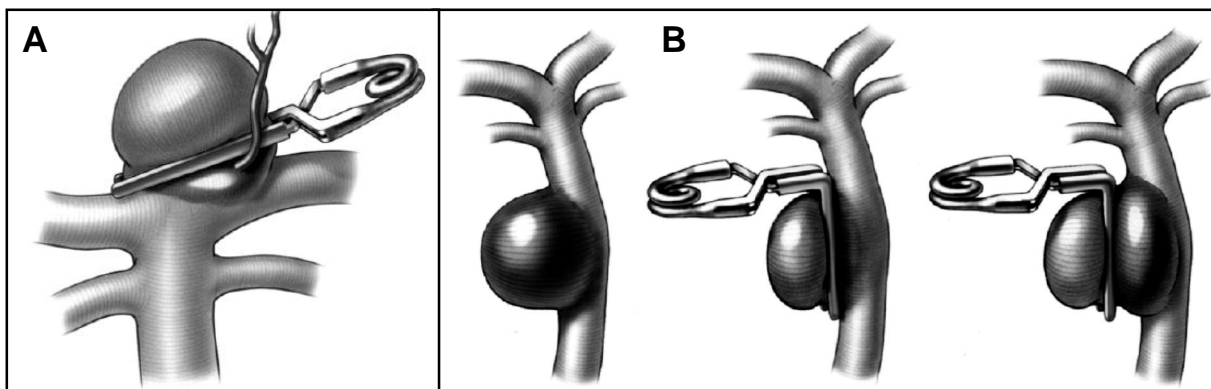
U jedné takové studie se zastavíme detailněji, jelikož její závěry lze aplikovat v širším měřítku. Barker et al. zkoumali reprezentativní vzorek 3498 pacientů podstupivších operaci rekonstrukce UIA v USA v letech 1996-2000 (18). Dimise jinam nežli domů byla definována jako špatný výsledek operace, tedy morbidita. Mortalita v této studii činila 2,1%, dalších 3,3% pacientů bylo přeloženo do rehabilitačních ústavů a 12,8% pacientů do jiného zařízení. Vyšší

v k významn p edpovídal úmrtí i p elofení do jiného za ízení. Zásadním zji-t ním této studie je v-ak závislost MM na ro ním po tu operací centra. V nemocnici s mén nefli 4 odoperovanými AN za rok byla mortalita 2,2%, morbidita 23,8%, ve srovnání s 1,6% mortalitou a 15,6% morbiditou v centru o-et ujících více nefli 20 AN za rok. Podobn vyzn lo i porovnání po tu operací na jednotlivého chirurga. Pacienti ve velkých centrech téfl m li mén neurologických komplikací. Z této studie jasn plyne nutnost o-et ování AN ve specializovaných centrech s velkým po tem pacient (18).

Záv rem tedy zd razn me ideální scéná pro klip aneuryzmatu: mladý pacient s malým AN v p ední cirkulaci o-et ené den p ed hypotetickou rupturou v centru s vysokým ro ním po tem opera n e-ených AN.

#### 1.7.2. Riziko recidivy a krvácení zaklipovaného aneuryzmatu

SAK následn po o-et ení UIA m fle mít více p í in. Ruptu e AN de novo vzniklého nelze p edejít nefli pravidelným screeningem, jeho fl klady a zápory jifl byly diskutovány v Kapitole 1.6.4. Takovou událost v-ak nelze považovat za selhání lé by. Naopak, ruptura AN o-et eného klipem, jifl jasným neúsp chem lé by je. Ruptu e obvykle p edchází nár st AN v míst klipu; tam, kde je cévní st na jifl patologicky zm n ná. Dal-í p í inou m fle být nedostate n uzav ené AN p i operaci, tedy více i mén známé reziduální AN. Na základ poopera ní angiografie David et al. rozli-ují AN kompletn zaklipované (bez rezidua), dále pak AN s reziduálním kr kem. Tyto op t d lí do dvou skupin: s tzv. špsím uchemõ (šdog-earõ v anglickém písemnictví), kdy nevelké reziduální AN je patrné mezi klipem a mate skou tepnou; a na tzv. expanzivní AN. V tomto p ípad klipem rekonstruované tepenné lumen zabírá ást st ny AN. Nár st AN se pak d je p i bazi klipu a dochází k jeho migraci lateráln od tepny (53) (Obrázek 5).



Obrázek 5. Reziduální AN podle Davida et al. (53): A ó tzv. špsí uchoř s odstupem men-í v tve p ímo z vaku AN; B ó expanzivní AN nar stající p í bazi klipu.

Pro úplnost dodejme, že zmi ované špsí uchoř m ě být úmysln ě ponechané reziduum pro odstup perforátoru i men-í v tve. Autor ve skupin ě 135 zcela zaklipovaných AN zaznamenal nár st na kontrolní angiografii po t ech letech pouze ve dvou p ípadech (1,5%), SAK pozorováno nebylo. U dal-ích osmi AN bylo pozorováno špsí uchoř na poopera ní angiografii, ke zv t-ení do-šo u dvou AN, z nichř jedno se projevilo recidivou SAK. Ro ní riziko krvácení bylo v této skupin ě stanoveno na 1,9%. Nár st byl dále pozorován u t í ze ty expanzivních AN, k recidiv ě SAK nedo-šo. Ro ní riziko SAK v celém souboru auto i spo ítali na 0,26% (53).

Tsutsumi et al. v souboru 115 zaklipovaných UIA pozorovali p t p ípad ě následných SAK, opakovaný nár st AN po klipu byl p í inou pouze jednoho SAK. řídný pacient p ítom neprod lal v minulosti SAK, prasklé AN bylo dle autor ě zaklipováno kompletn ě. Kumulativní riziko SAK v tomto souboru bylo pomocí Kaplan-Meierovy metody stanoveno na 1,4% v 10 letech a 12,4% ve 20 letech (289). Stejný auto i v následné studii 112 pacient ě se 140 AN pozorovali nár st AN ve ty ech (2,9%) p ípadech, t í AN byla p vodn ě zaklipována bez rezidua (288).

Recidivu SAK po klipu prasklého AN prod lalo 18 pacient ě ze 752 (2,4%) v rozsáhlé studii z Utrechtu. Jeho p í inou byla recidiva AN v oblasti klipu ty íkrát, zbytek jde na vrub de novo AN (311). Zarářející je ař 22x vy-ř incidence SAK ve srovnání s b řnou populací

(10). Na této se hlavně podílí de novo formace AN, nikoliv reruptura rezidua i rekurence známého AN. Rekurentní SAK má vysokou MM, pouze 53% pacientů dosáhlo uspokojivého klinického výsledku (316).

Srovnání recidivy krvácení ve velkých studiích porovnávající obě léčebné modality bude diskutováno v Kapitole 1.9.

## 1.8. Endovaskulární léčba

Pokusy o primární indukci trombózy v AN se datují již do 18. století (133). Za jejich vrchol možno považovat úspěšné transorbitální zavedení stříbrného drátu do gigantického paraklinoidálního AN v roce 1941 (317). Avšak teprve technologie umožňující bezpečnou intravaskulární navigaci pomocí mikrokatetrů umožnila rozhodující pokrok v této oblasti (169). Serbinenko poté uvedl do praxe léčbu AN pomocí odpoutatelných balónků (255), která se stala velmi populární v léčbě celé řady intrakraniálních cévních patologií (30, 55, 56, 95). Záhy se však ukázaly nevýhody tohoto postupu; například obtížná katetrizace, nedostatečná okluze AN a deflace balónku po nějaké době. Dnešní využití této metody spočívá hlavně v okluzi mateřské tepny i léčbě karotidokavernózních píštělí (276). Jako další nástroj k endovaskulárnímu uzavření AN přišel na řadu kójl. Až koliv moderní materiál byl k dispozici již v roce 1975 (75), k jeho specifickému využití v léčbě intrakraniálních AN došlo až na konci 80. let (61, 96, 98). Hlavní nevýhodou prvních typů kójlů však zůstávala nemohutnost jeho oproti vytažení. Teprve Guglielmiho kombinace intravaskulární elektrolyzy a elektrotrombózy vedla k vývoji odpoutatelných platinových spirálek, dnes známých jako Guglielmi Detachable Coil (GDC) (84, 85). Jejich užití bylo zpočátku omezeno na pacienty ve špatném klinickém stavu i na nevhodné chirurgické kandidáty. Následný mohutný rozvoj endovaskulárních technik v 90. letech a minimální invazivita metody v kombinaci s dobrými výsledky vedla k širokému využití GDC. Poctivé hodnocení komplikací a dlouhodobé efektivity endovaskulární terapie zůstává samozřejmostí a literárním poznatkem z této oblasti budou v nově následující dva oddíly.

### 1.8.1. Morbidita a mortalita endovaskulární léčby neprasklých mozkových aneurysmat

Jelikož neuroradiologové s oblibou řeší více AN při jednom terapeutickém výkonu (32, 200, 224), je třeba při hodnocení klinického stavu pacienta po endovaskulární léčbě



intrakraniálního AN zohlednit, zda se jedná o AN prasklé i neprasklé. V případě prasklého AN je nutno počítat s následky SAK, klinický stav je tedy především odvislý od závažnosti krvácení a případných pozdních komplikací. Neuspokojivý klinický stav (GOS 1-3) se v takových studiích pohybuje kolem 20% (41, 73, 162, 182, 184, 185, 234, 238, 271). Nutno pamatovat, že se jedná o vybranou skupinu pacientů, kteří se do kategorie by na rozdíl od neselektované populace, kde toto číslo může dosáhnout až k 40% (136, 156, 202). Odlišit nakolik klinický stav pacienta po SAK ovlivnila právě procedurální komplikace je někdy obtížné, zejména pak u pacienta v bezvědomí. Vzhledem k těmto specifikům by prasklých AN procedurální komplikace v jejich kontextu více diskutovat nebudeme a zaměříme se spíše na MM endovaskulární terapie UIA. Při elektivní léčbě UIA lze jakékoliv zhoršení neurologického stavu pacienta považovat za komplikaci. Jaká je tedy MM endovaskulární léčba UIA?

Za první zmínku v literatuře můžeme považovat práci samotného vynálezce GDC z roku 1992, tedy krátce po zavedení koilů do praxe (83). Ze 120 pacientů se v rámci druhu AN bylo u 17 ošetřeno UIA bez komplikací. Další studie rovněž neuvádí žádnou MM, je třeba však brát na zřetel malý počet pacientů (do 10) (43, 139, 189, 237). Tyto a další studie (32, 200, 224) nehodnotí léčbu spíše UIA, ale hodnotí léčbu včetně, tedy i prasklých AN. Zůstává otázkou, kolik AN je ošetřeno v rámci jednoho výkonu. MM pak může být autory považována na vrub buď SAK, nebo výkonu na prasklém AN. Uvedené je pochopitelné, autoři hodnotí techniku jako takovou, nikoliv její specifika v určité skupině pacientů. Opětovně se nabízí paralela s karotickou endarterektomií: léčba symptomatické stenózy je analogická léčba prasklého AN a snaží se předejít opakování téže cévní příhody. Kontralaterální endarterektomie na asymptomatické stenóze u pacienta po infarktu odpovídá léčba dalšího AN u pacienta po SAK, přechází cévní příhoda v jiné lokalizaci. A konečně, ošetření náhodně odhalené stenózy při AN přechází první cévní příhoda před její manifestací. Riziko

komplikací se liší podle závažnosti pacienta do té které skupiny. Uvedená problematika je v cévní neurochirurgii velmi dobře známá a propracovaná (29), endovaskulární terapie AN zpořádku tento podstatný rozdíl je téměř zcela nebrala na zřetel.

Lanterna et al. shrnuli výše zmíněvané (a další) studie za období 1992-2002 do metaanalýzy publikované v roce 2004 (157). Celkově analyzovali 30 studií s 1379 pacienty a dospěli k mortalitě 0,6% (95% CI: 0,2-1%) a permanentní morbiditě 7% (95% CI: 5,3-8,7%). Hlavní příčinou komplikací byla ischemie (80%), hemoragie (7,5%) a progresivní lokálních příznaků AN (7,5%). Permanentní morbidita se v novějších sériích snížila na 4,5% (157). Závažnost studií z center s velkou zkušeností, a nevyhnutelně, poněkud limituje aplikovatelnost závěrů a uvedených čísel na pracovištích s menšími zkušenostmi. Erudovanost a zkušenost je téměř více vynikne, když si uvědomíme, že v této pacientce byla považována za rizikové pro neurochirurgický výkon. Vysoký podíl ischemických příhod na MM zároveň naznačuje optimální cestu k jejímu snížení. Ostatně, redukci MM v pozdějších studiích již lze zdůvodnit optimalizací antikoagulačního režimu, narůstajícími zkušenostmi a samozřejmě technologickým pokrokem. Tento pokles MM v ústí podporují i některé další série (57, 126, 187, 192, 193) i literární analýzy (160). Na rozdíl od podobné metaanalýzy zabývající se chirurgickou terapií (226), velikost AN, jeho lokalizace i věk pacienta nebyly identifikovány jako prognosticky významné (157).

V prospektivní části studie ISUIA podstoupilo 451 pacientů endovaskulární léčbu AN. MM byla hodnocena měsíc a rok po výkonu pomocí Rankinovy škály (229) a zahrnovala těžký kognitivní deficit (322). Ve skupině pacientů bez anamnézy SAK (n=409) činila MM rok po výkonu 9,8%, ve skupině po SAK (n=42) pak 7,1%. MM byla spojena s AN v průměru 12 mm a s lokalizací ve VB povodí. Nespornou silnou stránkou této studie zůstává vedle přesné definice MM i hodnocení stavu pacienta nezávislými pozorovateli v předem stanovených časových intervalech.

Jelikož literatura oplývá celou řadou více i méně kvalitních studií, pokusili se Lee et al. o její kritické zhodnocení (podobně jako pro chirurgickou terapii) (160). Celkem hodnotili 19 studií s 1925 pacienty z let 1998-2003, prospektivní část ISUIA nevyjímaje. Kumulativní MM činila 8,8% (95% CI: 7,6-10,1%). Na rozdíl od chirurgických sérií našli menší pravděpodobnost publikační šibiš, i retrospektivní studie z jednoho pracoviště se kumulativní MM velmi podobaly (průměrná MM 8,1%), přičemž 4 kvalitní studie se na celkové počtu podílely 1019 pacienty.

Efekt počtu endovaskulárně léčených UIA na MM byl předmětem studie z roku 2003 (102). Zahrnuto bylo 421 pacientů léčených v 81 nemocnicích. Jako morbidita byla definována dimise jinam nežli domů, hlavně pak do rehabilitačních ústavů. V této studii sedm pacientů zemřelo (1,7%; 95% CI: 0,7-3,4%), 10 bylo přeloženo do rehabilitačních ústavů (2,4%; 95% CI: 1,1-4,3%) a 22 do jiných zařízení (5,2%; 95% CI: 3,3-7,8%). Vyšší výkonek signifikantně predikoval smrt a dimisi jinam nežli domů. Zásadním zjištěním však byla vyšší pravděpodobnost propouštění domů v nemocnicích s vyšším objemem UIA (více jak 24 případů za rok). K ovlivnění mortality nedošlo, pravděpodobně kvůli malému počtu případů (102). Z uvedeného opakovně vyplývá nutnost řešení UIA ve specializovaném centru zabývajícím se endovaskulárními technikami. Zde přinášíme pro ilustraci MM několik právě takových pracovišť z aktuální literatury.

Gonzales et al. v souboru 217 pacientů zaznamenal dvě úmrtí (obě způsobené procedurální rupturou AN) a zhoršení neurologického stavu u dalších pěti pacientů. Bezprostřední MM tedy činila 6,4% (78).

Podobného výsledku dosáhl van Rooij: v sérii 149 pacientů došlo ke dvěma úmrtím (1,3%; 95% CI: 0,7-5,1%), permanentní morbidita pak činila 2,6% (95% CI: 0,8-7,0%) (296).

V sérii Standhardt et al. byly komplikace pozorovány u 19,3% výkonů. Část mohlo klasifikovat jako přechodné, nicméně šest pacientů prodalo manifestní iktus. Jeden pacient

zemel a další zstal t fce po-kozen v souvislosti s periopera ní rupturou AN. Permanentní MM inila tedy 4,0% (275).

V prospektivní multicentrické studii 290 pacient s 321 UIA do-šo k ischemickým komplikacím u 28 pacient (9%) a k periopera ní ruptu e AN u osmi pacient (2,6%), p t z nich zem elo (1,7%). Trvalé následky pak byly patrný u 23 pacient (7,7%) (72).

V dal-í rozsáhlé prospektivní multicentrické studii (ATENA) s 649 pacienty a 1100 UIA z Kanady a Francie do-šo ke klinicky manifestním komplikacím u 5,4% pacient . M sí ní mortalita inila 1,4% a morbidita 1,7%. Morbidita byla signifikantn ast j-í u pacient star-ích 60 let (216).

Holmin et al. ve skupin 146 UIA m li nulovou mortalitu, permanentní morbidita inila 3,42% (105).

Korej-tí auto i na souboru 370 pacient udávají 44 komplikací, z nichfl pouze jedna vedla k permanentnímu neurologickému deficitu (0,27%) (114).

Zajímavá je práce Grunwalda et al., který pomocí MRI sledoval výskyt ischemických lézí na souboru 50 pacient p ed a po endovaskulární lé b UIA (82). Nové léze byly patrné u 21 pacient (42%), klinická manifestace ve smyslu nov vzniklého deficitu byla patrna pouze u dvou pacient (4%). Touto problematikou se jifl d íve zabývali dal-í auto i, kte í dosp li afl k alarmujícím 64% nových lézí na MRI (245, 272). Nový neurologický deficit byl na-t stí patrný vfdy pouze u jednoho pacienta. Embolizace b hem endovaskulární lé by AN je tedy d j velmi astý, av-ak ve valné v t-in p ípad prob hne asymptomaticky.

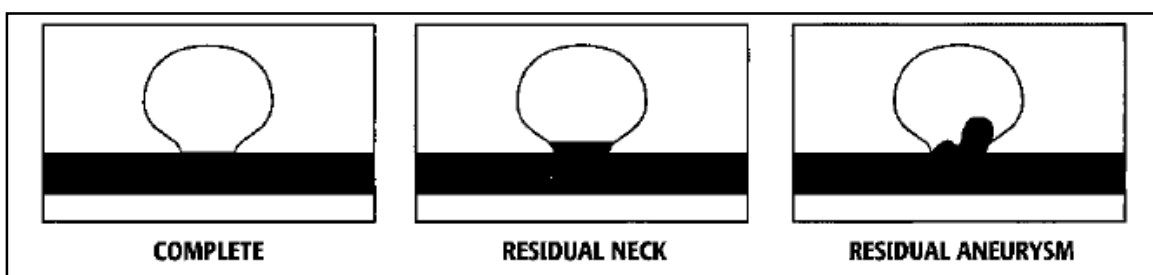
Pom rn detailn jsme dosud rozebrali komplikace manifestující se neurologickým postiflením pacienta. V-echny vý-e jmenované studie v-ak vedle t chto komplikací téfl udávají tzv. technické komplikace. Jedná se o r zné problémy s odpoutáváním kojl í jejich protruzí do mate ské tepny. Dal-í nep íjemnou p íhodou jsou t íselné í retroperitoneální hematomy. V-echny tyto komplikace auto i klasifikují jako p echodné, klinická odezva není

považována za relevantní. Pochopitelně, pokud protrudující kojl vede k trombóze mateřské tepny i distální embolizaci je situace diametrálně odlišná, a bez výjimky též p  
oznána a autory poctivě započítána do MM.

Na základě uvedených studií a analýz literárních poznatků můžeme s jistým omezením konstatovat, že mortalita endovaskulární léčby UIA se pohybuje kolem 1% a permanentní morbidita v rozmezí 5-10%.

### 1.8.2. Riziko recidivy a krvácení po endovaskulární léčbě aneuryzmatu

Ke zhodnocení anatomické úspěšnosti endovaskulární léčby se v písemnictví nejčastěji užívá tzv. Montrealská klasifikace podle Raymonda a Roye (246). Uzávěr AN je hodnocen na třístupňové škále. Kompletní okluze (stupeň I) znamená úplné vyaznění AN z oběhu, při angiografii se plní pouze mateřská tepna, není patrna ani část AN. Reziduální krček (stupeň II) charakterizuje defekt ve stěně tepny, opacifikuje se tedy pouze povodní vstup do AN, nikoliv AN samotné. Jakákoliv kontrastní náplň v povodním vaku AN definuje tzv. reziduální AN (stupeň III). Stupně I a II lze považovat za úspěšnou léčbu, III poté za selhání terapie (Obrázek 6).



Obrázek 6. Tzv. Montrealská škála okluze AN rozlišující kompletní okluzi (stupeň I), reziduální krček (stupeň II) a reziduální AN (stupeň III). Pevzato z (246).

Stupeň okluze se hodnotí bezprostředně po léčbě AN a při kontrolních vyšetřeních. Při zhoršení anatomického nálezu hovoříme o rekanalizaci, případně o rekurenci AN. V opačném případě o šprogresivní trombóze. Právě možnost rekanalizace AN a následného krvácení je hlavním zdrojem obav a největší dosavadní limitací endovaskulární léčby o vstupu do AN zůstává otevřená, není krytá intimou. Výrobci kójil na tento problém reagují neustávajícím uváděním stále nových spirálek na trh. K dispozici jsou tedy kójily potažené kyselinou polyglykolovou (25, 194, 214, 215), hydrogelem (46, 70), šchlupatě kójily (164) a dokonce radioaktivní (233, 235). Rovněž byla vyvinuta a zdokonalena celá řada technik, například okluze za pomoci došného uflití balónku (tzv. remodelační technika) (3, 50, 161, 188, 270), stentu (118, 174, 309) nebo různých šlepidel (168, 174, 183). Alfou-omegou těchto technických fines zůstává snaha o zajištění co nejděkladnější a nejtrvalejší okluze AN, jenom taková představuje maximální možnost protekce před dalším krvácením. Zlatým standardem, vůči kterému jsou uvedené techniky porovnávány, zůstává percutanční GDC. Jejich přínos však na své kvalitní zhodnocení teprve čeká (154, 319). Literatura je tedy doslova přesycena množstvím studií do detailně rozebírajících vývoj okluze AN vůbec, jejich rozbor by vydal na několik desítek stránek. Omezíme se proto pouze na souhrnné konstatování statistik plynoucích z těch kterých novějších významných studií a literárních metaanalýz. Jejich závěry lze uplatnit v širším kontextu a dobře odrážejí současný stav problematiky.

Technická úspěšnost v endovaskulární léčbě UIA bývá obvykle definována jako zavedení minimálně jedné spirálky do AN a pohybuje se vysoko nad 90% (27, 72, 78, 105, 114, 118, 193, 200, 216, 246, 275, 296, 303). Dodejme, že technicky neúspěšný výkon představuje to nejhorší, čemuž může léčba pacienta vystavit: pouze komplikacím, benefit je nulový. Kompletní okluze AN po zavedení posledního kójilu se podařilo dosáhnout ve 47-82% léčených UIA, reziduální kréck i vysoký stupeň okluze byl patrný v 18-42% a reziduální AN

ve 4-19% (27, 72, 82, 94, 105, 114, 193, 216, 246, 275, 296, 303, 322). Lepších výsledků se daří dosáhnout u menších AN a u AN s uříkem (78, 193, 246, 275).

Další vývoj okluze AN výborně ilustruje práce Standhardt et al (275). Iničiální byla kompletní okluze patrná u 57,5% AN, reziduální krmek u 34% a reziduální AN u 8,5%. V dalším sledování došlo k snížení počtu AN s kompletní okluzí (na 47,9%) i s reziduálním krmkem (na 23,9%) na úkor nárůstu počtu reziduálních AN (28,2%). Celkem 32 AN (16,1%) bylo nutno znovu re-ít (275). Naopak povzbudivé výsledky prezentoval Im et al. Stabilní okluze byla patrná u 94,1%, rekanalizace u 5,9%. Autor však neuvádí bližší vývoj okluze podle iničiálního stupně, za stabilní v zásadě tak může být považován i reziduální krmek i AN, které byly po terapii patrné u 18%, respektive 5% AN (114). Rekanalizace kojlovaného UIA se dle velkých studií pohybuje mezi 12-32% (27, 78, 106, 193, 296), k trombóze dochází u 8-36% (72, 78, 106, 193). Rekanalizace závisí především na iničiálním stupni okluze, velikosti AN, velikosti krmku a poměru těchto dvou parametrů (72, 193, 246, 296). Čím větší je AN i jeho krmek, tím větší možnost rekanalizace. Dalším významným prediktorem vývoje je stabilita okluze na následných kontrolních vyšetřeních. Pokud nedošlo k morfologické změně k horšímu na dvou kontrolních angiografiích během roku, bylo riziko další rekanalizace pouze 4,3%, v opačném případě 41,7% (106). Celkově je nezbytné ve 2-16% případů přikročit k dalšímu výkonu pro grafickou rekurenci (27, 72, 93, 106, 114, 239, 246, 275, 296). Komplikace během těchto opakovaných embolizací, stejně jako při kontrolní DSA, nutno počítat mezi MM, náštějí nejsou příliš časté (93, 239), v případě kontrolní DSA pak přímo vzácné (47).

Obávanou manifestací rekanalizace UIA představuje jeho ruptura. Jelikož jednotlivé studie nemají potřebnou statistickou sílu k jejímu bližšímu kvantifikování, provedli Lanterna et al. metaanalýzu 30 studií (157). Zahrnovala 703 pacientů s celkovou dobou sledování 1416 pacient-roků. Endovaskulárně ošetřené UIA bylo příčinou SAK u 13 pacientů. Roční riziko

krvácení po endovaskulárním ošetření UIA bylo stanoveno na 0,9% (95% CI: 0,41-1,4%).  
fládná z pozorovaných ruptur nenastala u AN menšího 10 mm i u AN kompletně  
vyzraženého. Avšak rovněž riziko ruptury u AN většího nežli 10 mm jím bylo 3,5% (95% CI:  
0,8-6,2%). Toto riziko se velmi blíží studii ISUIA (8, 322). Nekompletní endovaskulární  
terapie takovýchto AN může negativně ovlivnit jejich přirozený průběh a iatrogen zvýšit  
riziko ruptury. Patofyziologickým mechanismem se jeví tzv. šcompliance mismatch uvnitř  
AN: modifikací stávajících hemodynamických parametrů dochází k precipitaci ruptury cestou  
zvýšeného teplotního napětí u stenózní AN (76, 81). Podobný fenomén je dobře znám u  
nekompletně vyzražených arteriovenózních malformací, kde parciální terapie může zvýšit  
riziko krvácení z malformace (4, 20, 21, 220).

Výše uvedené tvrzení, že k fládné ruptuře nedošlo u AN menšího nežli 10 mm a u  
kompletně embolizovaného AN, nutno kriticky zhodnotit (157). Doba sledování  
v jednotlivých studiích byla příliš krátká, než aby mohla z dlouhodobého pohledu blíže  
stanovit skutečné riziko ruptury. SAK z kompletně vyzraženého UIA je v literatuře též dobře  
popsaná záležitost (34, 99, 107, 173, 282).

Záměrně jsme předešlé odstavce omezili na neprasklá AN, ve srovnání s nimi prasklá  
AN zejména rekanalizují signifikantně častěji (48, 232), a koliv aktuální metaanalýza literatury  
toto nepotvrdila (65). Kompletní okluze prasklého AN zaručuje dobrou protekci před  
opakovaným krvácením, z dlouhodobého hlediska se však nekompletně vyzražené plovodn  
prasklé AN přibližuje přirozenému průběhu UIA (40, 238, 302). Dlouhodobá odolnost  
endovaskulární léčby zůstává tedy nadále nezodpovězenou otázkou.



## 1.9. Srovnání léčebných modalit a přirozeného průběhu

V předcházejících kapitolách bylo na UIA pohlíženo ze tří úhlů pohledu: přirozený průběh, chirurgická a endovaskulární léčba. Nyní se pokusíme o jejich vzájemné porovnání. Na úvod předstíráme, že přímá konfrontace přirozeného průběhu UIA není k dnešnímu dni možná v žádnou z léčebných modalit, chybí jejich přímé porovnání v randomizované studii. Ze stejného důvodu nelze validně stanovit, které léčebné řešení je lepší pro UIA.

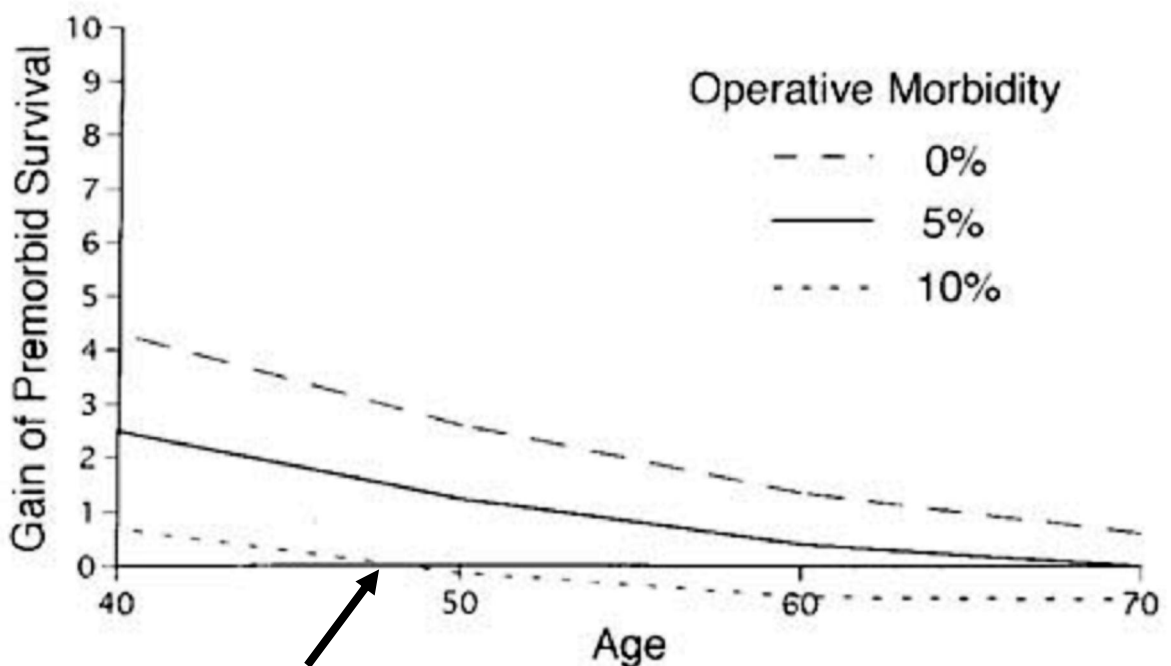
### 1.9.1. Přirozený průběh a léčba

Jedním ze způsobů srovnání přirozeného průběhu a terapie je epidemiologická populační studie na velkém počtu pacientů. Britz et al. analyzovali databázi všech pacientů, kteří podstoupili operaci AN ve státě Washington v letech 1978-2001 (35). Porovnali 1062 pacientů po chirurgickém výkonu s 1092 pacienty s UIA, kteří léčení nebyli. Operovaní pacienti měli signifikantně nižší 30 denní mortalitu (5,5% oproti 7,6%) a tento rozdíl přetrvával po dobu 10 letého sledování (24% oproti 44,5%). Podobně bylo signifikantně méně úmrtí na neurologickou příčinu (SAK nevyjímaje) u operovaných pacientů (2,3% oproti 5,6%). Závěry nutno interpretovat s omezením vzhledem ke složení obou skupin: neoperovaní pacienti byli starší, spíše muži a měli vyšší zastoupení komorbidit (35).

Další, poměrně oblíbený, způsob konfrontace přirozeného průběhu s rizikem léčby představují matematické a statistické modely. Všechny berou v úvahu celou řadu předpokladů: například normální předpokládanou délku života, MM SAK, MM léčby, protekci před krvácením a další. Na jejich základě jsou pak vytvářeny grafy odrážející eventuelní přínos léčby. Například Chang et al. (109) porovnali operativní MM (0-2%), riziko ruptury AN (0,5-2%/rok) ve věkových skupinách 40-70 let. Přínos operativního řešení vyjádřen v prodloužení předpokládané délky života. Při 2% MM operativní léčby a ročním riziku ruptury 1% bylo prodloužení předpokládané délky života pro 40 letého pacienta 3,4 roku, ale pro 70

letého jifi jen 0,4 roku. Se stoupajícím v k em se tedy benefit terapie snižoval (109).

Yoshimoto do Markovova rozhodovacího modelu mimo jiné zakomponoval je-t de novo vznik AN a nár st jeho velikosti (329). Benefit pramenící z lé by vysoce odvisel od velikosti AN; 60 letý pacient s AN men-ím neřli 7 mm z lé by neprofitoval, práv naopak. Podobné analýzy provedli i dal-í auto i (13, 124, 132, 159, 280, 292). Obvyklým záv rem je definování ur ité skupiny pacient a jejich specifických AN, ve které jifi lé ba postrádá sv j p ínos a pacienta naopak více ohrořuje svými komplikacemi, jak dokládá ilustra ní Obrázek 7.



Obrázek 7. Graf zobrazující klesající zisk rok ťivota pro chirurgickou lé bu UJA v závislosti na její MM a v ku pacienta. P i opera ní MM 10% p estává být lé ba p ínosná ve v ku kolem 48 let (-řpka). P evzato z (109).

Odli-ným zp sobem postupovali Krisht et al (149). Nejprve kriticky zhodnotili MM vlastního souboru 116 operovaných pacient (0,8% mortalita, 3,4% morbidita). Své pacienty poté řdosadiliř do studie ISUIA (8, 322) a do studie Juvelovy (130). Dle dat studie ISUIA by v 10 letém sledování byla MM souboru 12,1%, v Juvelov poté 7,35%. Rozdíl byl oproti ob ma studiím statisticky signifikantní pro mortalitu, pro morbiditu jifi nikoliv. P i pouze p tiletém sledování jifi rozdíl signifikantní nebyl. Dle autor dosáhla chirurgická terapie

lepších výsledků ve srovnání s pirozeným průběhem u pacientů s předpokládanou délkou života minimálně 10 let. Toto tvrzení je podpořeno vynikajícími výsledky autora a neměly bychom jej tedy zobecňovat na pracovišti s menší erudicí.

Ani ISUIA sama nezůstala učetena dalších analýz. Vindlacheruvu et al. porovnali MM chirurgické a endovaskulární léby této studie s pirozeným průběhem UIA (301). V kově specifikované roční riziko úmrtí v obecné populaci známé z národních statistik autoři postavili proti MM a ročnímu riziku ruptury AN právě ze studie ISUIA. V potaz byla též brána lokalizace a velikost AN, či zda se jednalo o AN incidentální nebo následné. Pravděpodobnost špatného výsledku po SAK byla počítána jako 75%. Uvedené parametry umožňují dle autorů 22 kombinací. Pro vybrané byl prezentován graf zobrazující roky života zachráněné i ztracené lébou a v k, ve kterém terapie ztratí své opodstatnění, tzv. v k překročení nuly o šzero crossing age (viz též Obrázek 7). Grafy mají celou řadu společných znaků: po et rok života zachráněných lébou klesá s narůstajícím v k. Pro každé AN existuje v k, po kterém již dochází ke ztrátě očekávaných roků života následkem léby. Pro incidentální AN menší než 7 mm v přední cirkulaci jakákoliv terapie po 20 letech v k vedla ke ztrátě očekávaných roků života; dále vodem je nejmenší možné teoretické riziko ruptury těchto AN. Pro zbylá AN (tedy pro ta šnebezpečnější) byla terapie přínosná, pokud bylo očekávané přežití delší než 15-45 let, což pro normální populaci odpovídá věku 45-70 let. Roky života zachráněné u mladší populace byly velmi variabilní; záleží na typu AN. Naopak, v k překročení nuly příliš variabilní nebyl; tento je hlavně určen rizikem léby, které s v k narůstá. Limitací této práce je samozřejmě závislost na ISUIA a kvalitě provedných dat (301).

Věchny výše uvedené studie a analýzy trpí celou řadou metodologických neduhů: selekce pacientů, příliš hrubá definice MM, ztráty pacientů při sledování, předpoklady vycházející z jiných studií nemusí být oprávněné nebo chybí nezávislé hodnocení klinického stavu pacienta atd. Hlavně v literatuře chybí kvalitní přímé porovnání dvou dob

srovnatelných skupin pacientů, z nichž jedna podstoupí léčbu a druhá bude dlouhodobě léčena konzervativně. Právě taková studie srovnávající riziko endovaskulární léčby a přirozený průběh AN v současnosti probíhá (TEAM) (231). Randomizováno bude 2002 pacientů stejným dílem mezi endovaskulární léčbu AN a konzervativní postup, tedy prostou observaci. Studie bude probíhat po dobu nejméně 14 let: tři roky pro nábor pacientů a minimálně 10 let sledování. Hlavním cílem studie je zjištění kombinované MM z intrakraniální hemoragie i následkem endovaskulární léčby. Dále pak zjištění četnosti intrakraniálního krvácení v obou skupinách, morbidita endovaskulární léčby, morfologické výsledky po 5 a 10 letech, celkový klinický stav v tuto dobu a kvalita života pacienta (236). Výsledky tedy nebudou k dispozici celou řadu let, možná i desetiletí. Snad bychom mohli říci, že tato studie je pro naši generaci neurochirurgů. V době, kdy budou výsledky k dispozici, budou ti starší již v důchodu. Do té doby se při informování pacientů musíme spoléhat na literární údaje a kritické hodnocení vlastní MM. Model porovnávající přirozený průběh a MM endovaskulární léčby vlastního souboru bude prezentován ve výsledkové části této práce.

### 1.9.2. Porovnání chirurgické a endovaskulární léčby neprasklých mozkových aneurysmat

Současná literatura při absenci randomizované studie nabízí k porovnání endovaskulární a chirurgické léčby UIA v zásadě pouze dva typy studií. Jednak se jedná o analýzy rozsáhlých databází hospitalizovaných pacientů. Tyto studie odhalí mortalitu za hospitalizace, avšak morbidita bývá obvykle definována jako dimise do jiného zdravotnického zařízení či rehabilitačního ústavu. Taková definice morbidity je poměrně hrubá, zejména neuropsychologických následků propuštěných pacientů není reálné, stejně jako dlouhodobého stavu pacienta. Druhý typ studií pak představují série pacientů z jednoho či více center s různou kvalitní metodologií. Významné studie obou typů studijního rozboru rozebereme v následujících odstavcích.

Před 10 lety srovnali Johnston et al. (122) 2357 pacientů léčených chirurgicky s 255 endovaskulárně v 60 univerzitních nemocnicích v USA, za účelů výše definovaných kritérií MM (morbidita rovná se příklad do rehabilitačního zařízení). Mortalita byla signifikantně nižší u pacientů léčených endovaskulárně (0,4% oproti 2,3%), stejně jako celková MM (10,6% oproti 18,5%) a délka pobytu v nemocnici. Již samotná skladba nemocnic mohla významně ovlivnit výsledky: 42 z 60 neposkytovalo endovaskulární léčbu vůbec, 90% pacientů léčených endovaskulárně bylo ze čtyř center. Jak zmínováno dříve (102), centralizace pacientů vede k lepším výsledkům. Charakter studie dále nemohl zohlednit další faktory potenciálně vedoucí ke zkreslení závěrů: chyby při zadávání kódů pacientů a výkon do databáze, významné rozdíly mezi léčenými pacienty a v neposlední řadě, již zmínovaná definice morbidity. Chirurgicky léčení pacienti se mohou zotavovat pomaleji, ale jejich zotavení může být úplné i přes přechodný pobyt v rehabilitačním zařízení. Mortalita po propuštění navíc nemůže být zohledněna vůbec (122).

Stejně autoři podobnou metodologií zhodnotili léčbu UIA ve státě Kalifornie na vzorku 1699 chirurgicky a 370 endovaskulárně léčených pacientů (126). Také tyto závěry se velmi podobaly výše uvedené studii. Mortalita za hospitalizace byla signifikantně vyšší u chirurgicky léčených pacientů (3,5% oproti 0,5%), stejně jako celková MM (25,4% oproti 9,7%). Během doby studie (1990-1998) se MM endovaskulární léčby signifikantně snižovala, chirurgické nikoliv. Centra léčení rovněž po ošetření pacientů měla signifikantně nižší MM nežli centra s malým počtem pacientů. Limitace této práce se však týkají od dříve uvedených, její výsledky tedy nelze generalizovat.

Další studie z této kategorie došla již k lehce odlišným výsledkům, odvislým od definice MM (17). Mortalita sama o sobě již nebyla signifikantně rozdílná (2,1% chirurgie oproti 1,7% endovaskulární). Přechod do dlouhodobého rehabilitačního zařízení spolu s mortalitou se též signifikantně nelišily mezi oběma terapeutickými modalitami. Zahrneme-li

do definice MM i dimisi do krátkodobého rehabilitačního zařízení, poté je rozdíl již signifikantní ve prospěch endovaskulární léčby (9,1% oproti 18,4%). Jazyk na vahách zdravotní i pacienti nad 65 let, kteří byli překládáni do krátkodobých rehabilitačních ústavů. Pro úplnost je třeba uvádíme výsledky dvou takovýchto studií: Cowan et al. nenalezli signifikantní rozdíl v mortalitě, ale více chirurgických pacientů bylo přeloženo jinam nežli domů (51). Ve studii Higashidy et al. již význačně endovaskulární léčba lépe jak v mortalitě tak morbiditě (97). Metodologické nedostatky však zůstávají stejné.

Krátký pohled studií jednotlivých center zahrnuje například u Johnstona et al (125). Pomocí zvláštním metodologickým postupem, který autoři nazvali šblinded prospective review, seletovali z 216 pacientů 130 (68 chirurgicky a 62 endovaskulárně léčebných). Obě skupiny byly dobře srovnatelné ve všech základních parametrech, pouze pacienti podstupující endovaskulární léčbu byli nepatrně starší (o čtyři roky) a spíše se prezentovali lokálními příznaky z tlaku AN. Ke zhoršení o dva a více bodů na Rankinově škále došlo u 25% chirurgicky a u 8% endovaskulárně léčebných pacientů. Při analýze všech 216 pacientů byly výsledky podobné (28% oproti 5%). Délka hospitalizace a náklady na léčbu byly téměř signifikantně vyšší v chirurgické větvi. Intrakraniální krvácení bylo pozorováno u čtyř pacientů, jeden z nich byl léčen chirurgicky. Rozdíl však nedosáhl statistické významnosti. V porovnání s chirurgií hodnotí autoři endovaskulární léčbu jako slibnou techniku, její dlouhodobou účinnost však nelze zatím potvrdit (125).

Brilstra et al. prospektivně porovnála 32 chirurgicky a 19 endovaskulárně léčebných pacientů (34). Zhoršení na Rankinově škále po operaci autoři pozorovali u čtyř (13%) pacientů, kdežto po endovaskulárním výkonu u dvou (10%). Avšak zásadní příspěvek této práce spoívá v hodnocení kvality života pomocí dotazníků SF-36 a EQ-5D a v hodnocení deprese a úzkosti. Tím sice po operaci byla u pacientů významně ovlivněna kvalita života ve srovnání se stavem před ní. Oproti normální populaci pacienti téměř často trpěli depresí a

úzkostí. Do roka došlo k významnému zlepšení, avšak p rovozních hodnot dosaženo nebylo. U endovaskulární léčby k ovlivnění kvality života nedošlo. Studie tak zároveň zdůrazňuje nutnost užití širšího hodnocení stavu pacienta (34).

Prospektivně uplatněný protokol Raftopoulose, který považoval endovaskulární léčbu za metodu volby přinesl následující výsledky (228). V endovaskulární skupině 38 pacientů pozoroval 10% přechodných a 7,5% trvalých komplikací. Úspěšné obliterace AN bylo dosaženo v 70,7%. Ve skupině chirurgicky léčených 39 pacientů byla přechodná morbidita 16,3%, trvalá 1,7% a úspěšná obliterace v 94,9%. Je třeba upozornit na některá fakta, jež mohla výsledky ovlivnit. Autoři neuplatňovali remodelační techniku, čímž vysvětlují špatné anatomické výsledky. Dalším důvodem může být vysoké zastoupení AN s nevyhovujícím poměrem krk / vak. Počet komplikací v endovaskulární skupině se zdá být příliš vysoký, více než polovina nastala u pacientů s AN v oblasti a. cerebri media. Tato lokalizace není obecně považována za příliš vhodnou ke kójení, v této center zde lokalizovaná AN se léčí chirurgicky. Proto musíme brát zřetel autorů s těmito omezeními (228).

Spíše nežli upřednostnění jedné léčebné modalitě před druhou, jako v předchozím případě, povede k nejlepším výsledkům výběr léčebné metody pro dané AN. S touto filozofií dosáhli Gerlach et al. vynikajících výsledků (74). Nově vzniklý neurologický deficit se vyskytl u 6,4% operovaných a 7,7% kójených pacientů. P 1 roku po výkonu činila celková morbidita jen 2,3% (3 pacienti). Anatomické výsledky endovaskulární léčby však za klinickými pokulhávaly: kompletní obliterace byla patrná jen u 26 AN (66,7%), přitom muselo být znovu řešeno. Naopak chirurgická terapie vedla ke kompletní obliteraci v 93,6%, žádné reoperace nebyla třeba (74).

Porovnat všechny tři léčebné možnosti (konzervativní, endovaskulární a chirurgickou terapii) se pokusil Greving za užití Markovova modelu beroucí v potaz riziko ruptury, léčebné komplikace, formaci nového AN, jeho rekurence a eventuální ruptury, a konečně, MM SAH

(79). Pro 50 letého muže s AN mající 1% roční riziko ruptury bylo dořivotní riziko SAH 22,8% p i konzervativním postupu, 1,6% po operaci a 3,4% po endovaskulárním výkonu. V-echna uvedená rizika se s rostoucím v-ěkem sniřovala. Formace de novo AN p-řli-velký vliv na výsledky nem-řla. Vzhledem k del-římu p-řetí byla rizika lehce vy-ří u řenské populace (26,3% riziko SAH bez lé-řby, 2,1% po operaci a 4,1% po kořlování) (79).

Záv-řem pro úplnost je-řt zopakujeme výsledky studie ISUIA (322). Rok po výkonu řnila MM chirurgických pacient-ř 12,1% oproti 9,5% endovaskulárn-ř lé-řných.

### 1.9.3. Porovnání chirurgické a endovaskulární lé-řby prasklých mozkových aneuryzmat

Jelikofl je problematika prasklých mozkových AN mnohem více probádaná, nelze na tomto míst-ř nezmn-řit n-ř které významné studie. K dispozici máme metodologicky vícem-řn dobe postavené randomizované pokusy, jejichř výsledky ovlivnily lé-řbu AN jako takových, a jejichř záv-řry lze s jistou dávkou obez-řetnosti aplikovat i na AN neprasklá. Proto si zaslouří bliřřího pohledu.

První randomizovanou studií porovnávající chirurgickou a endovaskulární lé-řbu akutn-ř prasklých AN provedl jifl v letech 1995-1997 Vanninen et al (299). Za toto období auto i randomizovali do dobe srovnatelných skupin 52 (kořl) a 57 (klip) pacient-ř. Klinické výsledky t i m-říce po lé-řb-ř byly zcela srovnatelné a výsledný stav pacienta odvisel p-řdev-řím od říře SAK. Uspokojivého klinického stavu dosáhlo 81% pacient-ř lé-řných endovaskulárn-ř oproti 79% chirurgicky (p=0,36). Angiografické výsledky v p-řední cirkulaci byly signifikantn-ř lep-ří u klipovaných pacient-ř, naopak ve VB povodí se ukázala lep-ří endovaskulární lé-řba. P-ři ro-řním sledování nedo-řlo k řládné signifikantní zm-řn-ř, stav pacienta závisel hlavn-ř na incidenci vazospazmu, říře SAK, nutnosti zkratové operace a velikosti AN (146). P-ři neuropsychologických testech nebyl pozorován signifikantní rozdíl mezi ob-řma modalitami ani ve t-řech m-řících, ani v roce. V obou skupinách v-řak do-řlo



k signifikantnímu zlepšení za toto období (146). K podobným dlouhodobým výsledkům dospěli i jiní autoři (68). V rozsáhlejší studii stejný tým porovnával výskyt ischemických lézí na MRI rok po operaci i kojlu akutního prasklého AN (24). Klinické výsledky obou vtví byly opět porovnatelné, avšak chirurgičtí pacienti měli signifikantně větší ischemické léze v povodí mateřské tepny. Tyto léze dobře korelovaly s výsledky neuropsychologických testů. Všechny tři uvedené studie však pocházejí z jednoho centra, jejich výsledky tedy nelze generalizovat a spíše odrážejí vztáženou techniku tamějších odborníků a úroveň péče o pacienta po SAK.

Největší dosud publikovaná studie International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) randomizovala 2143 pacientů z 9559 možných ve 43 centrech do chirurgické (1070) i endovaskulární (1073) vtvě (182). Nábor pacientů byl předčasně zastaven pro jasnou převahu endovaskulární léčby, ale jejich sledování stále pokračuje. Obě vtvě byly dobře vyvážené, což se týká základních charakteristik pacientů. Téměř 88% pacientů bylo v dobrém klinickém stavu (WFNS stupeň 1 a 2). Více než 97% AN se nacházelo v přední cirkulaci, vtvěna pak v oblasti a. cerebri anterior i intrakraniálního úseku a. carotis interna; více než 92% AN bylo menších než 10 mm. Velká Británie se na počet pacientů podílela z více než z 76%. Tyto statistiky zde vyzdvihujeme zcela záměrně, aby vynikla studovaná populace. Dále zmíněné výsledky bychom proto neměli aplikovat na všechny pacienty po SAK. Rok po výkonu 23,7% pacientů podstupivších endovaskulární léčbu zemřelo nebo bylo ve špatném klinickém stavu oproti 30,6% pacientů léčených chirurgicky ( $p < 0,0001$ ). Právě tento rozdíl vedl ke zmiňovanému předčasnému zastavení studie. V dlouhodobém sledování (pět let) došlo ke smazání tohoto rozdílu: dobrého klinického stavu dosáhlo 626 ze 755 sledovaných (83%) endovaskulárních pacientů a 584 ze 713 sledovaných (82%) operovaných pacientů (184). Za tímto zřejmým stojí jejich dlouhodobější zotavení. A koliv endovaskulární léčba snižovala riziko následné epilepsie (185), právě opačný efekt byl pozorován u recidivy SAK

(184, 185). Roli riziko opakovaného SAK bylo stanoveno na 0,063% po klipu AN oproti 0,21% po léčbě endovaskulární. Analýza těchto dat vedla k závěru preferující chirurgickou léčbu u pacientů mladších 40 let (180). Opakovaný výkon na prasklém AN byl téměř 7x pravděpodobnější u endovaskulárních, komplikace těchto výkonů se však na výsledném klinickém stavu neodrazily (42). Podskupina pacientů starších 65 let více profitovala z endovaskulární léčby při lokalizaci AN na a. carotis interna i při odstupu a. communicans posterior; naopak AN na a. cerebri media byla vhodnější pro chirurgické řešení (248). Zajímavé je porovnání ceny obou léčebných modalit v této studii: žádný rozdíl neshledali autoři, pokud analyzovali pouze pacienty léčené ve Velké Británii (326), naopak přenesení výsledků do Spojených Států označilo endovaskulární léčbu jako dražší, ale spojenou s lepším výsledkem (172).

ISAT je oblíbeným cílem kritik (51), zde uvádíme jen některé hlavní výtky. Randomizováno bylo jen 22% pacientů z celkového počtu ošetřených v participujících centrech, což mohlo vést k selekci pacientů. Navíc 60% z vyšetřených podstoupilo operativní řešení (165) a jejich výsledný stav není znám. Pouze dva pacienti ve studii byli léčeni ve Spojených Státech, výsledky tedy nelze aplikovat na tuto zemi (90). Neobvykle vysoký počet opakovaných krvácení v obou větvích nutí k zamýšlení nad erudicí chirurgů i intervenčních radiologů. Autoři bohužel neposkytli data ohledně zkušeností jednotlivých center (např. počet AN léčených za rok). Podobně nezvykle dlouhý interval mezi SAK a chirurgickou léčbou (a během této doby množství opakovaných krvácení) nejspíše reflektuje specifické logistické (ne)možnosti Velké Británie. Již zmíněvaná skladba pacientů a AN neodráží typickou kohortu pacientů se SAK léčených v centru, kde není možná selekce.

Jaké je tedy hlavní poselství této studie? Pokud se určitě AN jeví stejně vhodné k léčbě jednou i druhou metodou, endovaskulární přístup by měl mít přednost.

Studie CARAT (Cerebral Aneurysm Rerupture After Treatment) porovnává mimo jiné rozdíl v opakovaném SAK mezi nerandomizovanými kohortami pacientů po endovaskulárním i chirurgickém ošetření prasklého AN. Roční riziko reruptury po roce sledování bylo stanoveno na 0,11% (95% CI: 0-0,63%) pro zakojlované AN a 0% (95% CI: 0-0,14%) pro zaklipované AN (11). Riziko reruptury v prvním roce pro všechny pacienty bylo 2,2%, ve druhém roce 0,2% a nulové posléze (121). Uvedené vysvětluje fakt, že 17 z 19 reruptur proběhlo během měsíce po výkonu. Riziko reruptury jako takové bylo vyšší u endovaskulárně-šetřených AN: 3,4% oproti 1,3% u chirurgicky. Rozdíl inklinoval k signifikanci, avšak nedosáhl jí. Riziko reruptury se významně snižovalo se zvyšující se okluzí AN (121). Studie CARAT tak v podstatě potvrdila výsledky ISATu co se týče rizika opakovaného SAK.

Jako poslední zmíníme studii porovnávací riziko opakovaného SAK u adekvátně zakojlovaných prasklých AN, (tedy těch s více než 90% okluzí), a zaklipovaných AN (257). Ve vysoce vyselektované skupině 283 pacientů s adekvátní okluzí na primární kontrole došlo k následné ruptuře pouze u jednoho pacienta, dvě reruptury byly suspektní. Toto odpovídá osmileté kumulativní incidenci 0,4% (95% CI: 0,4-1,2%). Rekurentní SAK byl pozorován u 17 ze 748 zaklipovaných AN, v osmileté kumulativní incidenci se jedná o 2,6% (95% CI: 1,2-4,0%). Ohledně pacientů bez adekvátní okluze autoimunitní, a koliv jak patrně nejen z výše uvedené studie CARAT (121), právě stupeň okluze AN je rozhodující pro protekci před krvácením. Primární porovnání s chirurgickou léčbou tedy pokulhává (257).

Na výsledky dalších tří randomizovaných studií (Barrow Ruptured Aneurysm Trial o BRAT, HydroCoil Endovascular Aneurysm Occlusion and Packing Study o HELPS (318) a Cerecyte Coil Trial) si musíme ještě popřesáhnout, jistě přinesou cenná data ohledně léčby prasklých AN.

Závěrem části porovnávací obléčebné modality AN musím jako neurochirurg s jistou dávkou závisti konstatovat, že endovaskulární léčba se na základě současných literárních poznatků jeví jako –eternitnější k pacientovi, je zatížena menším rizikem komplikací, avšak její dlouhodobá účinnost zůstává pro nejlepším nejistá. Její dobré výsledky však paradoxně přispívají k minimalizaci komplikací neurochirurgů a celý nábor tak posouvají kupedu, nemám tedy obavy, že by AN vymizela z operačních sál.

## 1.10. Shrnutí poznatk

- prevalence UIA se v populaci pohybuje mezi 0,5-2%
- nejobávaným projevem AN je jeho ruptura a následné SAK
- MM SAK se pohybuje kolem 60-70%, neuropsychologické následky jsou časté
- roční incidence SAK v ČR je zhruba 5-7:100,000 obyvatel
- většina UIA tedy nepraskne, pokud ano, následky jsou devastující, preventivní řešení je velmi atraktivní, avšak je třeba jej postavit proti riziku aktivní léčby
- riziko ruptury zvyšuje narůstající velikost AN, lokalizace ve VB povodí a SAK v anamnéze
- široké užití screeningu nelze dle současných poznatk doporučit
- MM chirurgické léčby se pohybuje mezi 10-15% a závisí především na lokalizaci, velikosti AN a věku pacienta
- roční riziko ruptury UIA po klipu jsou řádově desetiny procenta
- MM endovaskulární léčby se pohybuje mezi 5-10%
- roční riziko ruptury UIA po kojlu je řádově 10x vyšší nežli po klipu a narůstá s velikostí AN a neúplnou okluzí
- zhruba 30-40% zakojlovaných AN rekanalizuje a 10% je nutno opakovaně léčit
- lepších výsledků dosahují obě techniky v centrech s velkým počtem pacientů
- přímé porovnání přirozeného průběhu UIA, endovaskulární a chirurgické léčby dodnes není k dispozici
- jak pro chirurgickou, tak endovaskulární terapii existují pacienti, u nichž riziko léčby převládá přirozený průběh onemocnění
- endovaskulární léčba se na základě současných literárních pramenů jeví jako méně vhodná k pacientovi, avšak její dlouhodobá účinnost zůstává nejistá

## 2. Cíle studie

Cílem studie bylo komplexní zhodnocení endovaskulární léčby UIA na pracovišti s velkou spádovou oblastí a porovnání její MM s pirozeným průběhem známým z literatury.

Konkrétně se jednalo o následovné:

1. Technická úspěšnost endovaskulárního výkonu (Kapitola 4.1.)
2. Okluze UIA bezprostředně po embolizaci (Kapitola 4.2.)
3. Vývoj okluze v čase, tedy rekanalizace či progresivní trombóza (Kapitola 4.3.)
4. Nutnost opakovaného znečištění rekanalizovaného UIA (Kapitola 4.3.)
5. Komplikace léčebných výkonů a jejich klinická manifestace (Kapitola 4.4.)
6. Další vývoj neurologického deficitu způsobený přímým tlakem AN (Kapitola 4.5.)
7. Stav pacientů během sledování (Kapitola 4.6.)
8. SAK z ošetřeného UIA během doby sledování (Kapitola 4.6.)
- 9. Porovnání permanentní MM s pirozeným průběhem UIA z literatury pomocí matematického modelu (Kapitola 4.7.)**
- 10. Definice pacientů, u nichž je léčba UIA indikována (Diskuze)**

### 3. Materiál a metodika

V letech 2004-2005 jsem dostal příležitost pobýt měsíc na stipendijním pobytu ve Frenchay Hospital v Bristolu (Velká Británie). Již dřívější kontakty s tamním neurochirurgickým a neuroradiologickým oddělením vyústily ve spolupráci, jejíž výsledky byly nejen publikovány v impaktovaných časopisech (27, 238, 239) a předneseny na mnoha kongresech, ale tvoří i podklady pro níže uvedenou práci. Při jejím hodnocení prosím také o pamatování, že nevíme, co platí v Británii, platí i jinde ve světě v našich podmínkách. Prezentovaná data jsou výsledky pouze jednoho, byť velmi aktivního pracoviště s velkou spádovou oblastí a tudíž vysokým objemem pacientů.

#### 3.1. Populace pacientů

Všechni pacienti, kteří prodělali léčbu UIA ve Frenchay Hospital za období prosinec 1996-září 2005 byli identifikováni z prospektivně vedené databáze. Celkem se jednalo o 131 pacientů (93 žen a 38 mužů) u nichž bylo léčené endovaskulárně 151 UIA. Průměrný věk souboru činil 51 let (2-82 let). Předcházející SAK vedlo k diagnóze 77 dalších UIA u 66 z těchto 131 pacientů. Předvodní prasklé AN bylo identifikováno na základě rozložení krve na CT, vzhledu AN (přede vším pak jeho velikosti a tvaru) a přítomnosti eventuálního vazospazmu. Toto AN bylo většinou primárně během péče o pacienta po SAK, další AN následovně při dobrém zotavení se z iniciálního krvácení. U dalších 24 pacientů se stejný počet AN projevil fokálním neurologickým deficitem plynoucím z tlaku na okolní struktury. Nesouvisející zobrazovací vyšetření vedlo k diagnóze 50 incidentálních UIA u 41 pacientů. Celkem 65 pacientů (49,6%) mělo vícečetná AN. Základní data populace jsou shrnuta v Tabulce 2.

Muži: ženy	93: 38	
Průměrný věk (rozmezí)	51 (2-82) let	
Předchozí SAK	66 pacient	77 aneurysmat
Lokální tlak	24 pacient	24 aneurysmat
Náhodný nález	41 pacient	50 aneurysmat
Celkem	131 pacient	151 aneurysmat
Vícečetná aneurysmata	65 pacient	

Tabulka 2. Základní charakteristika souboru pacientů a jejich aneurysmat.

### 3.2. Charakteristika aneurysmat

Ze všech 151 AN bylo 131 (87%) lokalizováno v přední cirkulaci a 20 (13%) ve VB povodí. Nejčastěji se UIA vyskytovalo v oblasti odstupe a. communicans posterior (36 AN, 24%) a a. cerebri media (34 AN, 22%). Jednotlivé zastoupení anatomických lokalizací ukazuje Tabulka 3.

Lokalizace	n	%
A. communicans posterior	36	24
A. cerebri media	34	22
A. oftalmica	30	20
A. communicans anterior	19	11
Bifurkace a. carotis interna	11	8
A. pericalosa	4	3
Bifurkace a. basilaris	11	7
Ostatní VB povodí	9	6

Tabulka 3. Lokalizace aneurysmat.



Většina AN byla malých (do 7 mm) 69 (64%). Střední velikost AN (8-12 mm) byla pozorována u 37 (24%) AN, velká (13-24 mm) u 12 (8%); počet AN (3%) bylo gigantických (nad 25 mm). Velikosti AN a jejich charakteristik jsou shrnuty v Tabulce 4.

Velikost AN	n	%
Malá (≤7 mm)	97	64
- úzký krček (≤4 mm)	61	
- široký krček (>4 mm)	36	
Střední (8-12 mm)	37	24
- úzký krček (≤4 mm)	9	
- široký krček (>4 mm)	28	
Velká (13-24 mm)	12	8
- úzký krček (≤4 mm)	3	
- široký krček (>4 mm)	9	
Gigantická (>25 mm)	5	3

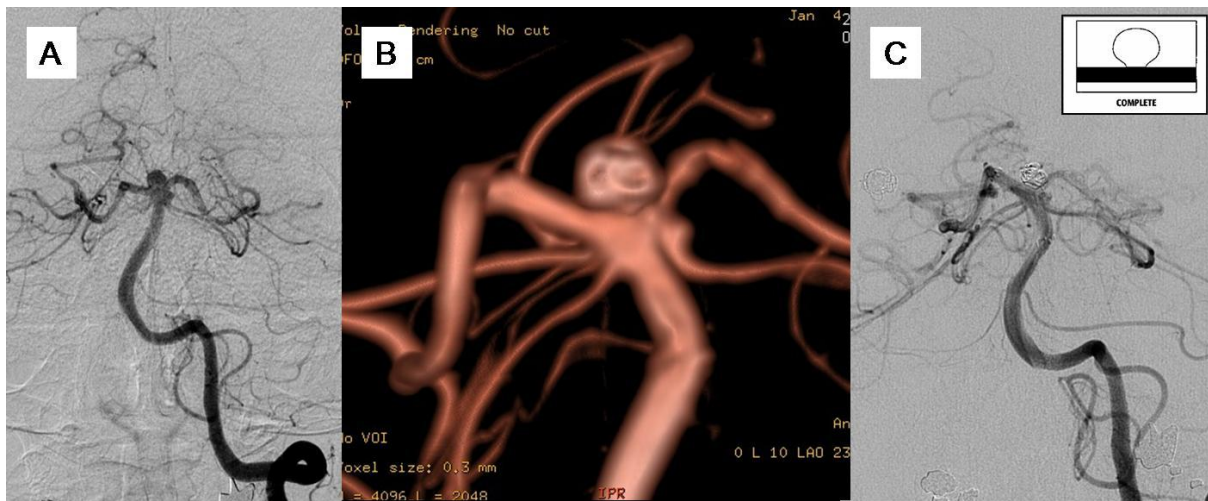
Tabulka 4. Velikost léčených UIA s uvedením rozměru krčku AN v každé skupině.

### 3.3. Komplikace a další sledování pacient

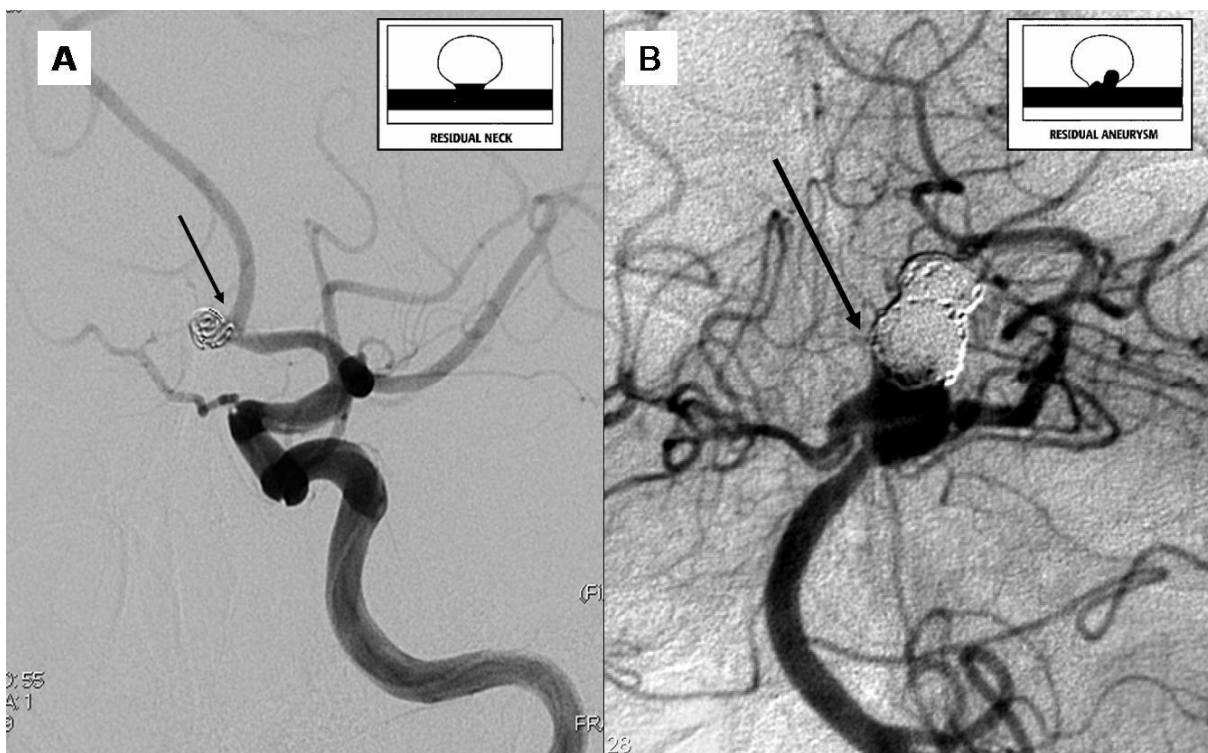
Neurologické komplikace během endovaskulárního výkonu byly klasifikovány jako hemoragické nebo ischemické (tromboembolické). Tyto byly dále rozděleny na klinicky naměřené (tedy takové, jejichž diagnóza byla pouze radiologická, na klinickém stavu pacienta se neprojevily), přechodné (k plné úpravě došlo během výkonu) a trvalé (persistence neurologického deficitu po výkonu). Jakákoliv změna v neurologickém stavu ve srovnání se stavem před výkonem byla považována za neurologickou komplikaci. Toto se týkalo především pacientů po SAK, u kterých nedošlo k plné úpravě klinického stavu a trvalo neurologické postižení. Toto však nikdy nebylo tak vážné, aby pacienty omezovalo v běžném

flivot . Výsledný klinický stav pacienta byl hodnocen pomocí Glasgow Outcome Scale (120), a to b hem kontrolní DSA (-est m síc po výkonu) nebo p i kařdoro ní následné MRAg. Vyjma zobrazovacích vy-et ení, byli v-ichni pacienti sledováni cestou pravidelných ambulantních náv-t v. V-echny dal-í komplikace vedle neurologických byly téř zaznamenány. Vývoj neurologického deficitu zp sobeného tlakem samotného AN byl klasifikován jako úplné zotavení, pokud do-lo k plné regresi symptom ; áste né, pokud bylo zlep-ení neúplné; beze zm ny a zhor-ení.

P i dimisi m l kařdý pacient naplánovanou kontrolní DSA po -esti m sících, po této následovala kařdoro ní MRAg. Pokud na této bylo podez ení na rekanalizaci AN, indikovali jsme následn DSA. Recidivující AN byla opakovan o-et ena, pouze pokud to aktuální klinický stav pacienta dovoloval. Stupe okluze AN byl klasifikován pomocí jifl zmi ované Montrealské -kály podle Raymonda-Roye (246): kompletní okluze (stupe I) ó nedochází k řládnému pln ní vaku AN i jeho kr ku; reziduální kr ek (stupe II) ó dochází k pln ní p vodního vstupu do AN; a kone n reziduální AN (stupe III), které charakterizuje kontrastní nápl v p vodním vaku AN. AN bylo považováno za stabilní, pokud na kontrolních vy-et eních nedo-lo ke zm n oproti minulým vy-et ením (nedo-lo k progresi k vy-ímu stupni). Jako rekanalizace byla definována nová oblast kontrastem se opacifikující (progrese k vy-ímu stupni). Jakékoliv AN s nezmn nou morfologií hodnocenou p vodn jako stupe III bylo ozna eno za rekanalizaci, stejn tak jako kařdé AN vyřadující dal-í e-ení. Progresivní trombóza pak definovala zlep-ení okluze mezi jednotlivými grafickými vy-et eními. Uřlitá -kála je schematicky znázorn na na Obrázku 6 p evzatém z citované práce (246) a na ilustrativních p íkladech (Obrázky 8 a 9).



Obrázek 8. AN na bifurkaci a. basilaris, jak patrné z DSA (A), jejíž 3D rekonstrukcí (B). Po i kontrolním vyšetření AN plně vyazeno (C).



Obrázek 9. A) Residuální krček (-ipka) na AN na a. communicans anterior po i kontrolní DSA.  
 B) Residuální aneurysma (-ipka) na kontrolní DSA po nepříliš úspěšné endovaskulární léčbě AN na bifurkaci a. basilaris.

Všechny endovaskulární výkony byly provedeny dvěma zkušenými intervenčními neuroradiology (Shelley A. Renowden a Andrew J. Molyneux) s nejméně třicetiletými zkušenostmi s endovaskulární léčbou mozkových aneurysmů na začátku této studie. Detailní popis endovaskulárního výkonu můžeme jako neurochirurgovi nepřísluší, zájemce odkazují na mnohé reference citované v části práce zabývající se endovaskulární léčbou (zejména pak Kapitoly 1.8. a 1.9.).

### 3.4. Matematický model

Jeden ze spoluautorů naší publikované práce (27) (P. Mitchell) již dříve publikoval modely porovnávající přirozený průběh UIA s riziky léčby (179, 301). Jejich cílem bylo definování benefitu léčby ve smyslu ovlivnění předpokládané délky života. Jelikož nejsou k dispozici randomizované studie, jako základní data posloužily samostatné populace pacientů, kteří byli buď léčeni nebo pouze observováni (hlavně pak ze studie ISUIA (322)). Pro model v této práci byla použita MM souboru a porovnána s průběhem UIA známým z literatury (45, 240, 313, 322). Byla provedena adjustace beroucí v úvahu rozdíl mezi našimi populacemi a literárními zdroji ve smyslu veliké distribuce a typu AN. Tento efekt se ukázal mít minimální význam, zodpovídal za méně než 1% celkového rizika léčby.

UIA jsme rozdělili do dvou skupin podobných jako ve studii ISUIA (322), tedy na AN projevující se jinak než SAK a na AN následná u pacientů s předchozím SAK. Rozdělení AN podle velikosti jsme učinili rovněž stejné:  $\leq 7$  mm, 8-12 mm, 13-24 mm a větší než 24 mm. Pro vzniklých sedm skupin (AN větší než 24 mm se v druhé skupině nevyskytlo) byl vytvořen model porovnávající přirozený průběh s MM souboru v každé podskupině pacientů s ohledem na věk.

V tomto modelu bylo rovní riziko ruptury považováno za konstantní věkem. Na základě spojitých Poissonových distribucí byly vypočteny 95% intervaly spolehlivosti. Klinický

výsledek po SAK byl klasifikován jako dobrý (fládné nebo minimální postiflení) a –patný (v–e ostatní). Riziko krvácení bylo znásobeno prospektivn pozorovanou MM SAK (75%) (301). Model dále p edpokládal ovlivn ní o ekávané doby p eflití pacienta s mozkovým AN; ve srovnání s b flnou populací je krat–í (63, 180, 243). P i vy azení AN jsme p edpokládali 90% ochranu p ed rupturou (180). Detailní metodologie matematického modelu je pro p ípadné zájemce uvedena v P íloze 11.1.

## 4. Výsledky

### 4.1. Technická úspěšnost

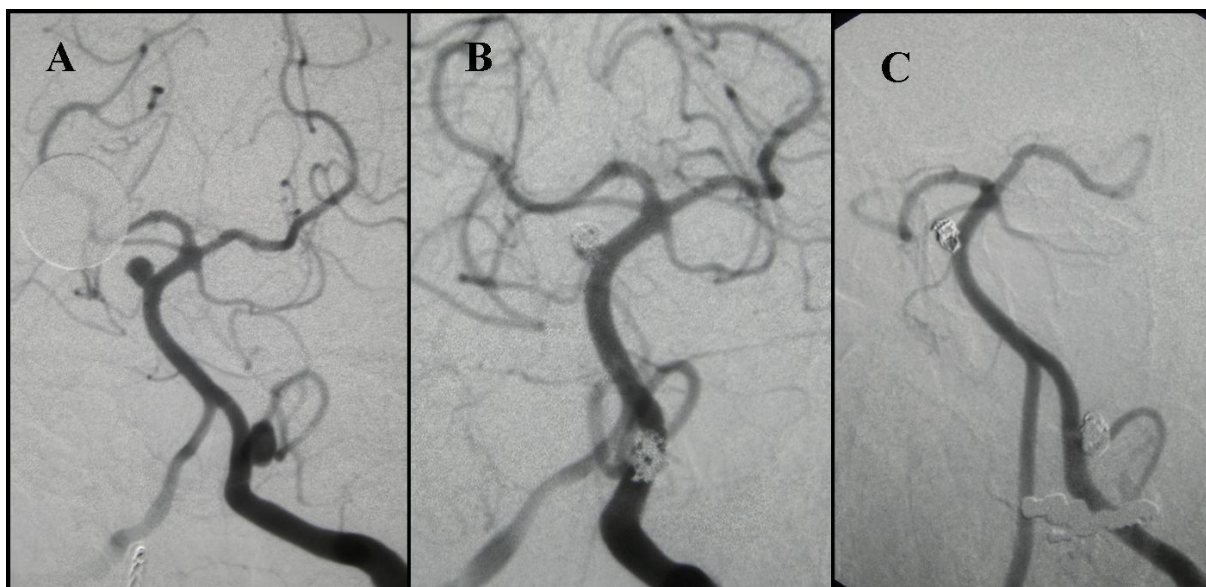
Technická úspěšnost byla definována jako katetrizace AN s odpoutáním alespoň jedné spirálky do jeho vaku. Celkem bylo provedeno 142 endovaskulárních výkonů (úspěšně pro rekanalizaci). Endovaskulární léčba byla technicky úspěšná u 145 AN (96%) a selhala u pět. Třechto pět pacientů podstoupilo nekomplikovaný neurochirurgický výkon. Poslední pacient bude probrán níže v rámci mortality.

### 4.2. Okluze aneuryzmatu bezprostředně po embolizaci

Jak zmíněno v předchozím odstavci, embolizace byla úspěšná u 145 UIA. Úplné okluze se podařilo dosáhnout u 92 AN (63%), reziduální krev zůstala patrná u 44 AN (30%) a reziduální plnění vaku u devíti AN (6%).

### 4.3. Vývoj okluze v čase a další řešení rekanalizace

Angiografická kontrola byla k dispozici u 112 pacientů ze 122 AN (85%). Stabilního výsledku se podařilo dosáhnout u 94 AN (77%), 28 AN (23%) rekanalizovalo. Z těchto je 17 klasifikováno jako stupeň II a jsou předmětem pravidelného MRAg sledování. Dalších 11 AN (pět malých, čtyři velká a dvě gigantická) bylo hodnoceno jako stupeň III; úspěšně pacient podstoupilo opakovaný výkon. Pro progredující rekanalizaci po opakované endovaskulární léčbě podstoupili dva pacienti nekomplikovaný neurochirurgický výkon. Další čtyři pacienti byli úspěšně léčeni pouze embolizací pro pokračující rekanalizaci. Zbývajících pět pacientů zůstává v observaci, dle vodem ke konzervativnímu postupu u těchto z nich je pokročilý věk a vyhlídka na technicky obtížný výkon (jak chirurgický tak endovaskulární) u zbylých dvou. Ilustrativní příklad pacienta se dvěma UIA ve VB povodí je uveden na Obrázku 10.



Obrázek 10. 48 letý muž vyšetřený pro bolesti hlavy. Patrná 2 UIA na pravé a. cerebelli anterior inferior (AICA) a levé a. cerebelli posterior inferior (PICA). A) DSA bezprostředně před embolizací. B) DSA bezprostředně po embolizaci: okluze AN na AICA hodnocena jako stupeň III (patrné plnění vaku AN), okluze AN na PICA nelze z této projekce hodnotit. C) kontrolní DSA po 1 roce: na AICA došlo k částečné progresivní trombóze, t. j. okluze hodnocena jako stupeň II, PICA poté jako stupeň I.

#### 4.4. Komplikace a jejich klinická manifestace

Ze 131 pacientů zůstalo 123 (94%) neurologicky intaktních nebo bez progresivního perzistujícího neurologického deficitu přetrvávajícího jako následek SAK.

Ke komplikacím došlo u 15 výkonů (10,5%).

Fatální hemoragická komplikace (0,7%) nastala u 51 leté ženy s incidentálním AN v oblasti levostranné bifurkace a. cerebri media. Pro široký krček u malého AN bylo předistoupeno k remodelační technice za pomoci balónku. Při jeho zkušebním nafouknutí (ještě před odpoutáním první spirálky) došlo k ruptuře AN s masivním SAK. Zástava intrakraniální cirkulace následovala vzápětí, ve které další terapeutická snaha již byla marná. Při jiné ruptuře bylo pravděpodobně náhlé prudké zvýšení tlaku v AN, jehož stlačení již bylo oslabeno.

Trombembolické komplikace byly pozorovány u 10 pacientů (7%). Klinicky významné (tedy patrné pouze v průběhu výkonu na DSA) byly tři. Krátkodobá hemiparéza regredující do dimise se vyskytla u pěti pacientů. Všichni byli hodnoceni jako GOS 5. U zbylých dvou pacientů pokračovala dysfázie a hemiparéza (GOS 3), k plné úpravě do půl roku došlo u jednoho z nich. Kombinovaná MM byla tedy 2,1% při dimisi a 1,5% (95% CI: 0,07-5,7%) při příjmu na kontrolu. Celkové riziko endovaskulárního výkonu tohoto souboru je signifikantně nižší nežli studie ISUIA (1,5% oproti 9,5%,  $p=0,0033$ , Fisherův test).

Mezi další technické komplikace nutno počítat protruze spirálek a jejich migrace do mateřské tepny, pokudě v jednom případě (1,4%). Balónková angioplastika postihla korekci kójl v prvním případě. U druhého pacienta bylo nutno šuplavaně kójl chirurgicky odstranit z bifurkace a. carotis interna. Celý výkon se současným chirurgickým ošetřením AN proběhl nekomplikovaně. Další výkon musel být předčasně ukončen pro asymptomatickou disekci a. carotis b hem katetrizace. Následný neurochirurgický výkon se obešel bez problémů. Jako poslední komplikaci musíme počítat tělní hematom, který postihl léčit konzervativně.

Bez ohledu na opakovaných endovaskulárních výkonů nedošlo k žádným komplikacím. Komplikace a jejich výsledky shrnuje Tabulka 5.



Komplikace	n	GOS	Poznámka
<b>Ruptura</b>	<b>1</b>	<b>1 (smrt)</b>	<b>Ruptura b hem zku-ební inflace angioplastického balónku</b>
Trombembolické	10		
- asymptomatické	3	5	Radiol. diagnóza, klinicky n mé
- p echodné (do dimise)	5	5	Hemiparéza pln regredující
- p echodné (do 6 m síc )	1	5	Hemiparéza a dysfázie pln regredující
<b>- trvalé (po 6 m sících)</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>Perzistující hemiparéza a dysfázie</b>
Protruze / migrace kojl	2	5	1x angioplastika, 1x chirurgický výkon
Disekce a. carotis	1	5	Asympt., následuje chirurgický výkon
T íselný hematom	1	5	Úsp -ný konzervativní postup
<b>Celkem</b>	<b>15</b>		<b>6 m sí ní MM 1,5%</b>

Tabulka 5. Komplikace b hem endovaskulárního výkonu a jejich klinický dopad.

#### 4.5. Vývoj neurologického deficitu zp sobeného tlakem aneuryzmatu

Z 24 AN prezentujících se p íznaky lokálního tlaku se 14 nacházelo p i odstupu a. communicans posterior, dv gigantická na bifurkaci a. cerebri media, ty i p i odstupu a. oftalmica, t i ve VB povodí a jedno na a. communicans anterior. U 15 pacient AN zp sobovalo parézu III. hlavového nervu a v p ti p ípadech zrakovou poruchu. U zbylých ty pacient se jednalo o hemiparézu, hydrocefalus a kmenové p íznaky.

Kompletní úprava neurologického deficitu po endovaskulární lé b byla pozorována u devíti pacient (38%), áste ná u dal-ích 10 (42%). Celkem tedy k ur ítému zlep-ení do-lo u 80% pacient . Zm na nenastala u ty pacient (17%), u posledního pacienta (4%) do-lo

k mírnému p echodnému zhor-ení parézy III. hlavového nervu. Vývoj neurologického deficitu ukazují Tabulky 6 a 7.

	n	Zlep-eno (%)	Zhor-eno (%)
Paréza n. III	15	12 (80)	1 (4)
Zrakové poruchy	5	5 (100)	
Ostatní	4	2 (50)	

Tabulka 6. Neurologický deficit p ed výkonem a následný vývoj.

	Malé	Velké	Gigantické	Celkem
A. communicans post.	10 (7)	4 (4)	-	14 (11)
A. oftalmica	1 (1)	3(3)	-	4 (4)
VB povodí	1 (1)	1 (1)	1 (0)	3 (2)
A. cerebri media	-	-	2 (1)	2 (1)
A. communicans ant.	-	1 (1)	-	1 (1)
Celkem	12 (9)	9 (9)	3 (1)	24 (19)

Tabulka 7. Lokalizace a velikost aneuryzmat zp sobujících p íznaky lokálním tlakem. (V závorkách uveden po et pacient s áste nou i úplnou úpravou.) Pozn.: AN st ední velikosti zp sobující lokální p íznaky se v sérii nevyskytlo.

#### 4.6. Stav pacientů během sledování

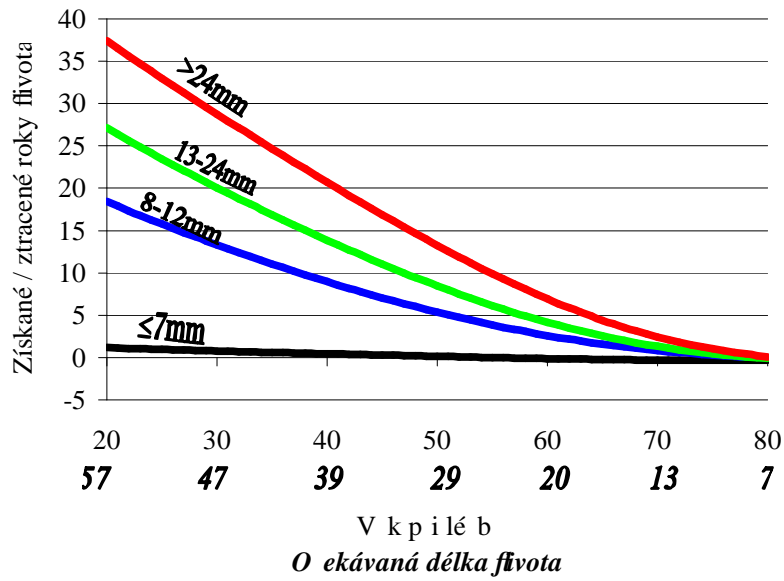
Informace o klinickém stavu byla k dispozici u všech pacientů, a koliv pouze 112 z nich podstoupilo kontrolní vyšetření DSA. Průměrná doba sledování činila 10,4 měsíce (2-67 měsíců). K úmrtí došlo u pěti pacientů. Perioperační mortalita je popsána výše. Tři pacienti zemřeli 3-6 měsíců po výkonu na nesouvisející onemocnění. V době výkonu nediodagnostikovaný karcinom laryngu byl příčinou smrti jednoho pacienta. Další dva pacienti podstoupili obecně chirurgický výkon a zemřeli na pooperační ventilační komplikace. Konečně, poslední pacient zemřel dva měsíce po endovaskulárním ošetření AN p i odstupu a. communicans posterior na kontralaterální hypertonické krvácení způsobené nejspíše patrně užívanou antihypertenzní léčbou. P i poslední ambulantní návštěva bylo 120 pacientů klasifikováno jako GOS 5, p i pacient jako GOS 4 (včetně následkem iniciálního SAK), jeden pacient jako GOS 3 (viz. Kapitola 4.4.), p i úmrtí je popsáno výše.

Během doby sledování nedošlo k intrakraniální hemoragii z ošetřeného UIA.

#### 4.7. Porovnání morbidity / mortality souboru s porozeným průměrem během

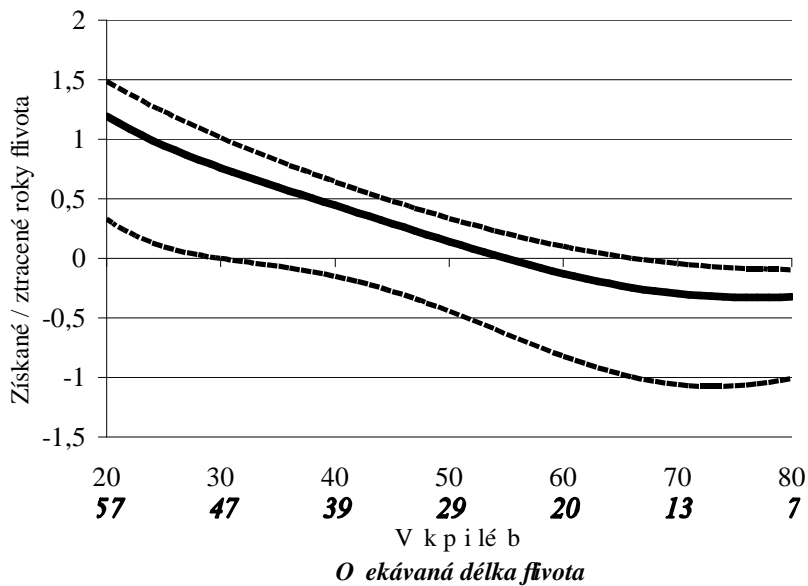
Porovnání MM a porozeného průměru ve skupině pacientů bez anamnézy SAK je ukázáno na Obrázku 11. Pro AN větší než 8 mm je jasně patrný pozitivní přínos endovaskulární léčby až do osmého decénia. Pro pacienty s AN menším než 7 mm je efekt poměrně hraniční, ve věku kolem 55 let překračuje nulu a posléze zůstává již negativní. Grafy zobrazující efekt endovaskulární léčby pro jednotlivé velikosti AN s korespondujícími 95% CI uvádí Obrázky 12-15, zdrojová data modelu vztažená ke věku a velikosti AN jsou uvedena v Příloze 11.2.

### Aneuryzma u pacienta bez SAK



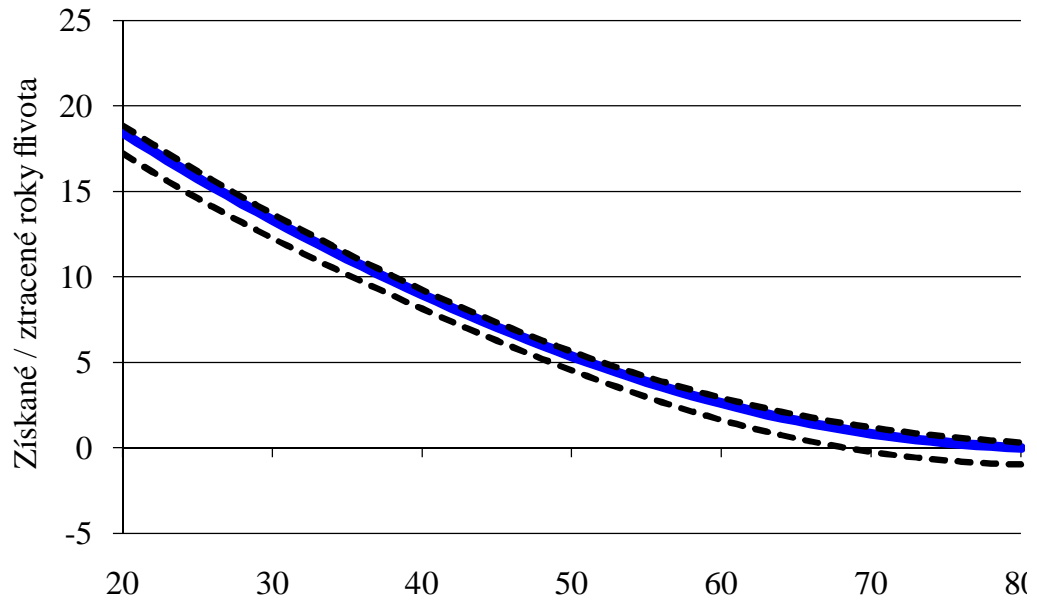
Obrázek 11. Porovnání přirozeného průběhu s endovaskulární léčbou u pacienta bez anamnézy SAK pro uvedené velikosti AN. Pro AN menší než 7 mm je efekt terapie hraniční, ve věku kolem 55 let překračuje nulu a následně zůstává negativní.

### Aneuryzma u pacienta bez SAK ≤7mm



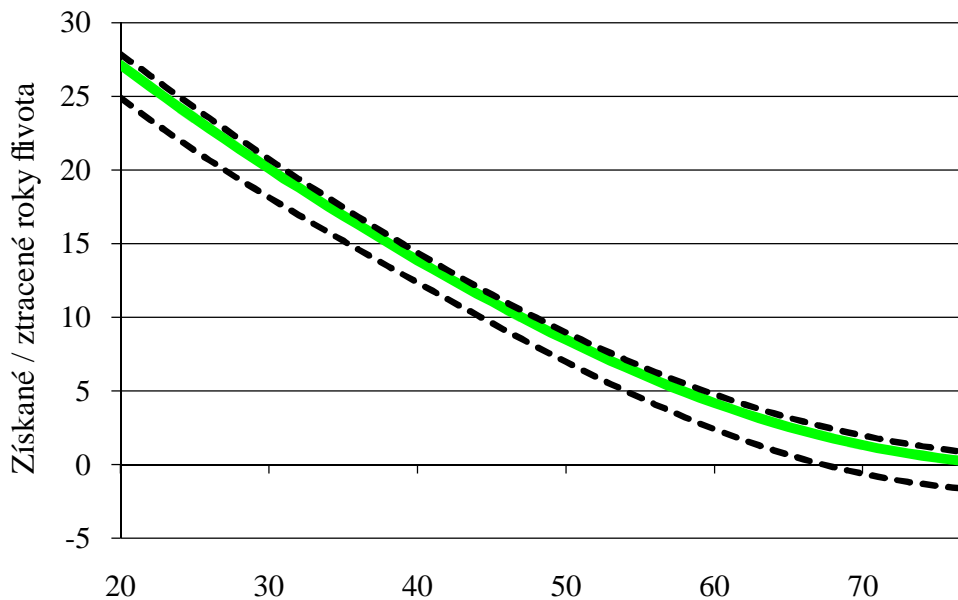
Obrázek 12. Porovnání přirozeného průběhu s endovaskulární léčbou u pacienta bez anamnézy SAK pro AN menší než 7 mm. Po 55 letech věku již terapie nepřináší benefit.

### Aneuryzma u pacienta bez SAK 8-12 mm



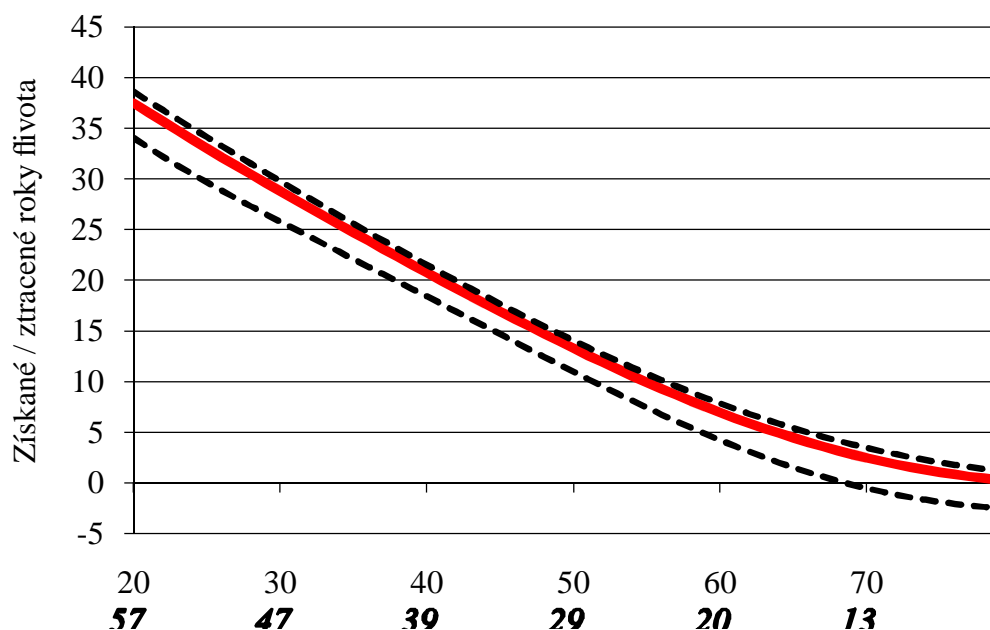
Obrázek 13. Porovnání p irozeného pr b hu s endovaskulární lé bou u pacienta bez anamnézy SAK pro AN velikosti 8-12 mm.

### Aneuryzma u pacienta bez SAK 13-24 mm



Obrázek 14. Porovnání p irozeného pr b hu s endovaskulární lé bou u pacienta bez anamnézy SAK pro AN velikosti 13-24 mm.

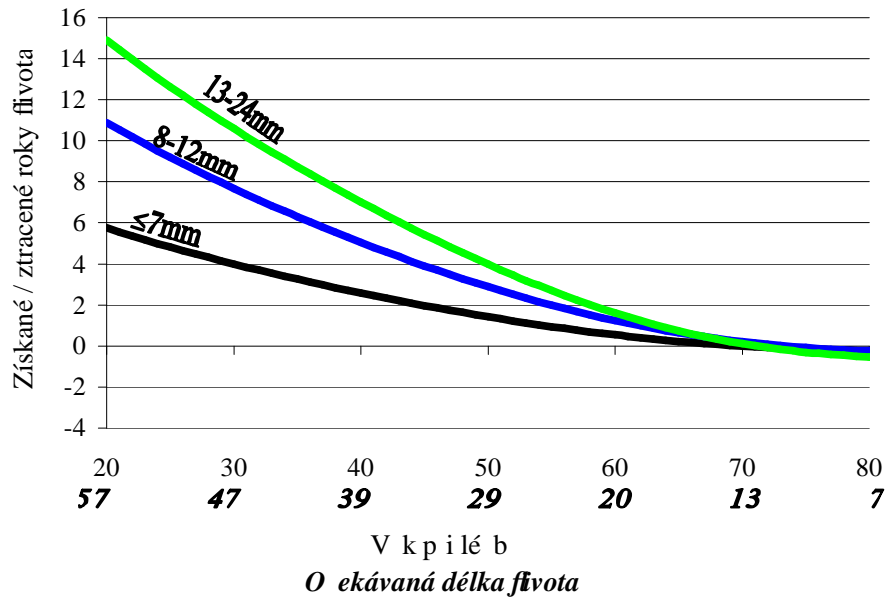
### Aneuryzma u pacienta bez SAK v t-í nefl 24 mm



Obrázek 15. Porovnání p írozeného pr b hu s endovaskulární lé bou u pacienta bez anamnézy SAK pro AN v t-í nefl 24 mm.

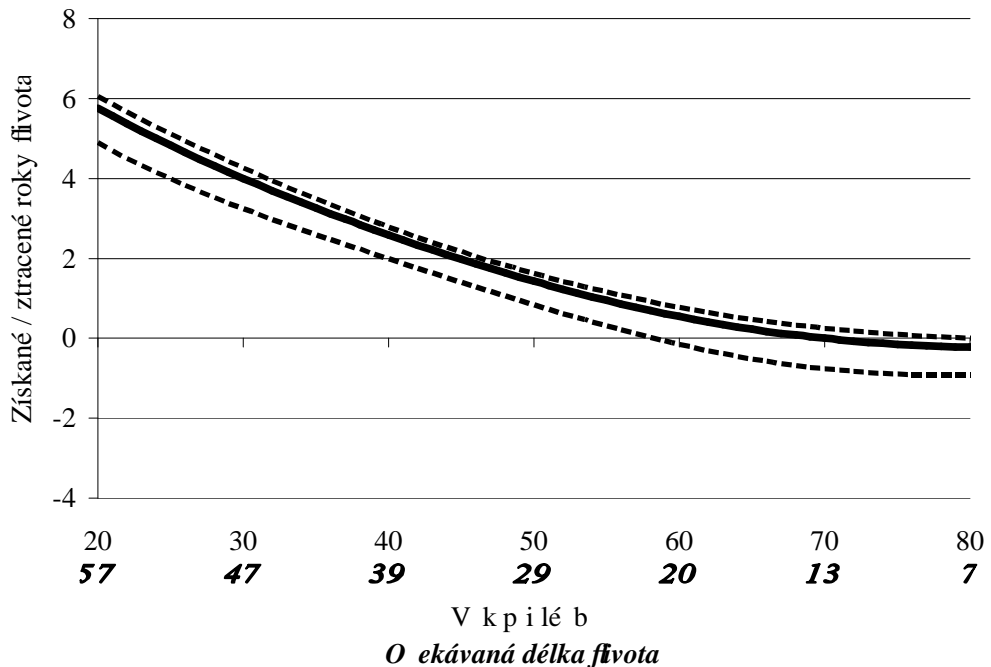
Podobné porovnání pro AN v-ech velikostí u pacient s anamnézou SAK je uvedeno na Obrázku 16. Zde je jasn patrný posun efektu terapie ve skupin AN do 7 mm doprava afl k 70 letem v ku. Tento efekt je zp soben v t-ím rizikem ruptury t chto AN. Grafy zobrazující p ínos endovaskulární lé by pro jednotlivé velikosti AN s korespondujícími 95% CI uvád jí Obrázky 17-19, zdrojová data modelu vztafená ke v ku a velikosti AN jsou op t uvedena v P íloze 11.3.

### Následné aneuryzma u pacient po SAK



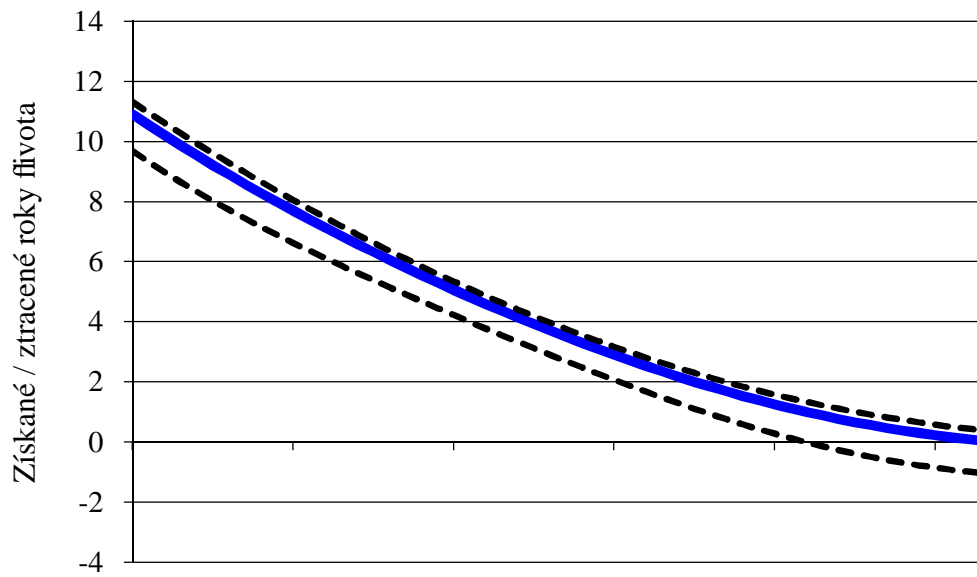
Obrázek 16. Porovnání přirozeného průběhu s endovaskulární léčbou u pacienta s anamnézou SAK pro uvedené velikosti AN. Pro AN menší než 7 mm došlo ve srovnání s pacienty bez anamnézy SAK k posunu pozitivního efektu terapie doprava až k 70 letem v důvodu vlivem vyššího rizika ruptury těchto AN.

### Následné aneuryzma u pacient po SAK >7 mm



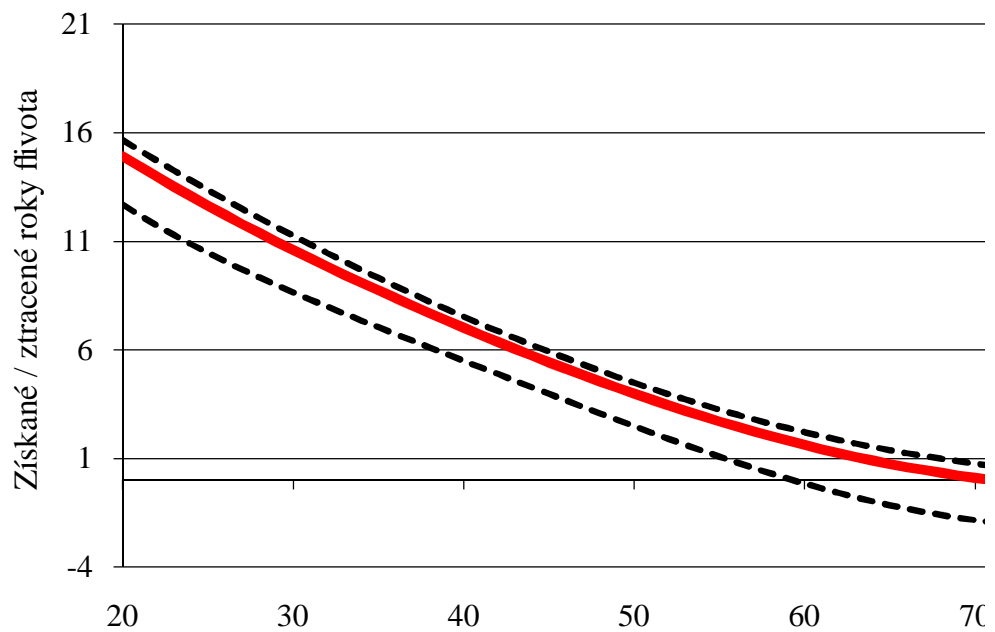
Obrázek 17. Porovnání přirozeného průběhu s endovaskulární léčbou u pacienta s anamnézou SAK pro AN menší než 7 mm.

### Následné aneuryzma u pacient po SAK 8-12 mm



Obrázek 18. Porovnání p irozeného pr b hu s endovaskulární lé bou u pacienta s anamnézou SAK pro AN velikosti 8-12 mm.

### Následné aneuryzma u pacient po SAK 13-24 mm



Obrázek 19. Porovnání p irozeného pr b hu s endovaskulární lé bou u pacienta s anamnézou SAK pro AN velikosti 13-24 mm.



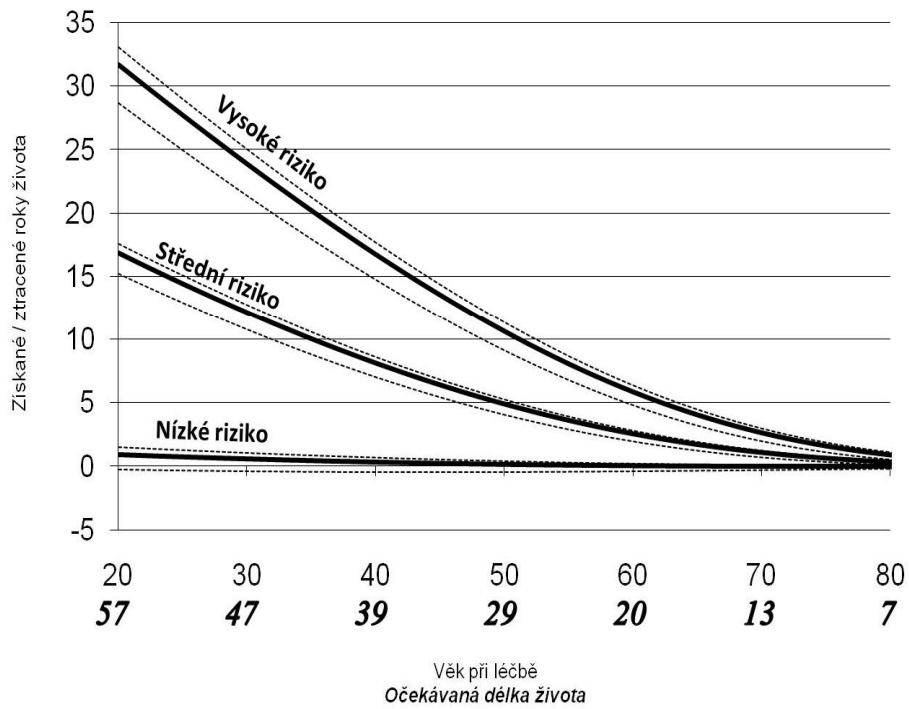
Pro relativní zjednodušení jsme posléze všechna AN rozdělili do tří skupin, a to podle ročního rizika ruptury, jak uvádí Tabulka 8, a pro každou skupinu vytvořili analogický model.

	Lokalizace			
	Periferní cirkulace		VB povodí	
Velikost	Bez anamnézy SAK	SAK v minulosti	Bez anamnézy SAK	SAK v minulosti
Ö7 mm	Nízké	Střední	Střední	Střední
8-12 mm	Střední	Střední	Vysoké	Vysoké
>12 mm	Vysoké	Vysoké	Vysoké	Vysoké

Tabulka 8. Rozdělení UIA podle ročního rizika ruptury. Roční riziko ruptury následovně: nízké: <0,1%/rok, střední: 1,5%/rok, vysoké: >4%/rok (27).

Na Obrázku 20 jsou patrné ztracené nebo získané roky života endovaskulární léčbou UIA tohoto souboru pacientů v porovnání s přirozeným průběhem při rozdělení AN podle Tabulky 8. Pro vysoce riziková AN je tento zisk významný: ve věku 20 let se pohybuje kolem 32 roků a s narůstajícím věkem postupně klesá, nicméně zůstává pozitivní až do osmého decénia. Pro středně riziková AN, zisk zhruba 17 roků života ve 20 letech klesá na tři v 60 letech věku, a k nule v 80. Pro nízké riziková AN je benefit terapie hraniční, ve věku 20 let přibližně jeden rok, v 58 letech nula a posléze je již záporný. Zdrojová data grafu uvádí Příloha 11.4.

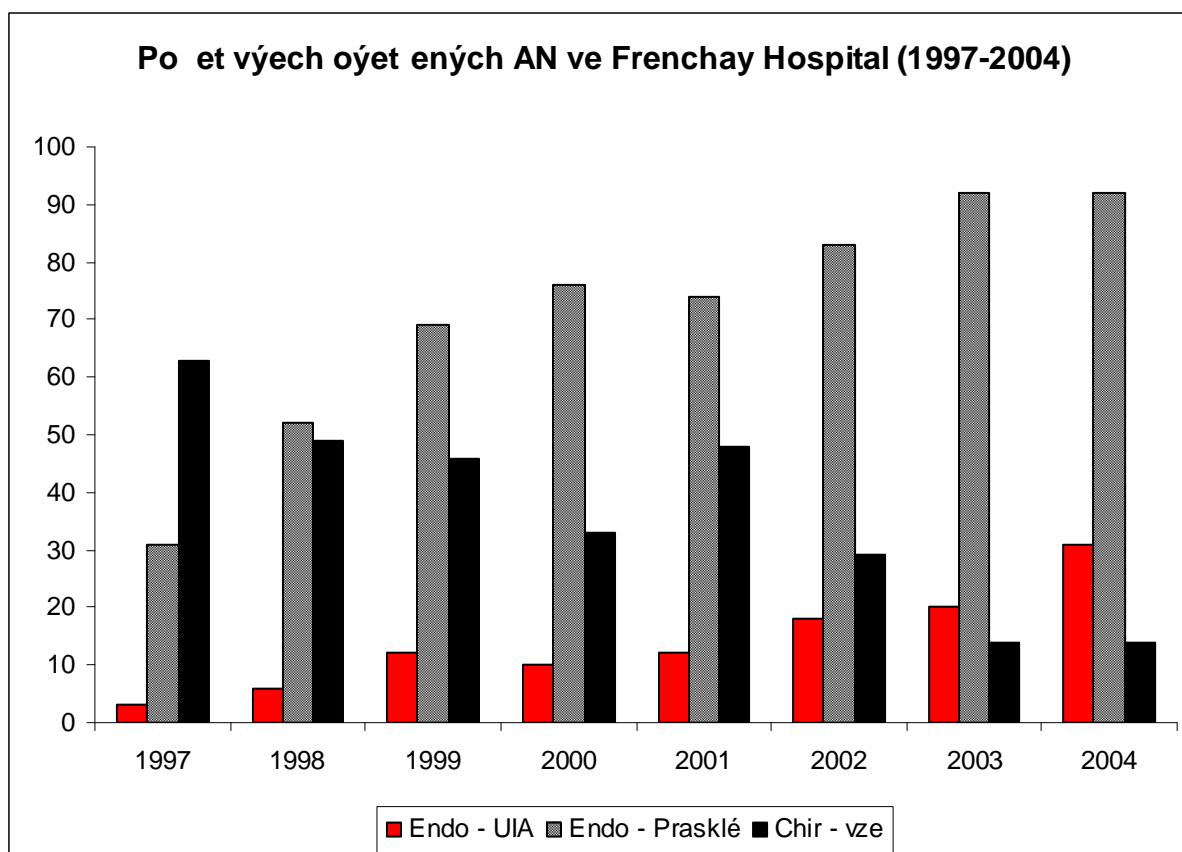
**Získané / ztracené roky života endovaskulární léčbou neprasklých mozkových aneuryzmat při rozdělení podle rizika ruptury**



Obrázek 20. Porovnání přirozeného průběhu s endovaskulární léčbou neprasklých mozkových aneuryzmat při rozdělení rizika ruptury podle Tabulky 8.

## 5. Diskuze

V části práce zabývající se MM obou léčebných modalit jsme opakovaně zmiňovali, že centra, která léčí větší množství pacientů za rok, vykazují lepší výsledky (17, 18, 51, 97, 102, 123, 126, 273). Počet pacientů s nálezem intrakraniálního AN rovněž ve Frenchay Hospital tuto nemocnici mezi taková centra jistě řadí, jak dokládá Obrázek 21.



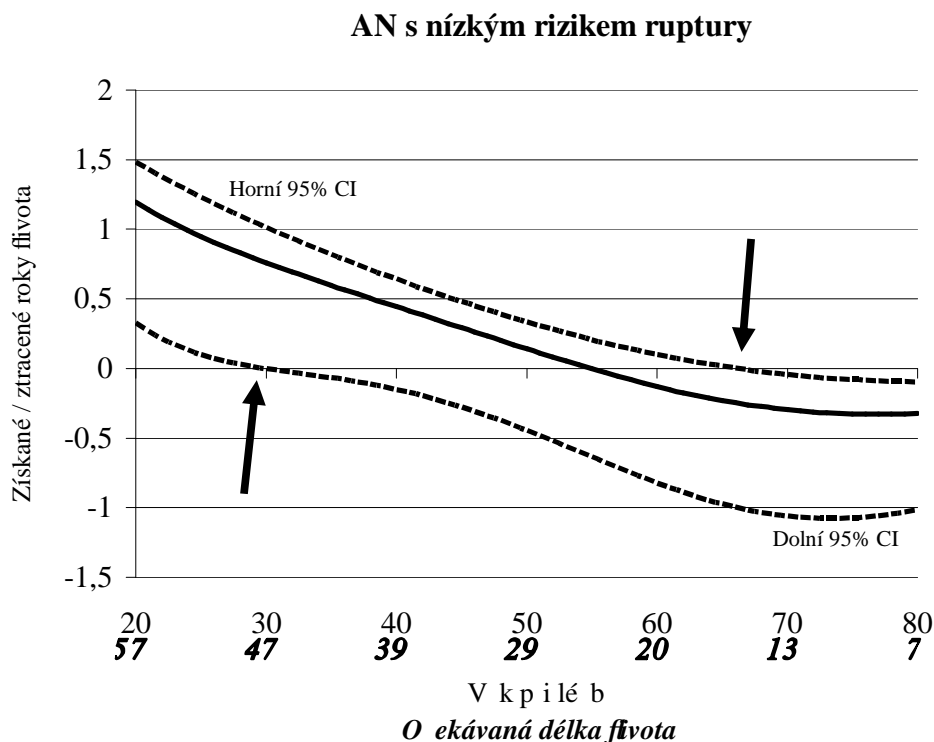
Obrázek 21. Počet AN léčených ve Frenchay Hospital v Bristolu v letech pokrývajících převážnou část období této studie. (Endo - UIA - endovaskulární léčba neprasklá AN; Endo - Prasklé - endovaskulární léčba prasklá AN; Chir - vze - všechna AN léčená chirurgicky)

Z grafu je též jasně patrný trend posledních let, kdy endovaskulární léčba převládá nad chirurgickou, což ostatně potvrzují i jiní autoři. Ve Spojených Státech se poměr endovaskulárně léčených AN zvýšil z 11% v roce 1998 na 43% v roce 2003, ve skupině pacientů nad 60 let pak přesahuje polovinu (51). Rovněž na evropských pracovištích, snad s respektem ke studii ISAT (182), zde endovaskulární léčba významně převládá. V naší zemi

dle údaj eské Neurochirurgické Spole nosti endovaskulární lé ba p evládá zhruba v pom ru 7:3. Za stejné období také do-lo ke zdvojnásobení po tu lé ených UIA (51), což jist souvisí s ast j-ím a liberáln j-ím vyuffitím moderních zobrazovacích metod. Nár st po tu pacient v-ak s sebou nenese pouze v t-í zku-enosti plynoucí z objemu výkon , ale i v t-í zodpov dnost v rozhodování nad osudem každého jedince s diagnózou UIA. P i absenci velkých randomizovaných studií se dnes musíme spolehnout na vlastní zku-enosti a znalost nejlep-ích dostupných dat, abychom mohli pacientovi podat adekvátní a poctivé informace, které mu napomohou v rozhodování. Kone né rozhodnutí je pak jifl pouze a jenom na n m. V tento moment hraje MM pracovi-t rozhodující úlohu a jsme povinni ji nemocnému poctiv sd lit. Je v-ak také samoz ejmé, fe nemocnému musíme íci vlastní názor na jeho individuální AN a do ur ité míry ho i vést správným sm rem v jeho rozhodování. V na-í spole nosti ne každý je schopen a ochoten p evzít odpov dnost za sebe sama.

Míru komplikací a MM p edkládaného souboru lze p ízniv porovnat s ostatními srovnatelnými studiemi i metaanalýzami (72, 78, 106, 114, 157, 160, 216, 275, 296). Mohli bychom tedy usuzovat, fe endovaskulární lé ba UIA dosáhla takové úrovn , kdy u v t-iny pacient její p ínos p eváží možné komplikace. Dosavadní nálezy ukazují, fe pacienti s incidentálním AN v p ední cirkulaci men-ím nefli 7 mm jsou výjimkou. V této populaci je efekt terapie hrani ní, av-ak i tak lze demonstrovat benefit tém afl do v ku 60 let, navíc se širokými intervaly spolehlivosti (Obrázek 22). Na tomto obrázku m fleme v závislosti na v ku rozli-ít t i oblasti. V levé ásti, kde se oba intervaly spolehlivosti nacházejí v pozitivních hodnotách (-ípka vlevo), nalézáme pacienty, u nichfl benefit terapie jist p evý-í její riziko, t mto pacient m by m la být vfdy doporu ena lé ba. Na pravé stran jifl oba intervaly spolehlivosti dosahují záporných hodnot (-ípka vpravo). U t chto pacient terapie sv j p ínos postrádá. Existují samoz ejm specifické situace, nap . lokální tlak AN na nervové struktury, kdy i tito pacienti jsou ú eln lé eni; i v této sérii se takoví pacienti vyskytují. Mezi ob ma

–ipkami pak nalézáme oblast nejv t–í klinické nejistoty, kdy u každého pacienta musíme d kladn a individuáln zvážít p ínos lé by. Tito pacienti jsou téfl výbornými kandidáty pro za azení do randomizované studie. Ovlivn ní kvality flivota znalostí p ítomnosti UIA m fle být pomyslným jazý kem na vahách vedoucím pacienta k vyhledání aktivního p ístupu. Jak ukazují n které práce, tato znalost m fle vést k invalidizaci pacienta v psychologické rovin (285, 294). K podobným záv r m dosp li i jiní auto i (147).



Obrázek 22. Blíffe viz text.

V této sérii bylo 97 UIA (64%) men–ích neffli 7 mm. V kontextu vý–e uvedeného se nabízí, fle tito pacienti nem li být lé eni. P ed publikací studie ISUIA (8, 322) bylo riziko ruptury malých UIA považováno za vy–í, a jelikofl ob práce ISUIA byly publikovány v pr b hu této studie, iniciáln nemohly být její výsledky zohledn ny. Zna ná ást AN se téfl nalézala u pacient po prob hlém SAK; tedy v ohrožen j–í skupin . Nár st v objemu pacient lé ených od roku 2003 vysv tlujeme zvý–enou detekcí UIA, nikoliv roz–í ením indikací. Od publikace ISUIA jsou k lé b UIA men–ího neffli 7 mm indikováni pacienti mlad–í 50 let, po

SAK, s pozitivní rodinou anamnézou SAK a kone n symptomatická i šnezdrav ō vyhlífejí AN. Kařdý pacient je probrán v rámci multidisciplinárního seminá e za ú asti zku–eného neuroradiologa a cerebrovaskulárního neurochirurga a posléze d kladn informován o p írozeném pr b hu jeho UIA a mofnostech lé by. Pokud riziko lé by p esahuje její benefit, a pacient p esto trvá na e–ení AN, je lé en modalitou považovanou za mén rizikovou.

Dal-í výtku neurochirurg by se jist mohlo stát vysoké zastoupení AN na a. cerebri media (více nefl p tina), která jsou považována za lépe e–itelná chirurgicky nefli endovaskulárn . Tento fakt souvisí s vývojem pé e o AN ve Frenchay Hospital, kde pom rn záhy začalo up ednost ování endovaskulární lé by, p vodn rezervované pouze pro polymorbidní i chirurgicky obtíflné pacienty. Toto rozhodnutí, ostatn pozd ji potvrzené studií ISAT (182), vedlo k získání zku–eností v lé b i AN prasklých (238). Kařdé prasklé AN, v etn toho na a. cerebri media, je v sou asnosti považováno v první ad za lé itelné endovaskulárn . Jak dokazují zku–enosti jiných center, i tato AN lze po d kladném zváflení lokální anatomie e–it efektivn endovaskulárn s nízkou MM (60, 113, 221). Tato strategie lé by AN vede k vysoké technické úsp –nosti, jak v lé b neprasklých (96%) tak prasklých (238) AN. Rovn fl anatomické výsledky jsou zcela srovnatelné se sou asnými studiemi (viz Kapitola 1.8.2.) a nízký počet opakovan e–ených AN op t podporuje tuto strategii. V této sérii byl opakovaný endovaskulární výkon nutný v –esti p ípadech. Ke komplikacím nedo–lo, a koliv ty jsou u opakovaných embolizací vzácné (239, 268). Uvedené výsledky lze nejlépe vysv tlit centralizací pacient v regionu s velkou spádovou oblastí.

Nutnost e–ení UIA ve specializovaném centru dokládají nejen p edchozí ádky, ale i e–ení komplikací. V tomto souboru u jednoho pacienta do–lo k migraci kojl do kritického místa intrakraniálního e i–t , a pouze neurochirurgický výkon spo ívající v jejich urgentním odstran ní z kraniotomie uchránil pacienta p ed devastujícím íktem. V p ípad nedostupnosti

neurochirurga by pr b h byl s nejev t-í pravd podobností velmi nep íznivý. Tento pacient dosáhl plného zotavení jifl p i dimisi, není tedy zapo ítán mezi trvalou MM, a koliv podstoupil p vodn neplánovanou kraniotomii. Soubor tedy nelze hodnotit íst jako endovaskulárn lé ený, výsledky jsou prezentací cerebrovaskulárního centra. Nutnost spolupráce obou obor je-t více vynikne, pokud si uv domíme, fle e-ení AN, u kterých endovaskulární lé ba selhala je chirurgické, eventuáln kombinované (44, 100, 101, 284). Velká a gigantická AN z stávají o í-kem pro oba obory (149, 150, 174, 191, 201, 226, 269, 322). Tato AN tvo íla v tomto souboru pouze 11% v-ech AN, ale jifl celou polovinu AN s lokální tlakovou symptomatologií.

P ítomnost neurologického deficitu zp sobeného lokálním tlakem AN jasn hovo í pro nutnost aktivního p ístupu. Lé ba v dob , kdy deficit je-t nebyl úplný, tedy z ejm ve fázi neurapraxie, se ukázal jediným prediktorem kompletní regrese symptom (89). Alespo áste né regrese symptom po endovaskulární lé b se v literatu e udává mezi 62-90% (89, 151, 278, 296-298, 303), uvád né výsledky (79%) jsou tedy op t zcela srovnatelné. Zajímavé je potom srovnání obou lé ebných modalit z tohoto úhlu pohledu. Chirurgický výkon e-í lokální tlak p ímou dekompresí utla ované struktury. Endovaskulární lé ba pouze švym nío pulzující vak za nepulzující, mnohdy v t-í velikosti, a p esto vede ke srovnatelným výsledk m (1, 327). Vedle p ímé komprese, hraje z ejm d leflitou roli práv pulsující efekt cévní st ny (33), tak jak vídáme nap íklad u neuralgie trigeminu (263-265) i hemifaciálního spazmu (266, 267). Jiní auto í naopak u t chto nemocných vehementn doporu ují chirurgické e-ení (110). Uvedené platí p edev-ím pro parézu n. oculomotorius a ostatní hlavové nervy, zrakový nerv má jako výchlipka centrálního nervstva svá známá specifika.

Hlavním cílem endovaskulární lé by v-ak není regrese neurologického deficitu, ale ochrana p ed krvácením z AN. Paradoxn práv toto z stává dodnes její hlavní limitací a zdrojem znepokojení a obav. D vodem je vysoká míra rekanalizace AN a vy-í riziko

krvácení ve srovnání s chirurgií (viz Kapitoly 1.8. a 1.9.). V tomto souboru pacientů došlo k hem sledování k jedné s AN nesouvisející intrakraniální hemoragií. Krvácení z ošetřeného AN sice nebylo pozorováno, ale doba sledování (v roce 2005 průměrně 10,4 měsíce) je průměrně krátká, a koliv ať do poloviny roku 2010 se SAK u žádného z těchto pacientů nevyskytlo (S. A. Renowden, osobní sdělení). Fatální prouhlou rupturu AN sice vyloučit nelze, nicméně systém referování pacientů se SAK v regionu téměř vylučuje jeho uniknutí ze zetele. Každé neurochirurgické pracoviště, kde se objeví pacient se SAK z endovaskulárně ošetřeného AN, šs potěněním uv domí p íslu-né endovaskulární centrum v rámci profesionální rivalry.

Vedle tohoto omezení je dále třeba mít na paměti, že se iniciálně jedná o vybranou skupinu pacientů. Pacienti léčení chirurgicky (zhruba 50) nebo konzervativně v této studii zahrnuti nejsou, což může uměle ovlivňovat dosaženou MM. Velmi pravděpodobně se jednalo o AN, u nichž se dal předpokládat komplikovanější výkon. Další limitací je pak (ostatně jako v mnohých studiích) užití příliš hrubé škály při hodnocení klinického stavu pacienta; ideální by bylo neuropsychologické vyšetření v jasně definovaných časových intervalech (68, 218, 274). Jistou kompenzací tohoto nedostatku je hodnocení klinického stavu pacientů při ambulantních návštěvách relativně nezávislými neurochirurgy, kteří svým endovaskulárním kolegům nic neodpustí.

Rovněž předkládaný model porovnávající riziko endovaskulární léčby a přirozeného průběhu nutno interpretovat obezřetně. Jako každý model zjednodušuje na úkor spolehlivosti. Možný zdroj chyb můžeme hledat již v porovnávaných populacích. Na jedné straně srovnání stojí literární údaje, v nichž dominuje kritizovaná studie ISUIA (45, 240, 313, 322), a na straně druhé pak dosažená MM v tomto souboru pacientů. A koliv po adjustaci s ohledem na věk a typ AN se rozdíl mezi oběma populacemi ukázal zanedbatelný, jisté vystřihání se chyby dokáže zaručit pouze randomizace. Bohužel ISUIA i přes své nedostatky zůstává dosud



nepekónána a tudífl ji musíme brát jako zatím nejkvalitn j-í dostupnou studii a tedy základ pro na-e výpo ty.

Pouhé násobení ro ního rizika ur itým po tem let, a tak stanovení kumulativního rizika ruptury nap . po deseti letech, nemusí odpovídat skute nosti. P edpokládá totiž konstantní riziko ruptury. Tento p edpoklad nemusí odpovídat skute nosti, jak nazna ují n které práce (178). V p ípad , fle AN naroste, posune tak pacienta do rizikov j-í skupiny a námi odhadované riziko bude podcen no. Naopak, minimalizace rizikových faktor pacienta po diagnóze UIA (kou ení, hypertenze), povede k p ecen ní daného rizika. P i konstrukci modelu bylo dále p edpokládáno riziko protekce p ed krvácením pouze 90%. Riziko krvácení z o-et eného UIA není známo, pouze Lanternova metaanalýza hovo í o ro ním riziku 0,9%, nicmén k fíádné ruptu e nedo-lo u AN men-ího nefli 10 mm (157). Na druhou stranu jsou popsána krvácení z dokonale vy azeného AN (34, 99, 107, 173, 282). Ufítá hodnota je extrapolovaná ze známých dat prasklých AN (184, 185) a jíst se v budoucnu stane p edm tem revize.

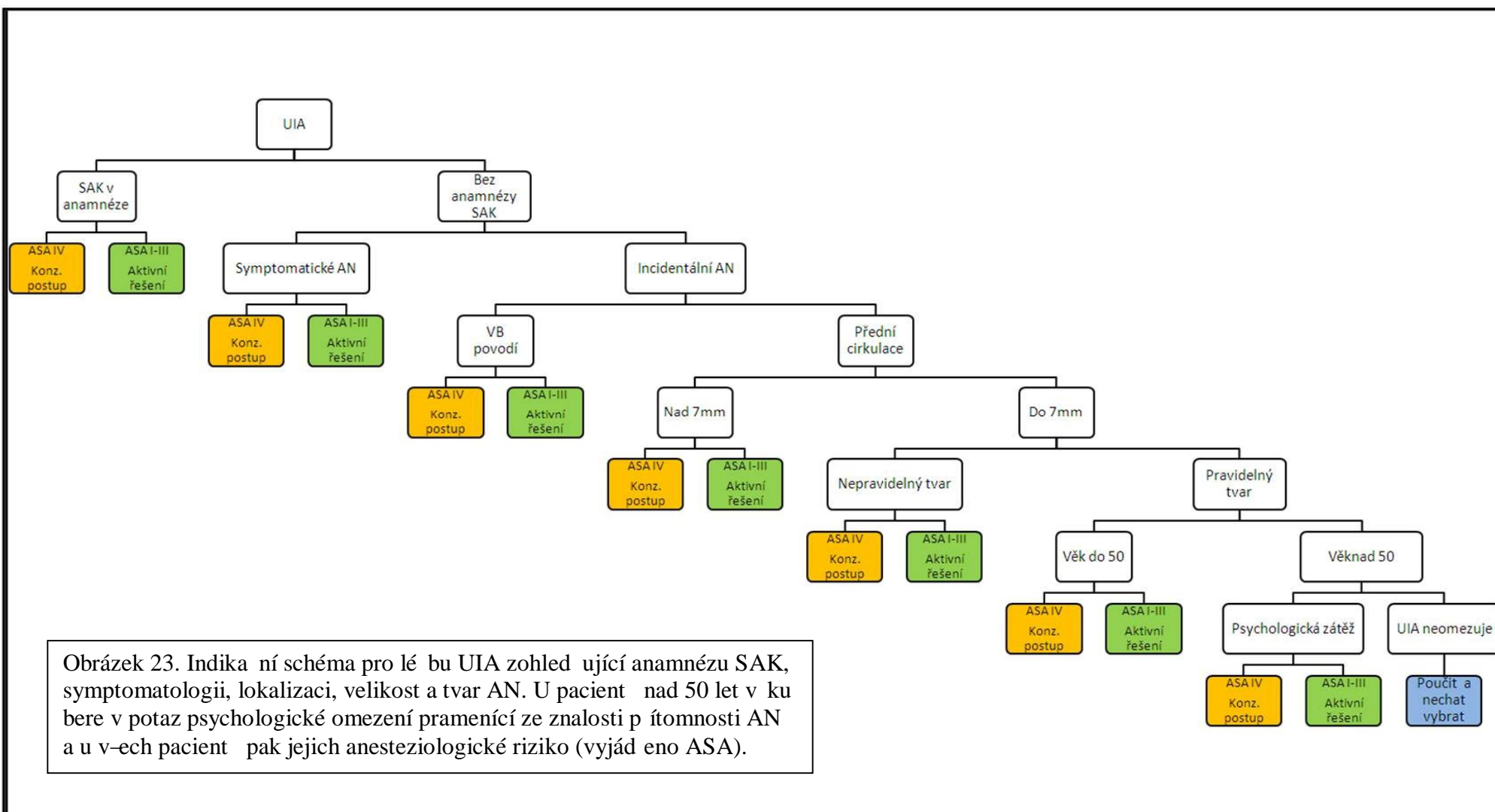
P i dosazování konkrétního pacienta do p edkládaného grafu (Obrázek 20), by jeho kalendá ní v k m l sloufít pouze jako jakési vodítko. Na první pohled je z ejmý rozdíl mezi dv ma hypotetickými padesátníky s identickým UIA, z nichfl jeden se t -í plnému zdraví, pravideln sportuje a jeho nejv t-í ne estí je sobotní mariá-. Druhý je ku ák, trpí nadváhou, diabetem a ischemickou chorobou srde ní. Jejich o ekávaná délka flivota bude diametráln odli-ná. Prvního pacienta musíme na ose x posunout doleva, druhého naopak doprava. Z tohoto d vodu také v grafech uvádíme o ekávanou délku flivota, nejen v k. Uvedené extrémní p íklady dokládají, nakolik je d lefíté namísto kalendá ního v ku zohlednit v k biologický. Pro kařdodenní praxi toto rozli-ení výborn odráfí ASA klasifikace fyzického stavu pacienta (14), kterou stru n p ipomínáme v Tabulce 9. Zde je patrný jasný skok mezi

t ídou III a IV. Pacient m ve t íd IV, kte í jsou trvale ohrofeni na flivot svým systémovým onemocn ním, nelze preventivní výkon v celkové anestezii v bec doporu it.

ASA riziko	Fyzický stav pacienta
I	Normální zdravý pacient
II	Pacient s lehkým systémovým onemocn ním
III	Pacient s t flkým systémovým onemocn ním
IV	Pacient s t flkým systémovým onemocn ním, které ho trvale ohrofluje na flivot
V	Moribundní pacient, o kterém lze p edpokládat, že by bez operace nep eflil
VI	Pacient s konstatovanou smrtí mozku, kterému jsou odebírány orgány za ú elem transplantace

Tabulka 9. ASA klasifikace fyzického stavu pacienta. Pacienti trvale ohrofení na flivot t flkým systémovým onemocn ním nejsou vhodnými kandidáty preventivního výkonu v celkové anestezii. P evzato z (14).

U kterých pacient bychom tedy m li na základ nejlep-ích sou asných poznatk uplatnit aktivní p ístup? Op t uflijeme dva extrémní p ípady. U mladé 30 leté ženy po SAK z AN na a. cerebri media nalezneme je-t následné UIA na v tvení a. basilaris velikosti 9 mm. V tomto p ípad není sporu o nezbytnosti lé by. Opa ným pólem budil 80 letý muž, u kterého CTAg provedená pro transitorní ischemickou ataku odhalí 5 mm velké incidentální UIA v oblasti a. communicans anterior. Pokud navrhne opera ní i endovaskulární lé bu, velmi pravd podobn sám pacient nás vykáfle do pat í ných mezí. Mezi t mito extrémní m fleme uflít vodítko zobrazené schematicky na Obrázku 23 na následující stran , kde se pokou-íme vytvo it nápomocné rozhodovací schéma jíl beroucí v potaz i fyzický stav pacienta podle ASA klasifikace.



Obrázek 23. Indikační schéma pro léčbu UIA zohledňující anamnézu SAK, symptomatologii, lokalizaci, velikost a tvar AN. U pacientů nad 50 let v úvahu bere v potaz psychologické omezení pramenící ze znalosti přítomnosti AN a u všech pacientů pak jejich anesteziologické riziko (vyjádřeno ASA).

V navrhovaném indikačním schématu se snažíme postupně zohlednit parametry UIA, které zvyšují riziko jeho ruptury. Při bližším pohledu zjistíme, že zleva doprava narůstá klinická nejistota a kontroverze.

V prvním kroku bereme v potaz zásadní zjištění studie ISUIA (8, 322) o vyšším riziku ruptury následného AN u pacienta s prodávajícím SAK; u těchto pacientů bychom měli mít aktivní přístup absolutní priority. Další větev poté řeší starý problém všech neurooborů – neurologický deficit na podkladě léčitelné anatomické léze. Již mnohokrát jsme v této práci hovořili o přínosu aktivního řešení, jak ostatně napovídají i prezentované výsledky. V další části diagramu se již dostáváme do kontroverznější oblasti. Lokalizace UIA ve VB povodí je zatížena vyšším rizikem ruptury (8, 322), v tomto případě bychom mohli rovněž navrhnout léčbu. Avšak UIA v přední cirkulaci menší než 7 mm staví klinika před složitější rozhodnutí. Pokud AN vypadá šňůrkovitě, tedy není pravidelného tvaru, rozhodování ve prospěch léčby samo usnadní. Největší dilema představují poslední dvě rozdělení. Na základě našich výsledků (a jediného úmrtí) jsme zde úmyslně zvolili 50 let věku jako hranici, kdy je léčba ještě přínosná, a kolivnaše výsledky v této skupině tuto hodnotu zhruba o pět let podhodnocují (Obrázek 12). Jelikož se pohybujeme ve skupině zcela asymptomatických pacientů s minimálním rizikem ruptury, kde každý výkon je čistě a jenom preventivní, riziko komplikací by mělo být minimalizováno. Oněch pět let věku si tedy můžeme představit jako jakýsi šňůrkovitý polštář. Mladším pacientům řešení UIA doporučujeme, u starších toto rozhodování můžeme po dohodě s pacientem nechat na nich samotných. Velkou roli zde dozajista bude hrát ovlivnění kvality života znalostí diagnózy.

Rozhodnutí lékaře o návrhu aktivní léčby bude na závěr záviset na fyzickém stavu konkrétního pacienta, proto je každá větev algoritmu zakončena rozdělením podle ASA klasifikace. Navrhované schéma jistě nevystihuje všechny situace, před které může být lékař i pacient postaven, individuální posouzení každého nemocného zůstává pravidlem. Zároveň

jsme též ve schématu neupřednostovali jednu léčebnou modalitu před druhou. Toto rozhodnutí závisí na individuálních vlastnostech toho kterého UIA a pacienta, které musí být zohledněny v kvalitní mezioborové diskuzi.

Zde prezentovaný model porovnávající riziko léčby s přirozeným průběhem netečebné omezuje na endovaskulární léčbu UIA. Stejnou metodologii lze snadno přenést na léčbu chirurgickou. Poctivé hodnocení vlastních komplikací a znalost dlouhodobého stavu pacienta zůstává podmínkou umožňující porovnání jedné i druhé léčebné modality s přirozeným průběhem.

Z pohledu pacienta bychom dilema rozebrané v této práci mohli shrnout následovně. Pokud se rozhodne podstoupit endovaskulární i chirurgickou léčbu svého UIA, vystavuje se určitěmu riziku jejich komplikací směřovanému do krátkého perioperačního období. Při volbě konzervativního postupu pak přijímá sice nižší, ale přetrvávající riziko ruptury AN se všemi možnými devastujícími následky po zbytek svého života. Potom hraje významnou roli psychologie a schopnost pacienta žít se svým AN.

## 6. Záv ry

1. Endovaskulární lé ba UIA má vysokou technickou úspěšnost.
2. Rekanalizace UIA z stává nadále její hlavní limitací o p iblížn tvrtina AN rekanalizuje b hem sledování a tvrtinu z t chto je nutno znovu e-it.
3. Komplikace b hem opakovaných výkon jsou vzácné.
4. Po endovaskulární lé b UIA projevujícím se neurologickým deficitem lze velmi pravd podobn o ekávat jeho alespo áste nou úpravu.
5. Endovaskulární lé ba UIA je spjata s malým, ale nezanedbatelným rizikem trvalých následk .
6. Pro každé UIA existuje v k, kdy riziko výkonu p evý-í jeho eventuální p ínos.
7. Stoupající riziko ruptury posouvá indikace aktivního p ístupu do vy-ích v kových skupin.
8. Míra komplikací endovaskulární lé by je natolik únosná, že každé UIA v t-í nefli 7 mm by m lo být e-eno. Výjimku tvo í velmi sta í a polymorbidní pacienti.
9. P í náhodném nálezu UIA men-ího nefli 7 mm v p ední cirkulaci je aktivní e-ení v pásmu relativní indikace.
10. Významnou úlohu hraje psychologická zát fl pacienta a touto ovlivn ná kvalita flivota, která m že vést k vyhledání aktivní lé by.
11. Aktivní p ístup by m l být pravidlem u mlad-ích pacient a pacient s prod laným SAK.
12. Dlouhodobá ochrana p ed krvácením z stává otázkou.
13. Navrhované indika ní schéma m že sloužit jako vodítka, kterému pacientovi doporu it aktivní e-ení jeho UIA.

## **7. Summary**

### **7.1. Introduction**

The prevalence of unruptured intracranial aneurysms (UIA) is believed to be about 2% (240). Risk of rupture depends, among other factors, on size, site and previous subarachnoid haemorrhage (SAH) from another aneurysm (8, 240). Haemorrhage rate of about 1% per year has been suggested by observational studies (128-130, 147, 240, 313). However, purely incidental small UIAs have a substantially lower risk of less than 1% per annum (322). A cumulative rupture rate adds up to a substantial lifetime risk in young and middle aged patients, suggesting that preventive treatment may be justified.

Previously, the only treatment for aneurysms was surgical clipping. Since the advent of endovascular therapy in the early 1990s, the once narrow indication criteria for aneurysm treatment have widened considerably. Most patients treated by endovascular therapy were considered poor surgical candidates, however promising results and minimal invasivity of the method lead to its widespread use. This eventually resulted into a randomised controlled trial comparing both treatment methods which found endovascular therapy superior to surgical clipping of selected ruptured aneurysms (182, 185). However, this has never been shown for UIAs (322) in a proper trial. The long-term efficacy of coiling in preventing haemorrhage remains a matter of considerable debate and concern. The large international study (ISUIA) added another controversy (8, 322). Most UIAs treated prior to that time were found in patients with previous SAH from another aneurysm. These so called additional aneurysms were detected on angiography following SAH. Nowadays, most UIAs are found incidentally due to the advances in neuroimaging and more liberal use of these widespread noninvasive diagnostic techniques. These incidental aneurysms not associated with a previously ruptured aneurysm have considerably lower risk of rupture, with some of them having an annual risk of rupture less than 0,1% (322). The ISUIA study also showed, that treatment risks are

considerably higher than previously believed (8, 322). These findings lead to a more conservative treatment for many aneurysms and to a new interest in comparing treatment risk with natural history. Although the ISUIA remains a target of considerable criticism, its results have been influential and represents the best data available to date.

Since SAH remains a griveous disease with morbidity and mortality (MM) approaching 75%, the treatment of an UIA seems very appealing. On the other hand, treatment associated risks of an UIA, as shown by many studies, are small, but certainly not negligible. A comparison of natural history of an UIA with its treatment risks is thus necessary in order to define optimal management. The proper solution is randomisation and a controlled trial is currently underway (231). Its results will not be known for many years, even decades. Untill then, in order to inform patients effectively and truthfully, we must rely on best available data from the literature and our own institutional experience.

Since endovascular therapy is the method of choice of aneurysm treatment in many centers around Europe, we chose to analyse our own institutional experience in the treatment of UIAs. The aim of this study was evaluation of endovascular therapy particulary in terms of: technical feasibility; angiographic results; need for retreatment; procedural complications and their clinical consequence; evolution of neurological deficit caused by the aneurysm; patient long-term outcome; haemorrhage from treated aneurysm and comparison of natural history with our procedural MM. Last but not least, we try to identify patients where treatment is justified.

## **7.2. Patients and methods**

### **7.2.1. Patient population**

All patiens who underwent treatment of an UIA in Frenchay Hospital Bristol (United Kingdom) were identified from a prospectively collected database covering the period



December 1996 to September 2005. A total of 131 patients (93 women and 38 men) with 151 UIAs were treated. Mean age was 51 years (range: 2-82 years). A history of SAH led to diagnosis of additional 77 UIAs in 66 patients. The aneurysm causing the initial SAH was treated first, whereas the UIA after successful recovery from the haemorrhage. Mass effect attributable to the UIA was present in 24 patients with as many aneurysms. In 41 patients 50 truly incidental aneurysms were diagnosed (Table 2).

### 7.2.2. Aneurysm characteristics

Out of the 151 UIAs, 131 (87%) were located in the anterior circulation and 20 in the posterior circulation. Posterior communicating artery origin was the most common site (36; 24%) followed by the middle cerebral artery bifurcation (34; 22%) (Table 3). Of the 151 UIAs, 97 (64%) were small ( $\leq 7$  mm), 37 (24%) medium (8-12 mm), 12 (8%) large (13-24 mm) and five (3%) were giant ( $\geq 25$  mm) (Table 4).

### 7.2.3. Complications and follow up

Procedure-related complications were classified as either haemorrhagic or thromboembolic. These were further subclassified as clinically silent (diagnosed only during the procedure without any clinical consequence), transient (full recovery within six months) and permanent (persisting neurological deficit beyond six months). Any other complication was also recorded. In patients after successful recovery from SAH any change in their baseline neurological status was regarded as complication. Only patients with good recovery from SAH were treated. Patient outcome was assessed by the GOS scale (120) at the time of discharge and at each follow up visit. All patients were scheduled to undergo formal angiography six months after the procedure and MRAg annually thereafter. Besides imaging, patients were followed regularly on out-patient basis. The evolution of neurological deficit

caused by the aneurysm was classified as complete resolution, partial resolution, no change and progression.

The degree of aneurysm occlusion was assessed on immediate postembolisation and follow up angiogram using multiple projection and classified according to Montreal Raymond-Roy scale (246) (Figure 6): class I ó complete occlusion without any contrast filling of either the aneurysm sack or neck; class II ó residual neck; and class III ó residual aneurysm. An aneurysm was considered stable if no recanalisation was seen on follow up angiograms (no progression to worse class) and recurrent when increased contrast filling was visible. An unchanged class III result was also considered recurrent aneurysm, as was any aneurysm requiring retreatment.

#### 7.2.4. Risk-benefit modelling

One of the coauthors of this study has previously developed models comparing risks of untreated UIAs with the risks of treatment (179, 301). The aim was definition of treatment benefit in terms of life expectancy for such treatment. In the absence of randomised trials data were taken from separate populations of patients selected for treatment and those merely observed (mainly from the ISUIA study (322)). In the presented model we used the current treatment data and compared it with data for untreated UIAs taken from literature meta-analysis (45, 240, 313, 322). An adjustment was made to allow for the difference between the two datasets in terms of distributions of patient age and aneurysm type. This effect proved minimal, amounting to less than 1% of overall treatment risk.

UIAs were divided into two groups according to the ISUIA study (322): those found in patients without history of SAH and those found in patients with previous SAH. Aneurysms were further subdivided according to size, again same as in the ISUIA study: Ö7 mm, 8-12

mm, 13-24 mm and larger than 24 mm. A model comparing MM with natural history in each group was constructed.

In this model, annual rupture rate was assumed to remain constant in time. Using compound Poisson distributions, 95% confidence intervals (CI) were calculated. Outcomes following SAH were divided into good recovery (no or minimal disability) versus poor recovery. Haemorrhage rates were multiplied by the adverse outcome rates following SAH (75%) (301). The model also assumed that life expectancy for persons with aneurysm is lower than that of the background population (63, 180, 243). Endovascular coiling was assumed to afford 90% protection from haemorrhage (180).

### **7.3. Results**

#### 7.3.1. Technical feasibility

Technical success was defined as successful deployment of at least one coil into the aneurysm. A total of 142 endovascular procedures were performed, including six repeated embolisations for aneurysm recurrence. Endovascular treatment was successful in 145 aneurysms (96%) and failed in five aneurysms. All five patients underwent uneventful clipping of their aneurysm, the last patient will be addressed in the Complication section.

#### 7.3.2. Immediate post treatment occlusion

As stated above, embolisation was successful in 145 aneurysms. Complete occlusion was achieved in 92 aneurysms (63%), residual neck was visible in 44 aneurysms (30%) and nine aneurysms (6%) were classified as residual aneurysm.

#### 7.3.3. Occlusion development and recanalisation treatment

Follow up angiography was available in 112 patients with 122 aneurysms (85%). Stable result was achieved in 94 aneurysms (77%), 28 aneurysms (23%) were considered recanalised. Of these, 17 are classified as class II occlusion and are under MRAG observation. Further 11 aneurysms (five small, four large and two giant) were classified as class III occlusion; six patients underwent further treatment. Two patients underwent uneventful clipping for progressive recanalisation following additional coiling and four patients underwent successful additional coiling only. The remaining five patients were not retreated due to advanced age or anticipated difficulties.

#### 7.3.4. Complications and clinical consequences

From the 131 patients, 123 remained neurologically intact or without worsening their baseline condition caused by the initial SAH.

Alltogether, 15 procedures (10,5%) were complicated (Table 5).

One aneurysm ruptured (0,7%) during the procedure with a fatal outcome. Ten (7%) thromboembolic events occurred. Three of these were clinically silent and were diagnosed angiographically during the procedure only. Transient hemiparesis completely resolving by discharge (GOS 5) was observed in five patients. The remaining two patients were moderately disabled with mild hemiparesis and dysphasia at discharge (GOS 3). The deficit resolved completely in one patient at six months. The combined MM was 2,1% at discharge and 1,5% at six months (95% CI: 0,07-5,7%). The overall combined MM of the current patient population is substantially lower than that of the ISUIA (1,5% versus 9,5%,  $p=0,0033$ , Fisher's exact test).

Coil protrusion or migration into the parent artery was observed once in each case (1,4%). The protruding coils were replaced by balloon angioplasty in the first case. The second patient underwent craniotomy and coil removal from the internal carotid artery

bifurcation. Another procedure had to be abandoned due to asymptomatic carotid artery dissection; the following surgical procedure was uneventful. Furthermore, one groin hematoma responding to conservative therapy was observed.

No complication occurred during additional endovascular procedure.

#### 7.3.5. Evolution of neurological deficit caused by the aneurysm

Focal neurological deficit caused by the aneurysm completely resolved in nine patients (38%), partial improvement was noted in 10 patients (42%), no change occurred in four patients (17%) and one patient experienced slight transient worsening of third nerve palsy.

#### 7.3.6. Patient follow up

Clinical follow up information was available for all patients with a mean follow up of 10,4 months (range: 2-67). Five patients died before their scheduled six months angiography. One death is directly procedure related and is described above. Three patients died 3-6 months after treatment of unrelated causes (cancer and complicated unrelated surgery in two patients). The last patient died of hypertensive intracerebral hemorrhage contralateral to a treated aneurysm two months after treatment. At the last clinical visit, 120 patients were classified as GOS 5, five patients as GOS 4 (cause being the initial SAH in all cases), one patient was GOS 3 (see Complications) and the five deaths are described above.

No haemorrhage from treated aneurysms was observed during the follow up period.

#### 7.3.7. Comparison with natural history

Figure 11 shows comparison of treatment MM with natural history among patients without previous history of SAH. For aneurysms larger than 8 mm there is clear positive effect of therapy up to 80 years of age. For patients with aneurysm smaller than 7 mm the

benefit is marginal, around age of 55 crosses zero and remains negative thereafter.

Corresponding 95% CI are for each aneurysm size are shown in Figures 12-15.

Similar comparison for patients with previous history of SAH is presented in Figure 16. For aneurysms smaller than 7 mm, there is clearly increased benefit of treatment, up to 70 years of age. This is caused by higher rupture rate of these aneurysms. Corresponding 95% CI for each aneurysm size are shown in Figures 17-19.

For sake of simplicity all aneurysms were divided into three groups according to their risk of rupture as shown in Table 8. Similar comparison for each aneurysm group is then shown in Figure 20. Here we can appreciate life years lost or gained by endovascular therapy of UIA. For high-risk aneurysms, the gains are substantial, being around 32 life years at the age 20 and subsequently falling with age but remaining positive up to 80 years of age. For medium-risk aneurysms, gains of 17 life years at the age 20 fall to approximately three life years by age 60 and zero life years by age 80. For low-risk aneurysms the benefits are much more marginal, being about one life year at age 20 and falling to zero life years at approximately 58 years of age and become marginally negative thereafter.

#### **7.4. Discussion**

Centers treating high volumes of cerebral aneurysms may have better patient outcomes (17, 18, 51, 97, 102, 123, 126, 273). The proportion of endovascularly treated aneurysms has increased in the United States from 11% in 1998 to 43% in 2003, among patients older than 60 years to more than 50% (51). In Europe, where results of the ISAT trial (182) bear more influence, endovascular therapy of cerebral aneurysms prevails even more. The ratio between coiled and clipped aneurysms in the Czech Republic is approximately 7:3. The number of treated UIAs has doubled during the same period, which is most likely explained by more liberal use of non-invasive diagnostic imaging. Increased number of patients brings not only

increased experience but also higher responsibility when deciding which UIA deserves treatment. Due to the absence of randomised trials, we have to rely on our knowledge of best available data and our own institutional experience, if we are to inform patients truthfully and thoroughly. Final decision is on the patient's side. At this moment, the center's MM plays a crucial role.

Our MM rate compares favourably with other studies or literature meta-analyses (72, 78, 106, 114, 157, 160, 216, 275, 296). We could thus conclude, that endovascular therapy of UIAs has reached such a level, where treatment can be offered to most patients and its benefit outweighs potential risks. The main exception seem incidentally diagnosed aneurysms in the anterior circulation with diameter under 7 mm. In this population, the effect of therapy is marginal. Still, benefit was demonstrated up to almost 60 years of age and with wide confidence intervals as shown in Figure 22. On this figure we may distinguish three areas. On the left side, where both confidence intervals are in positive values, are patients, where benefit clearly outweighs treatment risks. These patients should be treated. On the right side, where both confidence intervals are in negative values, treatment has lost its benefit. However, these patients are sometimes treated as well (and this series is no exception), reason being for example a new onset of third nerve palsy. Between these two areas is what can be considered an area of clinical uncertainty. Potential treatment benefit in every individual patient has to be thoroughly evaluated. The knowledge of harboring an UIA and of its possible consequences can force the patient to seek active treatment. Such patient's quality of life declines as a result of knowledge of presence of an UIA (285, 294).

The majority of UIAs treated in this study (64%) were smaller than 7 mm. In the context of the previous paragraph, it may seem, that these patients should have not been treated. Prior to the publication of ISUIA study (8, 322), the risk of rupture was deemed to be higher. Our study period spans publication of both ISUIA papers, thus these findings could

not be originally incorporated into our indication criteria. A sizable portion of small UIAs was also found in patients with a history of previous SAH, thus in a population more endangered by rupture. The increased number of treated UIAs since 2003 we explain by their increased detection rate, rather than by more liberal indications for treatment. Since the publication of the ISUIA study we treat UIAs smaller than 7 mm in patients younger than 50 years, aneurysms found in addition to a ruptured aneurysm, aneurysms in patients with family history of SAH, symptomatic or irregularly shaped aneurysms. Every patient is discussed in a multidisciplinary meeting with experienced neuroradiologist and cerebrovascular neurosurgeon. The patient is then informed about his particular lesion and the risk of both treatment methods. An informed choice can then be made and the patient's wish is respected. If the treatment risks are deemed to outweigh natural history and the patient insists on treatment, the aneurysm is treated by the method believed to carry the lowest risk of complications.

Another point of criticism may be a relatively high proportion of UIAs found at the middle cerebral artery (more than 20%). These are often regarded as more suitable for surgical clipping. Over the years spanning the period of this study, the decision to opt for endovascular treatment over clipping was initially based on medical comorbidities and/or anticipated surgical difficulties. Endovascular therapy gradually became the preferred treatment method both for ruptured and unruptured aneurysms, a decision later supported by the results of the ISAT trial (182). Nowadays, every aneurysms, including one found at the middle cerebral artery is considered suitable for coiling as a treatment method of choice. As shown by other authors, after careful evaluation of the angiographic anatomy, even middle cerebral artery aneurysms can be coiled effectively with low MM (60, 113, 221). This strategy has led to a high treatment rate of 96% for both ruptured (238) and unruptured aneurysms. Also our anatomical results are comparable with contemporary literature. Repeated



embolisation was necessary in six aneurysms in this series and no complications were encountered during these procedures (239, 268). These results are best explained by treating high volumes of patients in a center with large referral area.

The necessity of treating a UIA in a specialised center is not only shown above, but also in complication management. One patient in this series had to undergo a craniotomy with coil removal from a critical point of intracranial vasculature. Only an emergent neurosurgical procedure saved the patient from dire consequences. This patient was neurologically intact on discharge and is not considered in MM, even though he had to undergo an unplanned craniotomy. The presented results must thus be viewed as results of a cerebrovascular center. The need for collaboration is emphasized, when we remember, that treatment of aneurysms, where endovascular therapy failed is surgical, or combined (44, 100, 101, 284). Large and giant aneurysms remain a challenge for both treatment methods (149, 150, 174, 191, 201, 226, 269, 322). These aneurysms represent only 11% in this series, however, they were found in half of the patients presenting with neurological deficit caused by the aneurysm. The presence of local mass effect is also a strong argument for treatment.

The main objective of aneurysm treatment is haemorrhage prevention. This remains the main concern of endovascular therapy, reasons being higher recanalisation and bleeding rates in comparison to surgery. There was no haemorrhage from treated UIA in this series, although our follow up is relatively short (mean 10,4 months in 2005). However, no haemorrhage happened during extended follow up until middle of 2010. We cannot exclude a fatal aneurysm rupture, but as the only neurovascular center in the region, we are likely to be notified about any surviving cases of SAH in the area.

This is a selected population and patients treated conservatively or with surgical clipping (approximately 50) were not included in this study. This may have influenced the results because cases deemed as having a high treatment risk did not necessarily undergo

endovascular treatment. Another limitation is the use of relatively insensitive GOS for patient outcome assessment. This may be slightly compensated by independent neurosurgeons, who assessed patients during follow up visits: their endovascular colleagues can expect no concession from them.

Also the presented mathematical model needs to be interpreted with caution. Modelling is useful for calculating easily interpreted relationships but there is a danger of enhancing clarity at the expense of reliability. A potential source of error can be found already in the compared patient populations. Results observed in one population are compared with treatment outcomes observed in another. Although we tried to adjust for the differences, the only way to avoid bias is randomisation. Unfortunately ISUIA (despite its shortcomings) remains the best available data today and must be viewed as such. Therefore it was chosen for our modelling.

Simply multiplying the annual rupture rate by a given number of years need not be accurate estimation of cumulative rupture risk. This assumes constant risk of rupture, which may not be true (178). If the aneurysm grows, and becomes a higher-risk lesion, the cumulative rupture risk is underestimated. On the other hand, elimination of other risk factors (smoking, hypertension) can lead to overestimation. We assumed only a 90% protection from rupture after coiling of an UIA. The true risk of rupture of a treated UIA is unknown, we extrapolated from data known for ruptured aneurysms. Bleeding from a completely occluded UIA has also been described in the literature (34, 99, 107, 173, 282). This figure is conservative and subject to future revision.

When considering a patient suitable for treatment, his calendar age should be viewed as a hint only. There is a clear difference between two hypothetical 50 year old patients. One is a fit and well healthy athlete and the other a smoker with advanced diabetes and ischemic heart disease. Their life expectancy is completely different. The first patient needs to be

shifted to the left on the x axis in Figure 20, whereas the second far to the right. Thus it is necessary to use biological age or life expectancy instead of calendar age. In daily routine, this is nicely expressed by the ASA classification (14) of patient's physical status. The critical difference is between class III and IV. Preventive procedure in general anesthesia cannot be recommended to a patient whose systemic disease is a constant threat to life (ASA class IV).

According to the best knowledge available today, which patients should be treated? Again, two extreme examples can help. A 30 year old patient with SAH from aneurysm at the middle cerebral artery is diagnosed with an additional basilar bifurcation UIA. Need for active treatment is clear in this case. On the other side is a 80 year patient who suffered a transient ischemic attack and a 5 mm large incidental UIA at the anterior communicating artery is diagnosed. If we propose endovascular or surgical treatment, the patient himself will probably know better. Between these two extremes, we propose a general indication diagram taking into account patient's physical status according to the ASA classification (Figure 23).

In this indication diagram we try to take into consideration factors that increase the rupture risk of an UIA. Taking a closer look, the degree of clinical uncertainty increases from left to right.

In the first step the crucial finding of the ISUIA study is considered: higher risk of rupture among patients with prior SAH (8, 322). Active treatment should be the rule in this patient population. Next division addresses an old neurosurgical problem – presence of neurological deficit caused by a mass lesion. Active approach needs not be more emphasized, since long lasting neurological deficit may not resolve. UIA location in posterior circulation is also associated with higher risk of rupture (8, 322), again these aneurysms should be treated. Harder decision is presented by incidental aneurysms smaller than 7 mm in the anterior circulation. If the shape of the lesion is irregular, a decision for treatment can be made more easily. The last two divisions present the greatest dilemma. Based on our results (and our one

and only mortality) we chose 50 years of age as a border, where treatment is still beneficial, even though our results in this patient group underestimate this value by approximately five years. Since these patients are asymptomatic and the UIA has the lowest known risk of rupture, every procedure is in nature entirely preventive. Risk of complications thus needs to be kept at absolute minimum. These five years can be regarded as a "safety-cushion". Younger patients are advised to seek active treatment, older patients are properly informed and left to decide. Impairment of psychological quality of life surely plays an important role.

The final decision of the physician whether to recommend treatment will in the end depend on the physical status of the patient, and therefore is every arm of the diagram concluded by the ASA risk assessment.

The presented model which compares natural history with treatment risk needs not be restricted to endovascular treatment only, but can easily be transferred to surgical clipping as well. Honest analysis of surgical MM is critical to comparison with natural history.

From the patient's point of view the dilemma presented in this work can be summarised as follows. If the patient decides to undergo treatment of an UIA, he or she is exposed to a small but definite risk of permanent complications. This risk is taken over a short periprocedural period of time. If a conservative approach is chosen, a lower, but certainly not negligible, risk of aneurysm rupture with all its known consequences is accepted for the rest of patient's life. The ability to cope with this knowledge plays an important role.

## **7.5. Conclusions**

- 1. Endovascular treatment of UIAs has a high rate of technical feasibility.**
- 2. Recurrence remains its main limitation ó approximately one fourth of UIAs recanalise during follow up and one fourth of these will require retreatment.**
- 3. Complications during repeated embolisations are rare.**

- 4. Neurological deficit caused by the UIA can be expected to at least partially resolve after endovascular therapy in majority of cases.**
- 5. Endovascular treatment of UIAs is associated with small, but definite risk of permanent consequences.**
- 6. For every UIA there is an age, where the risk of treatment outweighs its potential benefit.**
- 7. Increasing risk of rupture allows active treatment in older age groups.**
- 8. The rate of complications of endovascular treatment of UIA is such, that every UIA larger than 7 mm should be treated. The exception are old and polymorbid patients.**
- 9. When an UIA smaller than 7 mm in the anterior circulation is found, potential benefit of treatment has to be assessed individually.**
- 10. Psychologically impaired quality of life plays an important role and may be a reason for active treatment.**
- 11. Active approach should be the rule in young patients and in those with prior SAH.**
- 12. Long-term protection from rupture remains unanswered.**
- 13. The proposed indication diagram can be used as a hint, whom to recommend treatment.**

## 8. Literatura

1. Ahn JY, Han IB, Yoon PH, et al. Clipping vs coiling of posterior communicating artery aneurysms with third nerve palsy. *Neurology*.2006;66:121-123.
2. Albers GW, Hart RG, Lutsep HL, Newell DW, Sacco RL. AHA Scientific Statement. Supplement to the guidelines for the management of transient ischemic attacks: A statement from the Ad Hoc Committee on Guidelines for the Management of Transient Ischemic Attacks, Stroke Council, American Heart Association. *Stroke*.1999;30:2502-2511.
3. Aletich VA, Debrun GM, Misra M, Charbel F, Ausman JI. The remodeling technique of balloon-assisted Guglielmi detachable coil placement in wide-necked aneurysms: experience at the University of Illinois at Chicago. *J Neurosurg*.2000;93:388-396.
4. Andrews BT, Wilson CB. Staged treatment of arteriovenous malformations of the brain. *Neurosurgery*.1987;21:314-323.
5. Anonymous. Ebola haemorrhagic fever in Zaire, 1976. *Bull World Health Organ*.1978;56:271-293.
6. Anonymous. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *Jama*.1995;273:1421-1428.
7. Anonymous. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet*.1998;351:1379-1387.
8. Anonymous. Unruptured intracranial aneurysms--risk of rupture and risks of surgical intervention. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. *N Engl J Med*.1998;339:1725-1733.
9. Anonymous. Risks and benefits of screening for intracranial aneurysms in first-degree relatives of patients with sporadic subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med*.1999;341:1344-1350.
10. Anonymous. 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;31:1843-1850.
11. Anonymous. Rates of delayed rebleeding from intracranial aneurysms are low after surgical and endovascular treatment. *Stroke*.2006;37:1437-1442.
12. Antunes JL, Correll JW. Cerebral emboli from intracranial aneurysms. *Surg Neurol*.1976;6:7-10.
13. Aoki N, Kitahara T, Fukui T, et al. Management of Unruptured Intracranial Aneurysm in Japan: A Markovian Decision Analysis with Utility Measurements Based on the Glasgow Outcome Scale. *Med Decis Making*.1998;18:357-364.

14. ASA. (2009) ASA Physical Status Classification System.  
<http://www.asahq.org/clinical/physicalstatus.htm>
15. Atkinson JL, Sundt TM, Jr., Houser OW, Whisnant JP. Angiographic frequency of anterior circulation intracranial aneurysms. *J Neurosurg.*1989;70:551-555.
16. Ballotta E, Da Giau G, Manara R, Baracchini C. Extracranial severe carotid stenosis and incidental intracranial aneurysms. *Ann Vasc Surg.*2006;20:5-8.
17. Barker FG, 2nd, Amin-Hanjani S, Butler WE, 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;54:18-28; discussion 28-30.
18. Barker FG, II, Amin-Hanjani S, Butler WE, Ogilvy CS, Carter BS. 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;52:995-1009.
19. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med.*1998;339:1415-1425.
20. Batjer HH, Devous MD, Sr., Seibert GB, Purdy PD, Bonte FJ. Intracranial arteriovenous malformation: relationship between clinical factors and surgical complications. *Neurosurgery.*1989;24:75-79.
21. Batjer HH, Purdy PD, Giller CA, Samson DS. Evidence of redistribution of cerebral blood flow during treatment for an intracranial arteriovenous malformation. *Neurosurgery.*1989;25:599-604; discussion 605.
22. Beck J, Rohde S, Berkefeld J, Seifert V, Raabe A. Size and location of ruptured and unruptured intracranial aneurysms measured by 3-dimensional rotational angiography. *Surg Neurol.*2006;65:18-25; discussion 25-17.
23. Beck J, Rohde S, el Beltagy M, et al. Difference in configuration of ruptured and unruptured intracranial aneurysms determined by biplanar digital subtraction angiography. *Acta Neurochir (Wien).*2003;145:861-865; discussion 865.
24. Bendel P, Koivisto T, Kononen M, et al. MR imaging of the brain 1 year after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: randomized study comparing surgical with endovascular treatment. *Radiology.*2008;246:543-552.
25. Bendszus M, Solymosi L. Cerecye coils in the treatment of intracranial aneurysms: a preliminary clinical study. *AJNR Am J Neuroradiol.*2006;27:2053-2057.
26. Benes V, Netuka D, Mandys V, et al. Comparison between degree of carotid stenosis observed at angiography and in histological examination. *Acta Neurochir (Wien).*2004;146:671-677.

27. Bene–III V, Mitchell P, Molyneux AJ, Renowden SA. Endovascular coiling in 131 patients with low complications justifies treating most unruptured intracranial aneurysms. *Cent Eur Neurosurg.*2010;71:1-7.
28. Bene–jr. V. Chirurgie mozkových aneurysmat: Habilita ní práce.Ústí nad Labem:1992.
29. Bene–jr. V. Ischémie mozku. Chirurgická a endovaskulární terapie.Praha:Galén 2003.
30. Berenstein A, Ransohoff J, Kupersmith M, Flamm E, Graeb D. Transvascular treatment of giant aneurysms of the cavernous carotid and vertebral arteries. Functional investigation and embolization. *Surg Neurol.*1984;21:3-12.
31. Biller J, Feinberg WM, Castaldo JE, et al. Guidelines for carotid endarterectomy: a statement for healthcare professionals from a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. *Circulation.*1998;97:501-509.
32. Biondi A, Oppenheim C, Vivas E, et al. Cerebral Aneurysms Treated by Guglielmi Detachable Coils: Evaluation with Diffusion-weighted MR Imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.*2000;21:957-963.
33. Birchall D, Khangure MS, McAuliffe W. Resolution of Third Nerve Paresis after Endovascular Management of Aneurysms of the Posterior Communicating Artery. *AJNR Am J Neuroradiol.*1999;20:411-413.
34. Brilstra EH, Rinkel GJ, van der Graaf Y, 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;17:44-52.
35. Britz GW, Salem L, Newell DW, Eskridge J, Flum DR. Impact of surgical clipping on survival in unruptured and ruptured cerebral aneurysms: a population-based study. *Stroke.*2004;35:1399-1403.
36. Broderick JP, Brown RD, Jr., Sauerbeck L, et al. Greater rupture risk for familial as compared to sporadic unruptured intracranial aneurysms. *Stroke.*2009;40:1952-1957.
37. Broderick JP, Viscoli CM, Brott T, et al. Major risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage in the young are modifiable. *Stroke.*2003;34:1375-1381.
38. Brown RD, Jr., Huston J, Hornung R, et al. Screening for brain aneurysm in the Familial Intracranial Aneurysm study: frequency and predictors of lesion detection. *J Neurosurg.*2008;108:1132-1138.
39. Burns JD, Huston J, 3rd, Layton KF, Piepgras DG, Brown RD, Jr. Intracranial aneurysm enlargement on serial magnetic resonance angiography: frequency and risk factors. *Stroke.*2009;40:406-411.
40. Byrne JV. Long-term outcomes of Guglielmi detachable coil packing for acutely ruptured cerebral aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol.*1999;20:1184.



41. Byrne JV, Sohn MJ, Molyneux AJ, Chir B. Five-year experience in using coil embolization for ruptured intracranial aneurysms: outcomes and incidence of late rebleeding. *J Neurosurg.*1999;90:656-663.
42. Campi A, Ramzi N, Molyneux AJ, et al. Retreatment of ruptured cerebral aneurysms in patients randomized by coiling or clipping in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *Stroke.*2007;38:1538-1544.
43. Casasco A, Arnaud O, Gobin P, et al. [Giant intracranial aneurysm. Elective endovascular treatment using metallic coils]. *Neurochirurgie.*1992;38:18-26.
44. Civit T, Auque J, Marchal JC, Bracard S, Picard L, Hepner H. Aneurysm clipping after endovascular treatment with coils: a report of eight patients. *Neurosurgery.*1996;38:955-960; discussion 960-951.
45. Clarke G, Mendelow AD, Mitchell P. Predicting the risk of rupture of intracranial aneurysms based on anatomical location. *Acta Neurochir (Wien).*2005;147:259-263; discussion 263.
46. Cloft HJ. HydroCoil for Endovascular Aneurysm Occlusion (HEAL) study: 3-6 month angiographic follow-up results. *AJNR Am J Neuroradiol.*2007;28:152-154.
47. Cloft HJ, Joseph GJ, Dion JE. Risk of cerebral angiography in patients with subarachnoid hemorrhage, cerebral aneurysm, and arteriovenous malformation: a meta-analysis. *Stroke.*1999;30:317-320.
48. Cognard C, Weill A, Spelle L, et al. Long-term angiographic follow-up of 169 intracranial berry aneurysms occluded with detachable coils. *Radiology.*1999;212:348-356.
49. Coleman PG, Fevre EM, Cleaveland S. Estimating the public health impact of rabies. *Emerg Infect Dis.*2004;10:140-142.
50. Cottier JP, Pasco A, Gallas S, et al. Utility of balloon-assisted Guglielmi detachable coiling in the treatment of 49 cerebral aneurysms: a retrospective, multicenter study. *AJNR Am J Neuroradiol.*2001;22:345-351.
51. Cowan JA, Ziewacz J, Dimick JB, Upchurch GR, Thompson BG. Use of endovascular coil embolization and surgical clip occlusion for cerebral artery aneurysms. *Journal of Neurosurgery.*2007;107:530-535.
52. Dandy WE. Intracranial Aneurysm of the Internal Carotid Artery: Cured by Operation. *Ann Surg.*1938;107:654-659.
53. David CA, Vishteh AG, Spetzler RF, Lemole M, Lawton MT, Partovi S. Late angiographic follow-up review of surgically treated aneurysms. *J Neurosurg.*1999;91:396-401.
54. de Rooij NK, Linn FH, van der Plas JA, Algra A, Rinkel GJ. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*2007;78:1365-1372.

55. Debrun G, Fox A, Drake C, Peerless S, Girvin J, Ferguson G. Giant unclippable aneurysms: treatment with detachable balloons. *AJNR Am J Neuroradiol.*1981;2:167-173.
56. Debrun G, Lacour P, Caron JP, Hurth M, Comoy J, Keravel Y. Detachable balloon and calibrated-leak balloon techniques in the treatment of cerebral vascular lesions. *J Neurosurg.*1978;49:635-649.
57. Debrun GM, Aletich VA, Kehrli P, Misra M, Ausman JI, Charbel F. Selection of cerebral aneurysms for treatment using Guglielmi detachable coils: the preliminary University of Illinois at Chicago experience. *Neurosurgery.*1998;43:1281-1295; discussion 1296-1287.
58. DeVivo D, Kline E, Dodge PR. Influence of human cerebrospinal fluid on blood coagulation in vitro. *Arch Neurol.*1965;13:615-620.
59. Dion JE, Gates PC, Fox AJ, Barnett HJ, Blom RJ. Clinical events following neuroangiography: a prospective study. *Stroke.*1987;18:997-1004.
60. Doerfler A, Wanke I, Goericke SL, et al. Endovascular treatment of middle cerebral artery aneurysms with electrolytically detachable coils. *AJNR Am J Neuroradiol.*2006;27:513-520.
61. Dowd CF, Halbach VV, Higashida RT, Barnwell SL, Hieshima GB. Endovascular coil embolization of unusual posterior inferior cerebellar artery aneurysms. *Neurosurgery.*1990;27:954-961.
62. Drake CG, Peerless SJ. Giant fusiform intracranial aneurysms: review of 120 patients treated surgically from 1965 to 1992. *J Neurosurg.*1997;87:141-162.
63. Edner G, Almqvist H. The Stockholm 20-year follow-up of aneurysmal subarachnoid hemorrhage outcome. *Neurosurgery.*2007;60:1017-1023; discussion 1023-1014.
64. Eskesen V, Rosenorn J, Schmidt K, et al. Clinical features and outcome in 48 patients with unruptured intracranial saccular aneurysms: a prospective consecutive study. *Br J Neurosurg.*1987;1:47-52.
65. Ferns SP, Sprengers MES, van Rooij WJ, et al. Coiling of Intracranial Aneurysms: A Systematic Review on Initial Occlusion and Reopening and Retreatment Rates. *Stroke.*2009;40:e523-529.
66. Fogelholm R, Hernesniemi J, Vapalahti M. Impact of early surgery on outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A population-based study. *Stroke.*1993;24:1649-1654.
67. Forget TR, Jr., Benitez R, Veznedaroglu E, et al. A review of size and location of ruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery.*2001;49:1322-1325; discussion 1325-1326.
68. Frazer D, Ahuja A, Watkins L, Cipolotti L. Coiling versus clipping for the treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a longitudinal investigation into cognitive outcome. *Neurosurgery.*2007;60:434-441; discussion 441-432.

69. Fusek I. [Surgery of aneurysms of the anterior communicating artery using microsurgery technics]. *Rozhl Chir.*1984;63:384-390.
70. Gaba RC, Ansari SA, Roy SS, Marden FA, Viana MA, Malisch TW. Embolization of intracranial aneurysms with hydrogel-coated coils versus inert platinum coils: effects on packing density, coil length and quantity, procedure performance, cost, length of hospital stay, and durability of therapy. *Stroke.*2006;37:1443-1450.
71. Gaetani P, Tartara F, Grazioli V, Tancioni F, Infuso L, Rodriguez y Baena R. Collagen cross-linkage, elastolytic and collagenolytic activities in cerebral aneurysms: a preliminary investigation. *Life Sci.*1998;63:285-292.
72. Gallas S, Drouineau J, Gabrillargues J, et al. Feasibility, procedural morbidity and mortality, and long-term follow-up of endovascular treatment of 321 unruptured aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol.*2008;29:63-68.
73. Gallas S, Pasco A, Cottier JP, et al. A multicenter study of 705 ruptured intracranial aneurysms treated with Guglielmi detachable coils. *AJNR Am J Neuroradiol.*2005;26:1723-1731.
74. Gerlach R, Beck J, Setzer M, 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 (1999â2005). *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.*2007;78:864-871.
75. Gianturco C, Anderson JH, Wallace S. Mechanical devices for arterial occlusion. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.*1975;124:428-435.
76. Gobin YP, Counord JL, Flaud P, Duffaux J. In vitro study of haemodynamics in a giant saccular aneurysm model: influence of flow dynamics in the parent vessel and effects of coil embolisation. *Neuroradiology.*1994;36:530-536.
77. Gode GR, Saksena R, Batra RK, Kalia PK, Bhide NK. Treatment of 54 clinically diagnosed rabies patients with two survivals. *Indian J Med Res.*1988;88:564-566.
78. Gonzalez N, Murayama Y, Nien YL, et al. Treatment of unruptured aneurysms with GDCs: clinical experience with 247 aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol.*2004;25:577-583.
79. Greving JP, Rinkel GJE, Buskens E, Algra A. Cost-effectiveness of preventive treatment of intracranial aneurysms: New data and uncertainties. *Neurology.*2009;73:258-265.
80. Griffiths PD, Worthy S, Gholkar A. Incidental intracranial vascular pathology in patients investigated for carotid stenosis. *Neuroradiology.*1996;38:25-30.
81. Gruber A, Killer M, Bavinzski G, Richling B. Clinical and angiographic results of endosaccular coiling treatment of giant and very large intracranial aneurysms: a 7-year, single-center experience. *Neurosurgery.*1999;45:793-803; discussion 803-794.

82. Grunwald IQ, Papanagiotou P, Politi M, Struffert T, Roth C, Reith W. Endovascular treatment of unruptured intracranial aneurysms: occurrence of thromboembolic events. *Neurosurgery*.2006;58:612-618; discussion 612-618.
83. Guglielmi G, Vinuela F, Duckwiler G, et al. Endovascular treatment of posterior circulation aneurysms by electrothrombosis using electrically detachable coils. *Journal of Neurosurgery*.1992;77:515-524.
84. Guglielmi G, Vinuela F, Dion J, Duckwiler G. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 2: Preliminary clinical experience. *J Neurosurg*.1991;75:8-14.
85. Guglielmi G, Vinuela F, Sepetka I, Macellari V. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 1: Electrochemical basis, technique, and experimental results. *J Neurosurg*.1991;75:1-7.
86. Hademenos GJ, Massoud TF, Turjman F, Sayre JW. Anatomical and morphological factors correlating with rupture of intracranial aneurysms in patients referred for endovascular treatment. *Neuroradiology*.1998;40:755-760.
87. Halbach VV, Higashida RT, Dowd CF, et al. The efficacy of endosaccular aneurysm occlusion in alleviating neurological deficits produced by mass effect. *J Neurosurg*.1994;80:659-666.
88. Halliday A, Mansfield A, Marro J, et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet*.2004;363:1491-1502.
89. Hanse MC, Gerrits MC, van Rooij WJ, Houben MP, Nijssen PC, Sluzewski M. Recovery of posterior communicating artery aneurysm-induced oculomotor palsy after coiling. *AJNR Am J Neuroradiol*.2008;29:988-990.
90. Harbaugh RE, Heros RC, Hadley MN. More on ISAT. *Lancet*.2003;361:783-784; author reply 784.
91. Heiskanen O. Risks of surgery for unruptured intracranial aneurysms. *Journal of Neurosurgery*.1986;65:451-453.
92. Heman LM, Jongen LM, van der Worp HB, Rinkel GJ, Hendrikse J. Incidental intracranial aneurysms in patients with internal carotid artery stenosis: a CT angiography study and a metaanalysis. *Stroke*.2009;40:1341-1346.
93. Henkes H, Fischer S, Liebig T, et al. Repeated endovascular coil occlusion in 350 of 2759 intracranial aneurysms: safety and effectiveness aspects. *Neurosurgery*.2006;58:224-232; discussion 224-232.
94. Henkes H, Fischer S, Weber W, et al. Endovascular coil occlusion of 1811 intracranial aneurysms: early angiographic and clinical results. *Neurosurgery*.2004;54:268-280; discussion 280-265.

95. Hieshima GB, Higashida RT, Wapenski J, Halbach VV, Cahan L, Bentson JR. Balloon embolization of a large distal basilar artery aneurysm. Case report. *J Neurosurg.*1986;65:413-416.
96. Higashida RT, Halbach VV, Dowd CF, Barnwell SL, Hieshima GB. Interventional neurovascular treatment of a giant intracranial aneurysm using platinum microcoils. *Surg Neurol.*1991;35:64-68.
97. Higashida RT, Lahue BJ, Torbey MT, Hopkins LN, Leip E, Hanley DF. Treatment of unruptured intracranial aneurysms: a nationwide assessment of effectiveness. *AJNR Am J Neuroradiol.*2007;28:146-151.
98. Hilal SK, Solomon RA. Endovascular treatment of aneurysms with coils. *J Neurosurg.*1992;76:337-339.
99. Hodgson TJ, Carroll T, Jellinek DA. Subarachnoid hemorrhage due to late recurrence of a previously unruptured aneurysm after complete endovascular occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol.*1998;19:1939-1941.
100. Hoh BL, Carter BS, Putman CM, Ogilvy CS. Important factors for a combined neurovascular team to consider in selecting a treatment modality for patients with previously clipped residual and recurrent intracranial aneurysms. *Neurosurgery.*2003;52:732-738; discussion 738-739.
101. Hoh BL, Putman CM, Budzik RF, Carter BS, Ogilvy CS. Combined surgical and endovascular techniques of flow alteration to treat fusiform and complex wide-necked intracranial aneurysms that are unsuitable for clipping or coil embolization. *J Neurosurg.*2001;95:24-35.
102. Hoh BL, Rabinov JD, Pryor JC, Carter BS, Barker FG, 2nd. In-hospital morbidity and mortality after endovascular treatment of unruptured intracranial aneurysms in the United States, 1996-2000: effect of hospital and physician volume. *AJNR Am J Neuroradiol.*2003;24:1409-1420.
103. Hoh BL, Siström CL, Firment CS, et al. Bottleneck factor and height-width ratio: association with ruptured aneurysms in patients with multiple cerebral aneurysms. *Neurosurgery.*2007;61:716-722; discussion 722-713.
104. Hoi Y, Meng H, Woodward SH, et al. Effects of arterial geometry on aneurysm growth: three-dimensional computational fluid dynamics study. *J Neurosurg.*2004;101:676-681.
105. Holmin S, Krings T, Ozanne A, et al. Intradural Saccular Aneurysms Treated by Guglielmi Detachable Bare Coils at a Single Institution Between 1993 and 2005: Clinical Long-Term Follow-Up for a Total of 1810 Patient-Years in Relation to Morphological Treatment Results. *Stroke.*2008;39:2288-2297.
106. Holmin S, Krings T, Ozanne A, et al. Intradural saccular aneurysms treated by Guglielmi detachable bare coils at a single institution between 1993 and 2005: clinical long-term follow-up for a total of 1810 patient-years in relation to morphological treatment results. *Stroke.*2008;39:2288-2297.

107. Horowitz MB, Jungreis CA, Genevro J. Delayed rupture of a previously coiled unruptured anterior communicating artery aneurysm: case report. *Neurosurgery*.2002;51:804-806; discussion 806.
108. Huang J, van Gelder JM. The probability of sudden death from rupture of intracranial aneurysms: a meta-analysis. *Neurosurgery*.2002;51:1101-1105; discussion 1105-1107.
109. Chang HS, Kirino T. Quantification of operative benefit for unruptured cerebral aneurysms: a theoretical approach. *Journal of Neurosurgery*.1995;83:413-420.
110. Chen PR, Amin-Hanjani S, Albuquerque FC, McDougall C, Zabramski JM, Spetzler RF. Outcome of Oculomotor Nerve Palsy from Posterior Communicating Artery Aneurysms: Comparison of Clipping and Coiling. *Neurosurgery*.2006;58:1040-1046.
111. Chen PR, Frerichs K, Spetzler R. Natural history and general management of unruptured intracranial aneurysms. *Neurosurg Focus*.2004;17:E1.
112. Cheong JJ, Ghinea N, van Gelder JM. Estimating the annual rate of de novo multiple aneurysms: three statistical approaches. *Neurosurg Focus*.2004;17:E8.
113. Iijima A, Piotin M, Mounayer C, Spelle L, Weill A, Moret J. Endovascular treatment with coils of 149 middle cerebral artery berry aneurysms. *Radiology*.2005;237:611-619.
114. Im SH, Han MH, Kwon OK, et al. Endovascular coil embolization of 435 small asymptomatic unruptured intracranial aneurysms: procedural morbidity and patient outcome. *AJNR Am J Neuroradiol*.2009;30:79-84.
115. Inagawa T, Hirano A. Autopsy study of unruptured incidental intracranial aneurysms. *Surg Neurol*.1990;34:361-365.
116. Ingall TJ, Whisnant JP, Wiebers DO, O'Fallon WM. Has there been a decline in subarachnoid hemorrhage mortality? *Stroke*.1989;20:718-724.
117. Ishibashi T, Murayama Y, Urashima M, et al. Unruptured intracranial aneurysms: incidence of rupture and risk factors. *Stroke*.2009;40:313-316.
118. Jabbour P, Koebbe C, Veznedaroglu E, Benitez RP, Rosenwasser R. Stent-assisted coil placement for unruptured cerebral aneurysms. *Neurosurg Focus*.2004;17:E10.
119. Jackson AC, Warrell MJ, Rupprecht CE, et al. Management of rabies in humans. *Clin Infect Dis*.2003;36:60-63.
120. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage: a practical scale. *Lancet*.1975;1:480-484.
121. Johnston SC, Dowd CF, Higashida RT, Lawton MT, Duckwiler GR, Gress DR. Predictors of rehemorrhage after treatment of ruptured intracranial aneurysms: the Cerebral Aneurysm Rerupture After Treatment (CARAT) study. *Stroke*.2008;39:120-125.

122. Johnston SC, Dudley RA, Gress DR, Ono L. Surgical and endovascular treatment of unruptured cerebral aneurysms at university hospitals. *Neurology*.1999;52:1799-.
123. Johnston SC, Dudley RA, Gress DR, Ono L. Surgical and endovascular treatment of unruptured cerebral aneurysms at university hospitals. *Neurology*.1999;52:1799-1805.
124. Johnston SC, Gress DR, Kahn JG. Which unruptured cerebral aneurysms should be treated?: A cost-utility analysis. *Neurology*.1999;52:1806-.
125. Johnston SC, Wilson CB, Halbach VV, et al. Endovascular and surgical treatment of unruptured cerebral aneurysms: comparison of risks. *Ann Neurol*.2000;48:11-19.
126. Johnston SC, Zhao S, Dudley RA, Berman MF, Gress DR. Treatment of unruptured cerebral aneurysms in California. *Stroke*.2001;32:597-605.
127. Juvela S. Risk factors for multiple intracranial aneurysms. *Stroke*.2000;31:392-397.
128. Juvela S, Porras M, Heiskanen O. Natural history of unruptured intracranial aneurysms: a long-term follow-up study. *J Neurosurg*.1993;79:174-182.
129. Juvela S, Porras M, Poussa K. Natural history of unruptured intracranial aneurysms: probability and risk factors for aneurysm rupture. *Neurosurg Focus*.2000;8:Preview 1.
130. Juvela S, Porras M, Poussa K. Natural history of unruptured intracranial aneurysms: probability of and risk factors for aneurysm rupture. . *J Neurosurg*.2000;93:379-387.
131. Juvela S, Poussa K, Porras M. Factors affecting formation and growth of intracranial aneurysms: a long-term follow-up study. *Stroke*.2001;32:485-491.
132. Kallmes DF, Kallmes MH, Cloft HJ, Dion JE. Guglielmi detachable coil embolization for unruptured aneurysms in nonsurgical candidates: a cost-effectiveness exploration. *AJNR Am J Neuroradiol*.1998;19:167-176.
133. Kanaan Y, Kaneshiro D, Fraser K, Wang D, Lanzino G. Evolution of endovascular therapy for aneurysm treatment. Historical overview. *Neurosurg Focus*.2005;18:E2.
134. Kann BR, Matsumoto T, Kerstein MD. Safety of carotid endarterectomy associated with small intracranial aneurysms. *South Med J*.1997;90:1213-1216.
135. Kappelle LJ, Eliasziw M, Fox AJ, Barnett HJ. Small, unruptured intracranial aneurysms and management of symptomatic carotid artery stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Group. *Neurology*.2000;55:307-309.
136. Kassell NF, Torner JC, Haley EC, Jr., Jane JA, Adams HP, Kongable GL. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1: Overall management results. *J Neurosurg*.1990;73:18-36.
137. Kassell NF, Torner JC, Jane JA, Haley EC, Jr., Adams HP. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 2: Surgical results. *J Neurosurg*.1990;73:37-47.

138. Kataoka K, Taneda M, Asai T, Yamada Y. Difference in nature of ruptured and unruptured cerebral aneurysms. *Lancet*.2000;355:203.
139. Kazekawa K, Tsutsumi M, Aikawa H, et al. Endovascular treatment of anterior cerebral artery aneurysms using Guglielmi detachable coils: mid-term clinical evaluation. *Radiat Med*.2002;20:291-297.
140. Khan AS, Tshioko FK, Heymann DL, et al. The reemergence of Ebola hemorrhagic fever, Democratic Republic of the Congo, 1995. Commission de Lutte contre les Epidemies a Kikwit. *J Infect Dis*.1999;179 Suppl 1:S76-86.
141. Khanna RK, Malik GM, Qureshi N. Predicting outcome following surgical treatment of unruptured intracranial aneurysms: a proposed grading system. *J Neurosurg*.1996;84:49-54.
142. Kim DH, Haney CL, Van Ginhoven G. Utility of outcome measures after treatment for intracranial aneurysms: a prospective trial involving 520 patients. *Stroke*.2005;36:792-796.
143. King JT, Jr., Berlin JA, Flamm ES. Morbidity and mortality from elective surgery for asymptomatic, unruptured, intracranial aneurysms: a meta-analysis. *J Neurosurg*.1994;81:837-842.
144. Kissela BM, Sauerbeck L, Woo D, et al. Subarachnoid hemorrhage: a preventable disease with a heritable component. *Stroke*.2002;33:1321-1326.
145. Knekt P, Reunanen A, Aho K, et al. Risk factors for subarachnoid hemorrhage in a longitudinal population study. *J Clin Epidemiol*.1991;44:933-939.
146. Koivisto T, Vanninen R, Hurskainen H, Saari T, Hernesniemi J, Vapalahti M. Outcomes of early endovascular versus surgical treatment of ruptured cerebral aneurysms. A prospective randomized study. *Stroke*.2000;31:2369-2377.
147. Komotar RJ, Mocco J, Solomon RA. Guidelines for the surgical treatment of unruptured intracranial aneurysms: The First Annual J. Lawrence Pool Memorial Research Symposium - Controversies in the management of cerebral aneurysms. *Neurosurgery*.2008;62:183-194.
148. Krex D, Ziegler A, Schackert HK, Schackert G. Lack of association between endoglin intron 7 insertion polymorphism and intracranial aneurysms in a white population: evidence of racial/ethnic differences. *Stroke*.2001;32:2689-2694.
149. Krisht AF, Gomez J, Partington S. Outcome of surgical clipping of unruptured aneurysms as it compares with a 10-year nonclipping survival period. *Neurosurgery*.2006;58:207-216; discussion 207-216.
150. Krisht AF, Krayenbuhl N, Sercl D, Bikmaz K, Kadri PA. Results of microsurgical clipping of 50 high complexity basilar apex aneurysms. *Neurosurgery*.2007;60:242-250; discussion 250-242.



151. Kuether TA, Nesbit GM, Barnwell SL. Clinical and angiographic outcomes, with treatment data, for patients with cerebral aneurysms treated with Guglielmi detachable coils: a single-center experience. *Neurosurgery*.1998;43:1016-1025.
152. Kunc Z. [Sacculated aneurysms of the internal carotid artery]. *Cesk Neurol*.1967;30:355-363.
153. Kunc Z. [Multiple saccular aneurysms]. *Cesk Neurol*.1972;35:302-308.
154. Kurre W, Berkefeld J. Materials and techniques for coiling of cerebral aneurysms: how much scientific evidence do we have? *Neuroradiology*.2008;50:909-927.
155. Lall RR, Eddleman CS, Bendok BR, Batjer HH. Unruptured intracranial aneurysms and the assessment of rupture risk based on anatomical and morphological factors: sifting through the sands of data. *Neurosurg Focus*.2009;26:E2.
156. Langham J, Reeves BC, Lindsay KW, et al. Variation in outcome after subarachnoid hemorrhage: a study of neurosurgical units in UK and Ireland. *Stroke*.2009;40:111-118.
157. Lanterna LA, Tredici G, Dimitrov BD, Biroli F. 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;55:767-775; discussion 775-768.
158. Leblanc R. The minor leak preceding subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*.1987;66:35-39.
159. Leblanc R, Worsley KJ. Surgery of unruptured, asymptomatic aneurysms: a decision analysis. *Can J Neurol Sci*.1995;22:30-35.
160. Lee T, Baytion M, Sciacca R, Mohr JP, Pile-Spellman J. Aggregate analysis of the literature for unruptured intracranial aneurysm treatment. *AJNR Am J Neuroradiol*.2005;26:1902-1908.
161. Lefkowitz MA, Gobin YP, Akiba Y, et al. Ballonn-assisted Guglielmi detachable coiling of wide-necked aneurysms: Part II--clinical results. *Neurosurgery*.1999;45:531-537; discussion 537-538.
162. Lempert TE, Malek AM, Halbach VV, et al. Endovascular treatment of ruptured posterior circulation cerebral aneurysms. Clinical and angiographic outcomes. *Stroke*.2000;31:100-110.
163. Leroy EM, Epelboin A, Mondonge V, et al. Human Ebola Outbreak Resulting from Direct Exposure to Fruit Bats in Luebo, Democratic Republic of Congo, 2007. *Vector Borne Zoonotic Dis*.2009;26:26.
164. Liebig T, Henkes H, Fischer S, et al. Fibered Electrolytically Detachable Platinum Coils Used for the Endovascular Treatment of Intracranial Aneurysms Initial Experiences and Mid-Term. Results in 474 Aneurysms. *Intervent Neuroradiol*.2004;10:5-26.

165. Lindsay KW. The impact of the International Subarachnoid Aneurysm Treatment Trial (ISAT) on neurosurgical practice. *Acta Neurochir (Wien)*.2003;145:97-99.
166. Locksley HB, Locksley HB. Natural history of subarachnoid hemorrhage, intracranial aneurysms and arteriovenous malformations  
Natural history of subarachnoid hemorrhage, intracranial aneurysms and arteriovenous malformations. Based on 6368 cases in the cooperative study. *J Neurosurg*.1966;25:321-368.
167. Longstreth WT, Jr., Nelson LM, Koepsell TD, van Belle G. Clinical course of spontaneous subarachnoid hemorrhage: a population-based study in King County, Washington. *Neurology*.1993;43:712-718.
168. Lubicz B, Piotin M, Mounayer C, Spelle L, Moret J. Selective endovascular treatment of intracranial aneurysms with a liquid embolic: a single-center experience in 39 patients with 41 aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol*.2005;26:885-893.
169. Luessenhop AJ, Velasquez AC. Observations on the Tolerance of the Intracranial Arteries to Catheterization. *J Neurosurg*.1964;21:85-91.
170. Ma B, Harbaugh RE, Raghavan ML. Three-dimensional geometrical characterization of cerebral aneurysms. *Ann Biomed Eng*.2004;32:264-273.
171. Matsubara S, Hadeishi H, Suzuki A, Yasui N, Nishimura H. Incidence and risk factors for the growth of unruptured cerebral aneurysms: observation using serial computerized tomography angiography. *J Neurosurg*.2004;101:908-914.
172. Maud A, Lakshminarayan K, Suri MF, Vazquez G, Lanzino G, Qureshi AI. Cost-effectiveness analysis of endovascular versus neurosurgical treatment for ruptured intracranial aneurysms in the United States. *J Neurosurg*.2009;110:880-886.
173. Mawad M. Subarachnoid hemorrhage due to late recurrence of a previously unruptured aneurysm after complete endovascular occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol*.1998;19:1810-1811.
174. Mawad ME, Cekirge S, Ciceri E, Saatci I. Endovascular treatment of giant and large intracranial aneurysms by using a combination of stent placement and liquid polymer injection. *J Neurosurg*.2002;96:474-482.
175. McCormick PW, McCormick J, Zabramski JM, Spetzler RF. Hemodynamics of subarachnoid hemorrhage arrest. *J Neurosurg*.1994;80:710-715.
176. McCormick WF, Nofzinger JD. Saccular Intracranial Aneurysms: an Autopsy Study. *J Neurosurg*.1965;22:155-159.
177. Menghini VV, Brown RD, Jr., Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Clinical manifestations and survival rates among patients with saccular intracranial aneurysms: population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1965 to 1995. *Neurosurgery*.2001;49:251-256; discussion 256-258.

178. Mitchell P, Jakubowski J. Estimate of the maximum time interval between formation of cerebral aneurysm and rupture. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.2000;69:760-767.
179. Mitchell P, Jakubowski J. Risk analysis of treatment of unruptured aneurysms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.2000;68:577-580.
180. Mitchell P, Kerr RSC, Mendelow AD, Molyneux AJ. Could late rebleeding overturn the superiority of cranial aneurysm coil embolization over clip ligation seen in the International Subarachnoid Aneurysm Trial? *J Neurosurg*.2008;108:437-442.
181. Miyazawa N, Akiyama I, Yamagata Z. Risk factors for growth of unruptured intracranial aneurysms: follow-up study by serial 0.5-T magnetic resonance angiography. *Neurosurgery*.2006;58:1047-1053; discussion 1047-1053.
182. Molyneux A, Kerr R, Stratton I, 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;360:1267-1274.
183. Molyneux AJ, Cekirge S, Saatci I, Gal G. Cerebral Aneurysm Multicenter European Onyx (CAMEO) trial: results of a prospective observational study in 20 European centers. *AJNR Am J Neuroradiol*.2004;25:39-51.
184. Molyneux AJ, Kerr RS, Birks 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;8:427-433.
185. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, 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;366:809-817.
186. Moore WS, Barnett HJ, Beebe HG, et al. Guidelines for carotid endarterectomy. A multidisciplinary consensus statement from the ad hoc Committee, American Heart Association. *Stroke*.1995;26:188-201.
187. Mordasini P, Schroth G, Guzman R, Barth A, Seiler RW, Remonda L. Endovascular treatment of posterior circulation cerebral aneurysms by using Guglielmi detachable coils: a 10-year single-center experience with special regard to technical development. *AJNR Am J Neuroradiol*.2005;26:1732-1738.
188. Moret J, Cognard C, Weill A, Castaings L, Rey A. The "Remodelling Technique" in the Treatment of Wide Neck Intracranial Aneurysms Angiographic Results and Clinical Follow-up in 56 Cases. *Intervent Neuroradiol*.1997;3:21-35.
189. Moret J, Pierot L, Boulin A, Castaings L, Rey A. Endovascular treatment of anterior communicating artery aneurysms using Guglielmi detachable coils. *Neuroradiology*.1996;38:800-805.

190. Morita A, Fujiwara S, Hashi K, Ohtsu H, Kirino T. Risk of rupture associated with intact cerebral aneurysms in the Japanese population: a systematic review of the literature from Japan. *J Neurosurg.*2005;102:601-606.
191. Moroi J, Hadeishi H, Suzuki A, Yasui N. Morbidity and mortality from surgical treatment of unruptured cerebral aneurysms at Research Institute for Brain and Blood Vessels-Akita. *Neurosurgery.*2005;56:224-231; discussion 224-231.
192. Murayama Y, Nien YL, Duckwiler G, et al. Guglielmi detachable coil embolization of cerebral aneurysms: 11 years' experience. *J Neurosurg.*2003;98:959-966.
193. Murayama Y, Vinuela F, Duckwiler GR, Gobin YP, Guglielmi G. Embolization of incidental cerebral aneurysms by using the Guglielmi detachable coil system. *J Neurosurg.*1999;90:207-214.
194. Murayama Y, Vinuela F, Ishii A, et al. Initial clinical experience with matrix detachable coils for the treatment of intracranial aneurysms. *J Neurosurg.*2006;105:192-199.
195. Nader-Sepahi A, Casimiro M, Sen J, Kitchen ND. Is aspect ratio a reliable predictor of intracranial aneurysm rupture? *Neurosurgery.*2004;54:1343-1347; discussion 1347-1348.
196. Nahed BV, Bydon M, Ozturk AK, Bilguvar K, Bayrakli F, Gunel M. Genetics of intracranial aneurysms. *Neurosurgery.*2007;60:213-225; discussion 225-216.
197. Nanda A, Vannemreddy PS. Cerebral ischemia as a presenting feature of intracranial aneurysms: a negative prognostic indicator in the management of aneurysms. *Neurosurgery.*2006;58:831-837; discussion 831-837.
198. Neil-Dwyer G, Bartlett JR, Nicholls AC, Narcisi P, Pope FM. Collagen deficiency and ruptured cerebral aneurysms. A clinical and biochemical study. *J Neurosurg.*1983;59:16-20.
199. Netuka D, Benes V, Mandys V, Hlasenska J, Burkert J, Benes V, Jr. Accuracy of angiography and Doppler ultrasonography in the detection of carotid stenosis: a histopathological study of 123 cases. *Acta Neurochir (Wien).*2006;148:511-520; discussion 520.
200. Ng P, Khangure MS, Phatouros CC, Bynevelt M, ApSimon H, McAuliffe W. Endovascular treatment of intracranial aneurysms with Guglielmi detachable coils: analysis of midterm angiographic and clinical outcomes. *Stroke.*2002;33:210-217.
201. Ogilvy CS, Carter BS. Stratification of outcome for surgically treated unruptured aneurysms. *Neurosurgery.*2003;52:82-88.
202. Ogungbo B, Gregson BA, Blackburn A, Mendelow AD. Trends over time in the management of subarachnoid haemorrhage in newcastle: review of 1609 patients. *Br J Neurosurg.*2001;15:388-395.
203. Okawara SH. Warning signs prior to rupture of an intracranial aneurysm. *J Neurosurg.*1973;38:575-580.

204. Onda H, Kasuya H, Yoneyama T, Hori T, Nakajima T, Inoue I. Endoglin is not a major susceptibility gene for intracranial aneurysm among Japanese. *Stroke*.2003;34:1640-1644.
205. Onda H, Kasuya H, Yoneyama T, et al. Genomewide-linkage and haplotype-association studies map intracranial aneurysm to chromosome 7q11. *Am J Hum Genet*.2001;69:804-819.
206. Ostergaard JR. Headache as a warning symptom of impending aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cephalalgia*.1991;11:53-55.
207. Ostergaard JR, Oxlund H. Collagen type III deficiency in patients with rupture of intracranial saccular aneurysms. *J Neurosurg*.1987;67:690-696.
208. Pakarinen S. Incidence, aetiology, and prognosis of primary subarachnoid haemorrhage. A study based on 589 cases diagnosed in a defined urban population during a defined period. *Acta Neurol Scand*.1967;43:Suppl 29:21-28.
209. Pappada G, Fiori L, Marina R, Vaiani S, Gaini SM. Management of symptomatic carotid stenoses with coincidental intracranial aneurysms. *Acta Neurochir (Wien)*.1996;138:1386-1390.
210. Paul RL, Arnold JG. Operative Factors Influencing Mortality in Intracranial Aneurysm Surgery: Analysis of 186 Consecutive Cases. *Journal of Neurosurgery*.1970;32:289-294.
211. Phan TG, Huston J, 3rd, Brown RD, Jr., Wiebers DO, Piepgras DG. Intracranial saccular aneurysm enlargement determined using serial magnetic resonance angiography. *J Neurosurg*.2002;97:1023-1028.
212. Phillips LH, 2nd, Whisnant JP, O'Fallon WM, Sundt TM, Jr. The unchanging pattern of subarachnoid hemorrhage in a community. *Neurology*.1980;30:1034-1040.
213. Piepgras DG. Management of incidental intracranial aneurysms. *Clin Neurosurg*.1989;35:511-518.
214. Pierot L, Leclerc X, Bonafe A, Bracard S. Endovascular treatment of intracranial aneurysms using Matrix coils: short- and mid-term results in ruptured and unruptured aneurysms. *Neurosurgery*.2008;63:850-857; discussion 857-858.
215. Pierot L, Leclerc X, Bonafe A, Bracard S. Endovascular treatment of intracranial aneurysms with matrix detachable coils: midterm anatomic follow-up from a prospective multicenter registry. *AJNR Am J Neuroradiol*.2008;29:57-61.
216. Pierot L, Spelle L, Vitry F. Immediate clinical outcome of patients harboring unruptured intracranial aneurysms treated by endovascular approach: results of the ATENA study. *Stroke*.2008;39:2497-2504.
217. Pope FM, Limburg M, Schievink WI. Familial cerebral aneurysms and type III collagen deficiency. *J Neurosurg*.1990;72:156-158.

218. Preiss M, Koblihova J, Netuka D, Klose J, Charvat F, Benes V. Ruptured cerebral aneurysm patients treated by clipping or coiling: comparison of long-term neuropsychological and personality outcomes. *Zentralbl Neurochir.*2007;68:169-175.
219. Przelomski MM, Fisher M, Davidson RI, Jones HR, Marcus EM. Unruptured intracranial aneurysm and transient focal cerebral ischemia: a follow-up study. *Neurology.*1986;36:584-587.
220. Purdy PD, Batjer HH, Risser RC, Samson D. Arteriovenous malformations of the brain: choosing embolic materials to enhance safety and ease of excision. *J Neurosurg.*1992;77:217-222.
221. Quadros RS, Gallas S, Noudel R, Rousseaux P, Pierot L. Endovascular treatment of middle cerebral artery aneurysms as first option: a single center experience of 92 aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol.*2007;28:1567-1572.
222. Qureshi AI, Mohammad Y, Yahia AM, et al. Ischemic events associated with unruptured intracranial aneurysms: multicenter clinical study and review of the literature. *Neurosurgery.*2000;46:282-289; discussion 289-290.
223. Qureshi AI, Suarez JJ, Parekh PD, et al. Risk factors for multiple intracranial aneurysms. *Neurosurgery.*1998;43:22-26; discussion 26-27.
224. Qureshi AI, Suri MFK, Khan J, et al. Endovascular treatment of intracranial aneurysms by using Guglielmi detachable coils in awake patients: safety and feasibility. *Journal of Neurosurgery.*2001;94:880-885.
225. Raaymakers TW. Aneurysms in relatives of patients with subarachnoid hemorrhage: frequency and risk factors. MARS Study Group. *Magnetic Resonance Angiography in Relatives of patients with Subarachnoid hemorrhage. Neurology.*1999;53:982-988.
226. Raaymakers TW, Rinkel GJ, Limburg M, Algra A. Mortality and morbidity of surgery for unruptured intracranial aneurysms: a meta-analysis. *Stroke.*1998;29:1531-1538.
227. Raftopoulos C. Is surgical clipping becoming underused? *Acta Neurochir (Wien).*2005;147:117-123; discussion 123-114.
228. Raftopoulos C, Goffette P, Vaz G, et al. Surgical Clipping May Lead to Better Results than Coil Embolization: Results from a Series of 101 Consecutive Unruptured Intracranial Aneurysms. *Neurosurgery.*2003;52:1280-1290.
229. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J.*1957;2:200-215.
230. Raps EC, Rogers JD, Galetta SL, et al. The clinical spectrum of unruptured intracranial aneurysms. *Arch Neurol.*1993;50:265-268.
231. Raymond J. (2007) Trial on Endovascular Aneurysm Management. <http://www.teamstudy.org>

232. Raymond J, Guilbert F, Weill A, et al. Long-term angiographic recurrences after selective endovascular treatment of aneurysms with detachable coils. *Stroke*.2003;34:1398-1403.
233. Raymond J, Leblanc P, Desfaits AC, et al. In situ beta radiation to prevent recanalization after coil embolization of cerebral aneurysms. *Stroke*.2002;33:421-427.
234. Raymond J, Roy D. Safety and efficacy of endovascular treatment of acutely ruptured aneurysms. *Neurosurgery*.1997;41:1235-1245; discussion 1245-1236.
235. Raymond J, Roy D, Leblanc P, et al. Endovascular treatment of intracranial aneurysms with radioactive coils: initial clinical experience. *Stroke*.2003;34:2801-2806.
236. Raymond J, Roy D, Weill A, et al. Unruptured intracranial aneurysms and the Trial on Endovascular Aneurysm Management (TEAM): The principles behind the protocol. . *J Vasc Interv Neurol*.2008;1:21-25.
237. Regli L, Uske A, de Tribolet N. Endovascular coil placement compared with surgical clipping for the treatment of unruptured middle cerebral artery aneurysms: a consecutive series. *Journal of Neurosurgery*.1999;90:1025-1030.
238. Renowden SA, Benes V, Bradley M, Molyneux AJ. Detachable coil embolisation of ruptured intracranial aneurysms: a single center study, a decade experience. *Clin Neurol Neurosurg*.2009;111:179-188.
239. Renowden SA, Koumellis P, Benes V, Mukonoweshuro W, Molyneux AJ, McConachie NS. 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;29:1401-1404.
240. Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, van Gijn J. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke*.1998;29:251-256.
241. Ronkainen A, Hernesniemi J, Puranen M, et al. Familial intracranial aneurysms. *Lancet*.1997;349:380-384.
242. Ronkainen A, Miettinen H, Karkola K, et al. Risk of harboring an unruptured intracranial aneurysm. *Stroke*.1998;29:359-362.
243. Ronkainen A, Niskanen M, Rinne J, Koivisto T, Hernesniemi J, Vapalahti M. Evidence for excess long-term mortality after treated subarachnoid hemorrhage. *Stroke*.2001;32:2850-2853.
244. Ronkainen A, Puranen MI, Hernesniemi JA, et al. Intracranial aneurysms: MR angiographic screening in 400 asymptomatic individuals with increased familial risk. *Radiology*.1995;195:35-40.
245. Rordorf G, Bellon RJ, Budzik RF, Jr., et al. Silent Thromboembolic Events Associated with the Treatment of Unruptured Cerebral Aneurysms by Use of Guglielmi Detachable

- Coils: Prospective Study Applying Diffusion-weighted Imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.*2001;22:5-10.
246. Roy D, Milot G, Raymond J. Endovascular treatment of unruptured aneurysms. *Stroke.*2001;32:1998-2004.
247. Ruigrok YM, Rinkel GJ, Algra A, Raaymakers TW, Van Gijn J. Characteristics of intracranial aneurysms in patients with familial subarachnoid hemorrhage. *Neurology.*2004;62:891-894.
248. Ryttefors M, Enblad P, Kerr RS, Molyneux AJ. International subarachnoid aneurysm trial of neurosurgical clipping versus endovascular coiling: subgroup analysis of 278 elderly patients. *Stroke.*2008;39:2720-2726.
249. Sacco RL, Wolf PA, Bharucha NE, et al. Subarachnoid and intracerebral hemorrhage: natural history, prognosis, and precursive factors in the Framingham Study. *Neurology.*1984;34:847-854.
250. Sadatomo T, Yuki K, Migita K, Taniguchi E, Kodama Y, Kurisu K. Morphological differences between ruptured and unruptured cases in middle cerebral artery aneurysms. *Neurosurgery.*2008;62:602-609; discussion 602-609.
251. Sakaki T, Kinugawa K, Tanigake T, Miyamoto S, Kyoi K, Utsumi S. Embolism from intracranial aneurysms. *J Neurosurg.*1980;53:300-304.
252. Salazar JL. Surgical treatment of asymptomatic and incidental intracranial aneurysms. *Journal of Neurosurgery.*1980;53:20-21.
253. San Millan Ruiz D, Yilmaz H, Dehdashti AR, Alimenti A, de Tribolet N, Rufenacht DA. The perianeurysmal environment: influence on saccular aneurysm shape and rupture. *AJNR Am J Neuroradiol.*2006;27:504-512.
254. Sato K, Fujiwara S, Yoshimoto T, Onuma T. Two cases of spontaneous internal carotid artery occlusion due to giant intracranial carotid artery aneurysm. *Stroke.*1990;21:1506-1509.
255. Serbinenko FA. Balloon catheterization and occlusion of major cerebral vessels. *J Neurosurg.*1974;41:125-145.
256. Shiro O, Yoshihisa O, Yoshiaki K, et al. Importance of neuropsychological evaluation after surgery in patients with unruptured cerebral aneurysms. *Surgical neurology.*2003;59:271-277.
257. Schaafsma JD, Sprengers ME, van Rooij WJ, et al. Long-term recurrent subarachnoid hemorrhage after adequate coiling versus clipping of ruptured intracranial aneurysms. *Stroke.*2009;40:1758-1763.
258. Schievink WI. Intracranial aneurysms. *N Engl J Med.*1997;336:28-40.
259. Schievink WI, Karemaker JM, Hageman LM, van der Werf DJ. Circumstances surrounding aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol.*1989;32:266-272.



260. Schievink WI, Limburg M, Dreissen JJ, Peeters FL, ter Berg HW. Screening for unruptured familial intracranial aneurysms: subarachnoid hemorrhage 2 years after angiography negative for aneurysms. *Neurosurgery*.1991;29:434-437; discussion 437-438.
261. Schievink WI, van der Werf DJ, Hageman LM, Dreissen JJ. Referral pattern of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol*.1988;29:367-371.
262. Schievink WI, Wijdicks EF, Parisi JE, Piepgras DG, Whisnant JP. Sudden death from aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurology*.1995;45:871-874.
263. Sindou M, Howeidly T, Acevedo G. Anatomical observations during microvascular decompression for idiopathic trigeminal neuralgia (with correlations between topography of pain and site of the neurovascular conflict). Prospective study in a series of 579 patients. *Acta Neurochir (Wien)*.2002;144:1-12; discussion 12-13.
264. Sindou M, Leston J, Decullier E, Chapuis Fo. Microvascular decompression for primary trigeminal neuralgia: long-term effectiveness and prognostic factors in a series of 362 consecutive patients with clear-cut neurovascular conflicts who underwent pure decompression. *Journal of Neurosurgery*.2007;107:1144-1153.
265. Sindou M, Leston J, Howeidly T, Decullier E, Chapuis F. Micro-vascular decompression for primary Trigeminal Neuralgia (typical or atypical). Long-term effectiveness on pain; prospective study with survival analysis in a consecutive series of 362 patients. *Acta Neurochir (Wien)*.2006;148:1235-1245; discussion 1245.
266. Sindou MP. Microvascular decompression for primary hemifacial spasm. Importance of intraoperative neurophysiological monitoring. *Acta Neurochir (Wien)*.2005;147:1019-1026; discussion 1026.
267. Sindou MP, Polo G, Fischer C, Vial C. Neurovascular conflict and hemifacial spasm. *Suppl Clin Neurophysiol*.2006;58:274-281.
268. Slob MJ, Sluzewski M, van Rooij WJ, Roks G, Rinkel GJ. Additional coiling of previously coiled cerebral aneurysms: clinical and angiographic results. *AJNR Am J Neuroradiol*.2004;25:1373-1376.
269. Sluzewski M, Menovsky T, van Rooij WJ, Wijnalda D. Coiling of very large or giant cerebral aneurysms: long-term clinical and serial angiographic results. *AJNR Am J Neuroradiol*.2003;24:257-262.
270. Sluzewski M, van Rooij WJ, Beute GN, Nijssen PC. Balloon-assisted coil embolization of intracranial aneurysms: incidence, complications, and angiography results. *J Neurosurg*.2006;105:396-399.
271. Sluzewski M, van Rooij WJ, Rinkel GJ, Wijnalda D. Endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms with detachable coils: long-term clinical and serial angiographic results. *Radiology*.2003;227:720-724.

272. Soeda A, Sakai N, Sakai H, et al. 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*.2003;24:127-132.
273. Solomon RA, Mayer SA, Tarmey JJ. Relationship between the volume of craniotomies for cerebral aneurysm performed at New York state hospitals and in-hospital mortality. *Stroke*.1996;27:13-17.
274. Springer MV, Schmidt JM, Wartenberg KE, Frontera JA, Badjatia N, Mayer SA. Predictors of Global Cognitive Impairment 1 Year After Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgery*.2009;65:1043-1051.
275. Standhardt H, Boecher-Schwarz H, Gruber A, Benesch T, Knosp E, Bavinzski G. Endovascular treatment of unruptured intracranial aneurysms with Guglielmi detachable coils: short- and long-term results of a single-centre series. *Stroke*.2008;39:899-904.
276. Stavropoula IT, Pascal MJ, Robert HR. Neuroendovascular Management of Carotid Cavernous Fistulae. *Neurosurgery clinics of North America*.2009;20:447-452.
277. Stejskal L. P íznaky nitrolebních vakovitých aneurysmat v době před jejich rupturou. *Cesk Neurol*.1972;68:155-161.
278. Stiebel-Kalish H, Maimon S, Amsalem J, Erlich R, Kalish Y, Rappaport ZH. Evolution of Oculomotor Nerve Paresis after Endovascular Coiling of Posterior Communicating Artery Aneurysms: A Neuro-ophthalmological Perspective. *Neurosurgery*.2003;53:1268-1274.
279. Suga M, Yamamoto Y, Sunami N, Abe T, Michiue H. [Rupture of previously documented asymptomatic unruptured aneurysms--aneurysm size: risk factor for aneurysm rupture]. *No Shinkei Geka*.2002;30:609-615.
280. Takao H, Nojo T. Treatment of unruptured intracranial aneurysms: decision and cost-effectiveness analysis. *Radiology*.2007;244:755-766.
281. Tartara F, Gaetani P, Tancioni F, et al. Alpha 1-antitrypsin activity in subarachnoid hemorrhage. *Life Sci*.1996;59:15-20.
282. Terada T, Tsura M, Matsumoto H, et al. Endovascular treatment of unruptured cerebral aneurysms. *Acta Neurochir Suppl*.2005;94:87-91.
283. Teunissen LL, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke*.1996;27:544-549.
284. Tirakotai W, Sure U, Yin Y, et al. Surgery of intracranial aneurysms previously treated endovascularly. *Clin Neurol Neurosurg*.2007;109:744-752.
285. Towgood K, Ogden JA, Mee E. Psychosocial effects of harboring an untreated unruptured intracranial aneurysm. *Neurosurgery*.2005;57:858-856; discussion 858-856.

286. Trojanowski T. Experimental subarachnoid haemorrhage. Part II: extravasation volume and dynamics of subarachnoid arterial bleeding in cats. *Acta Neurochir (Wien)*.1982;64:103-108.
287. Tsutsumi K, Ueki K, Morita A, Kirino T. Risk of rupture from incidental cerebral aneurysms. *J Neurosurg*.2000;93:550-553.
288. Tsutsumi K, Ueki K, Morita A, Usui M, Kirino T. Risk of aneurysm recurrence in patients with clipped cerebral aneurysms: results of long-term follow-up angiography. *Stroke*.2001;32:1191-1194.
289. Tsutsumi K, Ueki K, Usui M, Kwak S, Kirino T. Risk of Subarachnoid Hemorrhage After Surgical Treatment of Unruptured Cerebral Aneurysms. *Stroke*.1999;30:1181-1184.
290. Tuffiash E, Tamargo RJ, Hillis AE. Craniotomy for treatment of unruptured aneurysms is not associated with long-term cognitive dysfunction. *Stroke*.2003;34:2195-2199.
291. Ujiie H, Tamano Y, Sasaki K, Hori T. Is the aspect ratio a reliable index for predicting the rupture of a saccular aneurysm? *Neurosurgery*.2001;48:495-502; discussion 502-493.
292. van Crevel H, Habbema JDF, Braakman R. Decision analysis of the management of incidental intracranial saccular aneurysms. *Neurology*.1986;36:1335-.
293. van den Berg JS, Limburg M, Pals G, et al. Some patients with intracranial aneurysms have a reduced type III/type I collagen ratio. A case-control study. *Neurology*.1997;49:1546-1551.
294. van der Schaaf IC, Brilstra EH, Rinkel GJ, Bossuyt PM, van Gijn J. Quality of life, anxiety, and depression in patients with an untreated intracranial aneurysm or arteriovenous malformation. *Stroke*.2002;33:440-443.
295. van der Schaaf IC, Velthuis BK, Wermer MJ, et al. New detected aneurysms on follow-up screening in patients with previously clipped intracranial aneurysms: comparison with DSA or CTA at the time of SAH. *Stroke*.2005;36:1753-1758.
296. van Rooij WJ, Sluzewski M. Procedural morbidity and mortality of elective coil treatment of unruptured intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol*.2006;27:1678-1680.
297. van Rooij WJ, Sluzewski M. Coiling of very large and giant basilar tip aneurysms: midterm clinical and angiographic results. *AJNR Am J Neuroradiol*.2007;28:1405-1408.
298. van Rooij WJ, Sluzewski M. Unruptured large and giant carotid artery aneurysms presenting with cranial nerve palsy: comparison of clinical recovery after selective aneurysm coiling and therapeutic carotid artery occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol*.2008;29:997-1002.
299. Vanninen R, Koivisto T, Saari T, Hernesniemi J, Vapalahti M. Ruptured intracranial aneurysms: acute endovascular treatment with electrolytically detachable coils--a prospective randomized study. *Radiology*.1999;211:325-336.

300. Verweij RD, Wijdicks EF, van Gijn J. Warning headache in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A case-control study. *Arch Neurol*.1988;45:1019-1020.
301. Vindlacheruvu RR, Mendelow AD, Mitchell P. Risk-benefit analysis of the treatment of unruptured intracranial aneurysms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.2005;76:234-239.
302. Vinuela F, Duckwiler G, Mawad M. Guglielmi detachable coil embolization of acute intracranial aneurysm: perioperative anatomical and clinical outcome in 403 patients. *J Neurosurg*.1997;86:475-482.
303. Wanke I, Doerfler A, Dietrich U, et al. Endovascular treatment of unruptured intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol*.2002;23:756-761.
304. Watanabe T, Sato K, Yoshimoto T. Basilar artery occlusion caused by thrombosis of atherosclerotic fusiform aneurysm of the basilar artery. *Stroke*.1994;25:1068-1070.
305. Weir B. Unruptured intracranial aneurysms: a review. *J Neurosurg*.2002;96:3-42.
306. Weir B. Patients with small, asymptomatic, unruptured intracranial aneurysms and no history of subarachnoid hemorrhage should be treated conservatively: against. *Stroke*.2005;36:410-411.
307. Weir B, Amidei C, Kongable G, et al. The aspect ratio (dome/neck) of ruptured and unruptured aneurysms. *J Neurosurg*.2003;99:447-451.
308. Weir BK, Kongable GL, Kassell NF, Schultz JR, Truskowski LL, Sigrest A. Cigarette smoking as a cause of aneurysmal subarachnoid hemorrhage and risk for vasospasm: a report of the Cooperative Aneurysm Study. *J Neurosurg*.1998;89:405-411.
309. Wells-Roth D, Biondi A, Janardhan V, Chapple K, Gobin YP, Riina HA. Endovascular procedures for treating wide-necked aneurysms. *Neurosurg Focus*.2005;18:E7.
310. Wermer MJ, Buskens E, van der Schaaf IC, Bossuyt PM, Rinkel GJ. Yield of screening for new aneurysms after treatment for subarachnoid hemorrhage. *Neurology*.2004;62:369-375.
311. Wermer MJ, Greebe P, Algra A, Rinkel GJ. Incidence of recurrent subarachnoid hemorrhage after clipping for ruptured intracranial aneurysms. *Stroke*.2005;36:2394-2399.
312. Wermer MJ, Koffijberg H, van der Schaaf IC. Effectiveness and costs of screening for aneurysms every 5 years after subarachnoid hemorrhage. *Neurology*.2008;70:2053-2062.
313. Wermer MJ, van der Schaaf IC, Algra A, Rinkel GJ. Risk of rupture of unruptured intracranial aneurysms in relation to patient and aneurysm characteristics: an updated meta-analysis. *Stroke*.2007;38:1404-1410.
314. Wermer MJ, van der Schaaf IC, Velthuis BK, Algra A, Buskens E, Rinkel GJ. Follow-up screening after subarachnoid haemorrhage: frequency and determinants of new aneurysms and enlargement of existing aneurysms. *Brain*.2005;128:2421-2429.

315. Wermer MJ, van der Schaaf IC, Velthuis BK, Majoie CB, Albrecht KW, Rinkel GJ. Yield of short-term follow-up CT/MR angiography for small aneurysms detected at screening. *Stroke*.2006;37:414-418.
316. Wermer MJH, Rinkel GIJE, Greebe P, Albrecht KW, Dirven CM, Tulleken CA. Late Recurrence of Subarachnoid Hemorrhage after Treatment for Ruptured Aneurysms: Patient Characteristics and Outcomes. *Neurosurgery*.2005;56:197-204.
317. Werner SC, Blakemore AH, King BG. Aneurysm of the internal carotid artery within the skull. *JAMA*.1941;116:578-582.
318. White PM, Lewis SC, Nahser H, et al. HydroCoil Endovascular Aneurysm Occlusion and Packing Study (HELPS Trial): Procedural Safety and Operator-Assessed Efficacy Results. *AJNR Am J Neuroradiol*.2008;29:217-223.
319. White PM, Raymond J. Endovascular coiling of cerebral aneurysms using "bioactive" or coated-coil technologies: a systematic review of the literature. *AJNR Am J Neuroradiol*.2009;30:219-226.
320. White PM, Wardlaw JM. Unruptured intracranial aneurysms. *J Neuroradiol*.2003;30:336-350.
321. White PM, Wardlaw JM, Easton V. Can noninvasive imaging accurately depict intracranial aneurysms? A systematic review. *Radiology*.2000;217:361-370.
322. Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J, 3rd, et al. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet*.2003;362:103-110.
323. Wiebers DO, Whisnant JP, Sundt TM, Jr., O'Fallon WM. The significance of unruptured intracranial saccular aneurysms. *J Neurosurg*.1987;66:23-29.
324. Wirth FP, Laws ER, Jr., Piepgras D, Scott RM. Surgical treatment of incidental intracranial aneurysms. *Neurosurgery*.1983;12:507-511.
325. Wisoff JH, Flamm ES. Aneurysms of the distal anterior cerebral artery and associated vascular anomalies. *Neurosurgery*.1987;20:735-741.
326. Wolstenholme J, Rivero-Arias O, Gray A, et al. Treatment Pathways, Resource Use, and Costs of Endovascular Coiling Versus Surgical Clipping After aSAH. *Stroke*.2008;39:111-119.
327. Wong GKC, Ng SC, Tsang PK, Poon WS, Ahn JY. Clipping vs coiling of posterior communicating artery aneurysms with third nerve palsy. *Neurology*.2006;66:1959-a-1960.
328. Yasui N, Suzuki A, Nishimura H, Suzuki K, Abe T. Long-term follow-up study of unruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery*.1997;40:1155-1159; discussion 1159-1160.
329. Yoshimoto Y. A mathematical model of the natural history of intracranial aneurysms: quantification of the benefit of prophylactic treatment. *J Neurosurg*.2006;104:195-200.

330. Zacks DJ, Russell DB, Miller JD. Fortuitously discovered intracranial aneurysms. Arch Neurol.1980;37:39-41.

331. Zahuranec DB, Morgenstern LB. Fear factor: aneurysm screening after subarachnoid hemorrhage. Neurology.2008;70:2022-2023.

## 9. Souhrn publikací autora

Vztah ke tématu dizerta ní práce mají **tu n vyzna ené lánky a p edná-ky.**

### 9.1. lánky v asopisech

1. **Bene–V. III, Mitchel P., Molyneux A.J., Renowden S.A.**  
**Endovascular coiling in 131 patients with low complications justifies treating most unruptured intracranial aneurysms.**  
**Cen Eur Neurosurg 2010;71:1-7.**  
**IF 2009: 0,634 necitováno**
2. **Bene–V. III, Bradá O., Ostrý S., Buchvald P., Kramá F., Kaiser M., Suchomel P., Bene–V. jr**  
Intramedulární astrocytom: Soubor 15 pacient a p ehled literatury.  
Cesk Slov Neurol N 2010;73:169-177.  
**IF 2009: 0,246 necitováno**
3. Suchomel P., Jurák L., **Bene–V.III**, Brabec R., Bradá O., Elgawhary S.  
Clinical results and development of heterotopic ossification (HO) in total cervical disc replacement during a four-year follow-up.  
Eur Spine J 2010;19:307-315.  
**IF 2009: 1,956 citováno 1x**
4. **Renowden S.A., Bene–V.III, Bradley M., Molyneux A.J.**  
**Detachable coil embolisation of ruptured intracranial aneurysms: a single center study, a decade experience.**  
**Clin Neurol Neurosurg 2009;111:179-188.**  
**IF 2009: 1,303 citováno 3x**
5. **Bene–V.III, Barsa P., Bene–V. jr, Suchomel P.**  
Prognostic factors in intramedullary astrocytomas: A literature review.  
Eur Spine J 2009;18:1397-1422.  
**IF 2009: 1,956 citováno 1x**
6. Barsa P., **Bene–V.III**, Suchomel P.  
Osteochondrom bederní páte e diagnostikovaný u 85-ti letého pacienta.  
Acta Chir Orthop Traumatol Cech 2009;76:424-427.  
**IF 2009: 1,628 necitováno**
7. **Bene–V.III, Barsa P., Mikulá-tík J., Suchomel P.**  
Exophytic intramedullary mature teratoma of the conus medullaris: Case report and review of the literature.  
Cen Eur Neurosurg 2009;70:154-160.  
**IF 2009: 0,634 necitováno**
8. **Bene–V.III, Kramá F., Hrabal P., Kaiser M., Buchvald P.**  
Maligní tumor z pochvy periferního nervu: dv kazuistiky a p ehled literatury.

Cesk Slov Neurol N 2009;72:163-167.  
IF 2009: 0,246 necitováno

**9. Renowden S.A., Koumellis P., Bene-V.III, Mukonoweshuro W., Molyneux A.J., McConachie N.S.**

**Retreatment of previously embolized cerebral aneurysms: The risk of further retreatment does not negate the advantage of the initial embolization.**

**AJNR Am J Neuroradiol 2008;29:1401-1404.**

**IF 2008: 2,745 citováno 9x**

10. Týpátenková V., Kazda A., Barsa P., Bene-V.III, Mrabálek P., Králová D., Suchomel P.

Diagnostika hyponatremií v neurointenzivní péči: úloha renálních funkčních parametrů.  
Cesk Slov Neurol N 2008;71:156-162.

IF 2008: 0,319 necitováno

11. Týpátenková V., Bene-V.III, Kazda A., Králová D., Suchomel P.

Efekt nízké dávky manitolu na sérovou osmolalitu.

Cesk Slov Neurol N 2008;71:61-65.

IF 2008: 0,319 necitováno

12. Bene-V.III, Barsa P., Plný R., Suchomel P.

Anterior sacral meningocele misdiagnosed for an ovarian cyst.

Eur J Obstet Gynecol 2008;138:249-250.

IF 2008: 1,565 citováno 1x

13. Bene-V.III, Buchvald P., Kaiser M., Mikulášek J., Suchomel P.

Centrální neurocytom: kazuistika a pohled literatury.

Cesk Slov Neurol N 2007;70:697-701.

IF 2007: 0.037 necitováno

14. Netuka D., Benes V., Mandys V., Hlasenska J., Burkert J., Benes V.jr.

Accuracy of angiography and Doppler ultrasonography in the detection of carotid stenosis: a histopathological study of 123 cases.

Acta Neurochir (Wien) 2006;148:511-520.

IF 2006: 1,212 citováno 9x

15. Benes V., Netuka D., Mandys V., Vrabec M., Mohapl M., Benes V.jr., Kramar F.

Comparison between degree of carotid stenosis observed at angiography and in histological examination.

Acta Neurochir (Wien) 2004;146:671-677.

IF 2004: 1,080 citováno 12x

16. Seeman P., Mazanec R., Horáček O., Svobodová V., Ridzopoulos P., Bene-V.III,

Malíková M., Sixtová K., Týpáková D., Týpáček J., Rautenstrauss B.

Divergentní fenotypy choroby Charcot-Marie-Tooth: demyelinizace s infantilním začátkem a axonální s pozdním začátkem a zpomalenou fotoreakcí následkem různých mutací myelin protein zero (MPZ, P0) genu.

Cesk Slov Neurol N 2004;67:321-329.



IF 2004: 0,037 citováno 3x

17. Huehne K., Benes V.jr., Thiel C., Kraus C., Kress W., Hoeltzenbein M., Ploner C.J., Kotzian J., Reis A., Rott H.D., Rautenstrauss B.W.

Novel mutations in the Charcot-Marie-Tooth disease genes PMP 22, MPZ, and GJB1.  
Hum Mutat 2003;21:100.

IF 2003: 6,328 citováno 14x

18. Seeman P., Cíbcová R., Bene-V.jr., Loeffgren A.

Kongenitální hypomyelinizace v souvislosti s de-novo mutací v genu pro periferní myelin protein 22 ó první prokázaný p ípad v eské republice a p ehled literatury.

Cesk Slov Neurol N 2002;65:206-212.

IF 2002: 0,052 necitováno

19. Seeman P., Pad rová K., Bene-V., Sistermans E.

A severe form of Pelizaeus Melzbacher disease in a Czech boy caused by a novel mutation (725 C ó A, Ala242Glu) at the šjimpy<sup>msd</sup> codonõ in the PLP gene.

Int J Mol Med 2002;9:125-129.

IF 2002: 2,063 citováno 5x

## **9.2. Kapitoly v monografi**

1. Suchomel P., Bene-V.III

Traumatic atlantooccipital dislocation.

In: Reconstruction of Upper Cervical Spine and Craniovertebral Junction

Editors: Suchomel P., Choutka O.

Springer Verlag 2010 (v tisku)

2. Suchomel P., Bene-V.III, Kaiser M.

Tumors.

In: Reconstruction of Upper Cervical Spine and Craniovertebral Junction

Editors: Suchomel P., Choutka O.

Springer Verlag 2010 (v tisku)

## **9.3. P edná-ky a abstrakta**

1. Bene-V.III, Bradá O., Ostrý S., Buchvald P., Kramá F., Kaiser M., Suchomel P., Bene-V.jr

Intramedulární astrocytom ó soubor 15 pacient .

Pracovní dny eské neurochirurgické spole nosti, Zámek Třín, 4-6.11.2009

Abstrahováno v Cesk Neurol N

2. Buchvald P., Bene-V.III, Suchomel P.

Ná-sou asný pohled na lé bu spontánního intracerebrálního krvácení ó je n co nového?

Pracovní dny eské neurochirurgické spole nosti, Zámek Třín, 4-6.11.2009

Abstrahováno v Cesk Neurol N

3. Bene-V. III, Barsa P., Suchomel P., Luká-R.

Our experience with traumatic atlantooccipital dislocation.  
9th Asian-Oceanian International Congress on Skull Base Surgery, Busan, J. Korea, 6-8.11.2008.

**4. Bradá O., Bene–V.III, Třmánek M., Bene–V.II**  
**On-line registr subarachnoidálních krvácení**  
**Pracovní dny české neurochirurgické společnosti a Pracovní skupiny intervenční neuroradiologie, Ústí nad Labem, 22-24.10.2008.**  
**Abstrahováno v Česk Neurol N**

**5. Bene–V.III, Bradley M.D., Molyneux A.J., Renowden S.A.**  
**Endovaskulární léčba subarachnoidálního krvácení o desetiletý soubor.**  
**Pracovní dny české neurochirurgické společnosti a Pracovní skupiny intervenční neuroradiologie, Ústí nad Labem, 22-24.10.2008.**  
**Abstrahováno v Česk Neurol N**

**6. Bene–V.III, Bradley M.D., Molyneux A.J., Renowden S.A.**  
**Endovascular coiling of ruptured intracranial aneurysms o Ten-year single center experience.**  
**5th CENS Meeting, Vídeň, Rakousko, 18-20.9.2008.**  
**Abstrahováno v Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie**

**7. Bene–V., Molyneux A.J., Renowden S.A., Mitchell P.**  
**Unruptured intracranial aneurysms: Does the risk of endovascular treatment outweigh natural history?**  
**5th CENS Meeting, Vídeň, Rakousko, 18-20.9.2008.**  
**Abstrahováno v Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie**

**8. Bene–V.III, Buchvald P., Kaiser M., Mikuláček J., Suchomel P.**  
**Central neurocytoma: A case illustrated review.**  
**Trainee Lecture, European Association of Neurosurgical Societies Training Course in Neurosurgery, Antverpy, Belgie, 7-11.9.2008.**

**9. Bradá O., Bene–V.III, Třmánek M., Bene–V.II.**  
**On-line registr subarachnoidálních krvácení.**  
**Neurovaskulární kongres, Ostrava, 4-6.3.2008.**  
**Abstrahováno v Česk Neurol N**

**10. Buchvald P., Bene–V.jr., Suchomel P.**  
**Následný pohled na léčbu spontánního intracerebrálního krvácení.**  
**Neurovaskulární kongres, Ostrava, 4-6.3.2008.**  
**Abstrahováno v Česk Neurol N**

**11. Bene–V.III, Bradley M.D., Molyneux A.J., Renowden S.A.**  
**Endovaskulární léčba subarachnoidálního krvácení o desetiletý soubor.**  
**Neurovaskulární kongres, Ostrava, 4-6.3.2008.**  
**Abstrahováno v Česk Neurol N.**

**12. Bradá O., Bene–V., Třmánek M.**  
**On-line registr subarachnoidálních krvácení.**

21. český a slovenský neurologický sjezd, Praha, 28.11.-1.12.2007.  
Abstrahováno v Cesk Neurol N

13. Beneš V., Renowden S.A., Molyneux A.J.

Opakovaná endovaskulární léčba mozkových aneurysmat: Jaké je riziko léčby benefit studie ISAT?

21. český a slovenský neurologický sjezd, Praha, 28.11.-1.12.2007.  
Abstrahováno v Cesk Neurol N

14. Beneš V., Molyneux A.J., Renowden S.A., Mitchell P.

Endovascular coiling of unruptured aneurysms: Does the risk of endovascular treatment outweigh the natural history?

Karpathian Lectures, Uffhorod, Ukrajina, 3-5.10.2007.

15. Beneš V., Molyneux A.J., Renowden S.A., Mitchell P.

Endovascular coiling of unruptured aneurysms: Does the risk of endovascular treatment outweigh the natural history?

European Congress of Neurosurgery, Glasgow, Velká Británie, 2-7.9.2007.  
Abstrahováno v Acta Neurochir (Wien)

16. Beneš V., Molyneux A.J., Renowden S.A., Mitchell P.

Endovascular coiling of unruptured aneurysms: Does the risk of endovascular treatment outweigh the natural history?

Trainee Lecture, European Association of Neurosurgical Societies Training Course in Neurosurgery, Lisabon, Portugalsko, 17-21.6.2007.

17. Beneš V., Bradley M.D., Renowden S.A., Molyneux A.J.

Endovascular coiling of ruptured intracranial aneurysms: Ten-year single center experience.

American Society of Neuroradiology 45th Annual Meeting, Chicago, USA, 11-14.6.2007.

Abstrahováno v AJNR Am J Neuroradiol

18. Týpánková V., Kazda A., Krabálek P., Beneš V., Něgrová Z., Suchomel P.  
Polyuria and sodium dysbalances in stroke patients.

16th European Stroke Conference, Glasgow, Velká Británie, 29.5.-1.6.2007.

Abstrahováno v Cerebrovasc Dis

19. Beneš V.III, Barsa P., Suchomel P., Lukáš R.

Our experience with traumatic atlanto-occipital dislocation.

8th European Skull Base Society Congress and 15th German Skull Base Society Congress, Praha, 2-5.5.2007.

Abstrahováno v Skull Base

20. Beneš V.III, Buchvald P., Kaiser M., Mikuláš J., Suchomel P.

Centrální neurocytom očné zkučenosti.

Kunc v memoriál, Praha, 15-16.3.2007.

21. **Benes V., Renowden S.A., Molyneux A.J.**  
**Further coil embolisation in previously embolized cerebral aneurysms: Does the risk of additional treatment negate the advantage of coiling demonstrated in the ISAT study?**  
**ABC and WIN meeting, Val d'Isere, Francie, 14-20.1.2007.**
22. **Bene-V., Molyneux A.J., Renowden S.A., Mitchell P.**  
**Endovaskulární léba neprasklých mozkových aneuryzmat: p eváfi riziko léby p irozený pr b h?**  
**Pracovní dny eské neurochirurgické společnosti, Plzeň, 22-24.11.2006.**  
**Abstrahováno v Česk Slov Neurol N**
23. **Bradley M., Benes V., Molyneux A.J., Renowden S.A.**  
**Endovascular coil embolisation of ruptured intracranial aneurysms ó ten years of experience in a single center.**  
**Annual Meeting of the British Society of Neuroradiologists, Kingston Upon Hull, Velká Británie, 13-14.10.2006.**
24. **Bene-V., Barsa P., Plný R.**  
**Syndrom likvorové hypotenze ó neobvyklá komplikace laparoskopického výkonu.**  
**Harrachovské chirurgické dny, Harrachov, 1-2.6.2006.**
25. **Benes V., Molyneux A..J., Renowden S.A., Mitchell P.**  
**Endovascular coiling of unruptured aneurysms: Does the risk of endovascular treatment outweigh the natural history?**  
**American Society of Neuroradiology 44th Annual Meeting, San Diego, USA, 1-5.5.2006.**  
**Abstrahováno v AJNR Am J Neuroradiol**
26. **Renowden S.A., Benes V., Molyneux A.J.**  
**Further coil embolization in previously coiled cerebral aneurysms: Does the risk of additional treatment negate the advantage of coiling demonstrated in the ISAT study?**  
**American Society of Neuroradiology 44th Annual Meeting, San Diego, USA, 1-5.5.2006.**  
**Abstrahováno v AJNR Am J Neuroradiol**
27. **Benes V., Molyneux A.J., Renowden S.A., Mitchell P.**  
**Endovascular coiling of unruptured aneurysms: Analysis of life-years in more than 130 patients.**  
**ABC and WIN meeting, Val d'Isere, Francie, 15-20.1.2006.**
28. **Buchvald P., Fri R., Bene-V.III, Suchomel P., Třancar P., Krejzar Z., Krch J.**  
**Regionální versus celková anestezie p i karotické endarterektomii z pohledu neurochirurga.**  
**32. Mezinárodní slovensko- eské neurovaskulárne sympóziu, Nitra, Slovensko, 9-10.6.2005.**
29. **Bene-V., Fri R., Buchvald P., Suchomel P.**

Regionální versus celková anestezie při karotické endarterektomii z pohledu neurochirurga.

Harrachovské chirurgické dny, Harrachov, 2-3.6.2005.

30. Charvát F., Bene-V.III, Maňková J., Lacman J.

Stentování aterosklerotických lézí vnitřních krkavic.

eský neuroradiologický kongres, Milovy, 19-21.5.2005.

31. Bene-V.III, Charvát F.

Orbital hyperperfusion following carotid artery stenting.

ABC and WIN meeting, Val d'Isère, Francie, 16-21.1.2005.

32. Bene-V.jr., Charvát F., Mohapl M., Stejskal L., Kramář F., Netuka D., Bene-V.III, Plas J., Masopust V., Ostrý S., Kozler P.

Cévní neurochirurgie v era, dnes a zítra.

Pracovní dny české neurochirurgické společnosti, Liberec, 2-4.12.2004.

33. Friš R., Suchomel P., Bene-V.III.

Mikrodiskektomie jako nový standart operativní léčby výčnělku disku bederní páteře.

Pracovní dny české neurochirurgické společnosti, Liberec, 2-4.12.2004.

34. Seeman P., Mazanec R., Horáček O., Smetana P., Kobesová A., Bene-V.III, Sakmaryová I., Haberlová J., Miluňková J., Bojar M.

Diagné neuropatie-choroby Charcot-Marie-Tooth (CMT): spektrum a četnost mutací u více než 500 českých rodin.

Sjezd lékařské genetiky, Plzeň, 17-21.9.2003.

35. Seeman P., Lesný P., Groh D., Gebertová K., Raňková D., Bene-V., Seemanová E., Kabelka Z.

Detekce mutací v genu pro Connexin 26 u pacientů a rodin s autosomálně recesivní, nonsyndromickou, prelinguální hluchotou – první výsledky a první prenatální vyšetření v ČR.

5. celostátní konference DNA diagnostiky s mezinárodní účastí, Praha, 14-15.12.2001.

36. Seeman P., Bene-V., <sup>TM</sup>Hlíková P., Mazanec R., <sup>TV</sup>trteková M., Keller O.

Nález první mutace v myelin proteinu zero genu (MPZ) u českých pacientů s dědičnými neuropatiemi.

5. celostátní konference DNA diagnostiky s mezinárodní účastí, Praha, 14-15.12.2001.

37. Seeman P., Mazanec R., Bene-V.III, <sup>TV</sup>trteková M., Horáček O., Kobesová A., Smetana P., Bojar M.

Molekulární genetická vyšetření u pacientů a rodin s dědičnými periferními neuropatiemi – výsledky a zkušenosti za 5 let.

Kongres klinické neurologie, Praha, 5-7.12.2002.

38. Seeman P., Bene-V., Mazanec R., Sixtová K., <sup>TM</sup>líková D., Malíková M., Jirásek A., <sup>TM</sup>paček J.

Severe demyelinating Charcot-Marie-Tooth disease with infantile onset, scoliosis and late onset hearing loss in two Czech families, caused recurrently by de-novo mutation (292 C-T, Arg98Cys) in myelin protein zero (MPZ) gene – evidence for a hot-spot.

X. International Congress on Neuromuscular Diseases, Vancouver, Kanada, 7-12.7.2002.  
Abstrahováno v J Neurol Sci

39. Seeman P., Bene-V., Tráhlíková P., Mazanec R., Huehne K., Rautenstrauss B.  
Sequencing of MPZ and PMP 22 genes in Czech Charcot-Marie-Tooth type 1, type 2 and  
Dejerine Sottas neuropathy patients without the CMT1A duplication. High frequency of  
T118M mutatin in PMP22 gene.

XII. Meeting of European Neurological Society, Berlin, N mecko, 22-26.6.2002.  
Abstrahováno v J Neurol

40. Seeman P., Huehne K., Mazanec R., Rautenstrauss B., Bene-V.jr., Tráhlíková P.,  
Keller O.

MPZ mutatin associated with deafness and abnormal pupillar reaction in Czech CMT2  
patients, but also in HMSN III patients.

European Charcot-Marie-Tooth Consortium, 10th Annual Symposium, Antwerpy, Belgie,  
23-24.11.2001.

41. Bene-V., Mohapl M., Netuka D., Bernardová L., Bene-V.jr., Vrabec M.

Reliability of NASCET carotid stenosis measurements.

12th World Congress of Neurosurgery, Sydney, Austrálie, 16-20.9.2001.

42. Bene-V., Mohapl M., Netuka D., Bene-V.jr., Vrabec M., Mandys V.

Vztah mezi angiografickým a planimetrickým měřením stenozy karotidy.

XXIX. Slovenské a české Neurovaskulárne Sympozium. Bratislava, 19-20.10.2001.

43. Benes V., Netuka D., Bernardova L., Benes V.jr.

Reliability of NASCET angiografical carotid stenosis measurments.

10th European Stroke Conference, Lisabon, Portugalsko, 16-19.5.2001.

Abstrahováno v Cerebrovasc Dis

## **10. Plné verze lánk autora vztahující se k práci**

**10.1.** Bene–V. III, Mitchel P., Molyneux A.J., Renowden S.A.

Endovascular coiling in 131 patients with low complications justifies treating most unruptured intracranial aneurysms.

Cen Eur Neurosurg 2010;71:1-7.

**10.2.** Renowden S.A., Bene–V.III, Bradley M., Molyneux A.J.

Detachable coil embolisation of ruptured intracranial aneurysms: a single center study, a decade experience.

Clin Neurol Neurosurg 2009;111:179-188.

**10.3.** Renowden S.A., Koumellis P., Bene–V.III, Mukonoweshuro W., Molyneux A.J., McConachie N.S.

Retreatment of previously embolized cerebral aneurysms: The risk of further retreatment does not negate the advantage of the initial embolization.

AJNR Am J Neuroradiol 2008;29:1401-1404.

# Endovascular Coiling in 131 Patients with Low Complications Justifies Treating most Unruptured Intracranial Aneurysms

## Coil-Embolisation von 131 Patienten mit unrupturierten intrakraniellen Aneurysmen: Die geringe Komplikationsquote gerechtfertigt die Durchführung dieser Therapie in den meisten Fällen

Authors V. Beneš III<sup>1</sup>, P. Mitchell<sup>2</sup>, A. J. Molyneux<sup>3</sup>, S. A. Renowden<sup>4</sup>

Affiliations

<sup>1</sup> Department of Neurosurgery, Regional Hospital Liberec, Liberec, Czech Republic

<sup>2</sup> Department of Neurosurgery, Newcastle General Hospital, Newcastle upon Tyne, United Kingdom

<sup>3</sup> Neurovascular Research Unit, Oxford University, Oxford, United Kingdom

<sup>4</sup> ■ ■ ■, Germany

### Key words

- unruptured intracranial aneurysm
- coiling
- mathematical modeling
- procedural complications

### Schlüsselwörter

- Unrupturiertes intrakranielles Aneurysma
- Coiling
- mathematische Modelle
- prozedurale Komplikationen

### Bibliography

DOI 10.1055/s-0029-1220938  
Cent Eur Neurosurg 2009;  
70: 1–7  
© Georg Thieme Verlag KG  
Stuttgart · New York  
ISSN 0044-4251

### Correspondence

V. Beneš III  
Department of Neurosurgery  
Regional Hospital Liberec  
Husova 10  
46063 Liberec  
Czech Republic  
Tel.: +42/048/531 27 07  
Fax: +45/048/510 10 78  
benr@nemlib.cz

### Abstract

**Background:** The management of unruptured intracranial aneurysms (UIAs) remains controversial. The International Study of UIAs (ISUIA) found low rates of rupture and appreciable treatment risks. This finding could be interpreted as suggesting that many UIAs should not be treated. Coiling technology has continuously improved over the years and, since the publication of the International Subarachnoid Aneurysm Trial results, increasing numbers of aneurysms have been coiled, and neurointerventional skills have significantly improved. We present the results of endovascular coiling of 131 patients with UIAs from a high volume unit and a risk-benefit analysis based on patient and aneurysm characteristics.

**Patients and methods:** From December 1996 to September 2005, 131 patients (93 women and 38 men, mean age 51 years) with 151 UIAs were treated using detachable coil embolisation. Data on procedural complications, patient and aneurysm characteristics, clinical and radiological follow up were entered into a prospectively collected database. A risk-benefit analysis was performed.

**Findings:** Endovascular treatment was successful in 145 (96%) aneurysms. One aneurysm ruptured intraoperatively with a fatal outcome. Ten thromboembolic events occurred, leaving one patient moderately disabled. The combined morbidity and mortality rate per patient at 6 months is 1.5% (95% confidence interval: 0.07–5.7%). A risk-benefit analysis comparing these data with the published natural history suggests that treatment with low complication rates can be offered to most patients with UIAs.

**Conclusion:** UIAs can be coiled with low morbidity and mortality. The risk-benefit analysis suggests it is reasonable to offer treatment to patients with the exception of patients over 60 years of age with incidentally found aneurysms less than 7 mm in diameter of the anterior circulation.

### Zusammenfassung

**Hintergrund:** Das Management unrupturierter intrakranieller Aneurysmen (UIA) bleibt kontrovers. Die internationale Studie über UIAs (ISUIA) zeigte geringe Rupturraten bei nicht zu unterschätzenden Behandlungsrisiken. Diese Ergebnisse suggerierten dass die meisten UIAs nicht behandelt werden sollten. Über die Jahre ist es zu einer kontinuierlichen Verbesserung der Coil-Technologie gekommen. Außerdem führte die ISAT-Studie zu einem Anstieg der Rate der gecoilten Aneurysmen, mit daraus resultierender Zunahme neurointerventioneller Fertigkeiten. Wir präsentieren die Ergebnisse der endovaskulären Coilbehandlung von 131 Patienten mit UIAs und erstellen eine Risiko-Nutzen-Analyse, welche Charakteristika der Patienten und der Aneurysmen einbezieht.

**Patienten und Methodik:** Von Dezember 1996 bis September 2005 sind 131 Patienten (93 Frauen, 38 Männer) mit 151 UIAs endovaskulär mittels Coil-Embolisation behandelt worden. Informationen über prozedurale Komplikationen, Patienten- und Aneurysma-Eigenschaften, klinische und radiologische Folgeuntersuchungen wurden prospektiv in einer Datenbank erfasst. Eine Risiko-Nutzen-Analyse wurde durchgeführt.

**Ergebnisse:** Die endovaskuläre Therapie war in 145 der 151 UIAs (96%) erfolgreich. Ein Aneurysma rupturierte während der Intervention mit tödlichem Ausgang. Zehn thromboembolische Ereignisse wurden registriert, wovon eine Thrombembolie zu einer moderaten Behinderung des Patienten führte. Die kombinierte Morbidität und Mortalität 6 Monate nach Intervention pro Patient war 1.5% (95% Konvidenzintervall: 0.07–5.7%). Die Risiko-Nutzen-Analyse, in der die präsentierten Daten mit den Daten bezüglich des natürlichen Verlaufs von UIAs verglichen wurde, legt nahe, dass wegen der geringen prozeduralen Komplikationsrate die endovaskuläre Therapie



## Introduction

The prevalence of unruptured intracranial aneurysms (UIAs) is about 2–3% [34]. Risk of rupture depends on size, site and previous subarachnoid haemorrhage (SAH) from another aneurysm [1,34]. Observational studies suggest a haemorrhage rate of about 1% per year for untreated UIAs [14,16,34,43]. Although purely incidental, small aneurysms have a substantially lower risk of 1% per annum [45]. A cumulative rupture rate adds up to a substantial lifetime risk in younger and middle-aged patients, suggesting that treatment may be justified.

Previously, the only treatment for aneurysms was surgical clipping. Thus most UIAs that were found were clipped. The early 1990s saw the introduction of detachable coil embolisation, which was found to be safer in selected patients for the treatment of ruptured aneurysms [24,25] in the short term, although this has not been shown for unruptured [45] aneurysms in a proper trial. However, the long-term efficacy of coiling in preventing haemorrhage is unclear. A large international study on unruptured intracranial aneurysms (ISUIA) [1,45] added further controversy. Most UIAs detected prior to that time were *additional* to ruptured aneurysms because they were detected on angiography after SAH. With advances in neuroimaging, UIAs are frequently found incidentally. The ISUIA showed that these *incidental* aneurysms that were not associated to other ruptured aneurysms were considerably less prone to rupture, with many having bleeding rates of 0.1% per year [4]; furthermore, the risks of treatment with both clipping and coiling were higher than previously thought. For many aneurysms these findings led generally to a more conservative management. Although not the only study, the ISUIA remains the largest to date and its conclusions have had a strong influence on contemporary neurosurgical practice. Most treated cases in the ISUIA were treated with surgical clipping, although several studies have reported coiling to be associated with better clinical outcomes compared with clipping [1–3,11–13,19,28,45]. Moreover, neurosurgical clipping is a mature treatment but endovascular methods have improved since these data were collected, partly because of technological progress in coils and digital imaging equipment and partly because more aneurysms are now coiled following publication of the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) [24,25], increasing neuroradiological experience and confidence.

SAH remains a grievous disease, making treatment of an UIA very appealing. A comparison of the natural history with treatment-related risks is necessary in order to define optimal management. Although a randomised controlled trial is currently underway [31], its results will not be known for many years. Meanwhile, we must rely on institutional series and data from the literature. In order to counsel patients effectively, we have used a risk-benefit analysis model based on our treatment results, as well as patient and aneurysm characteristics.

den meisten Patienten mit UIAs angeboten werden kann. Ausnahmen sind Patienten über 60 Jahre mit einem inzidentellen Aneurysma der vorderen Zirkulation, welches kleiner als 7 mm im Durchmesser ist.

Schlussfolgerung: UIAs können mit geringer Morbidität und Mortalität coil-embolisiert werden. Gemäß der Risiko-Nutzen-Analyse erscheint eine Coil-Embolisation des UIA bei der Mehrzahl der Patienten sinnvoll.

## Patients and methods

### Patient population

All patients undergoing treatment of an UIA in Frenchay Hospital, Bristol, were identified from a prospectively collected database covering the period December 1996 to September 2005. In total, 131 patients (93 women and 38 men) harbouring 151 UIAs were identified. Mean age was 51 years (range 2–82 years). Previous SAH led to the diagnosis of 77 additional aneurysms in 66 of these 131 patients. The ruptured aneurysm was identified by blood distribution on cranial computed tomography, aneurysm appearance and the distribution of angiographic vasospasm. The ruptured aneurysm was treated first, whereas the UIA was treated after successful recovery from the initial ictus. Twenty-four patients harbouring as many aneurysms presented with a focal neurological deficit attributable to aneurysmal mass effect. In 41 patients examined for unrelated conditions, 50 other incidental aneurysms were discovered. Altogether, there were 65 patients (49.6%) with multiple aneurysms (see Table 1).

### Aneurysm characteristics

There were 151 aneurysms: 131 (87%) were located in the anterior circulation and 20 (13%) in the posterior circulation. The most common aneurysm site was the posterior communicating artery origin ( $n=36$ , 24%), followed by the middle cerebral artery bifurcation ( $n=34$ , 22%) and the ophthalmic segment of the internal carotid artery ( $n=30$ , 20%) (see Table 2). Of the 151 aneurysms 97 (64%) were small ( $\leq 7$  mm), 37 (24%) were medium (7–12 mm), 12 (8%) were large (13–24 mm) and 5 (3%) were giant ( $\geq 25$  mm) (see Table 3). Of the 24 aneurysms presenting with mass effect, 14 were found at the origin of the posterior communicating artery, 2 giant aneurysms at the middle cerebral artery bifurcation, 4 at the ophthalmic segment of the internal carotid artery, 3 in the posterior circulation and 1 at the anterior communicating artery. Location and size of these aneurysms is given in see Table 4.

### Complications and follow up

Procedure-related neurological complications were classified as either haemorrhagic or thromboembolic. Thromboembolic complications were further subclassified as clinically silent (e.g., those diagnosed during the endovascular procedure without any

**Table 1** Patient and aneurysm characteristics.

Patients	131
male: female	93: 38
mean age (range)	51 (2–82) years
previous SAH	66 patients 77 aneurysms
mass effect	24 patients 24 aneurysms
incidental finding	41 patients 50 aneurysms
aneurysms	151
multiple aneurysms	65 patients

**Table 2** Aneurysm location.

Aneurysm location	n	%
posterior communicating	36	24
middle cerebral	34	22
ophthalmic	30	20
anterior communicating	16	11
internal carotid termination	11	8
pericallosal	4	3
basilar termination	11	7
other posterior circulation	9	6

**Table 3** Aneurysm size.

Aneurysm size	n	%
small ( $\leq 7$ mm)	97	64
– small neck ( $\leq 4$ mm)	61	
– large neck ( $> 4$ mm)	36	
medium (7–12 mm)	37	24
– small neck ( $\leq 4$ mm)	9	
– large neck ( $> 4$ mm)	28	
large (13–24 mm)	12	8
– small neck ( $\leq 4$ mm)	3	
– large neck ( $> 4$ mm)	9	
giant ( $\geq 25$ mm)	5	3

clinical consequence), transient (full recovery within 6 months) or permanent (persistent neurological deficit after 6 months). Any change from baseline neurological status was regarded as a complication. In patients who recovered successfully after initial SAH, any change in their baseline neurological status following coiling was regarded as a complication and further classified as either thromboembolic or haemorrhagic. Only patients with good clinical outcomes following SAH were treated. Clinical outcome was assessed by the Glasgow Outcome Score (GOS) [10] at the time of discharge and at the 6-month control angiography or at the magnetic resonance angiography performed annually thereafter. Patients who did not undergo repeated angiography were followed up on an outpatient basis. In addition to neurological complications, all other complications were also recorded. Improvement of neurological deficit caused by the aneurysm was classified as complete, when there was complete resolution of the deficit; partial, when there was some improvement; no change in deficit; and worsening, when the deficit progressed. Each patient was scheduled to undergo cerebral angiography 6 months after initial treatment and annually thereafter if recurrence was suspected. Long-term follow up was otherwise performed by magnetic resonance angiography (MRA) only. When aneurysm recurrence was suspected, formal angiography was performed. Recurrent aneurysms were retreated when deemed clinically appropriate. The degree of aneurysm occlusion was assessed on immediate post-embolisation as well as follow up angiograms using multiple projections. These angiographic results were classified according to the Montreal Raymond-Roy classification [35]; class I – complete occlusion without any contrast filling of the aneurysms sac or neck; class II – residual neck; class III – residual aneurysm. An aneurysm was considered stable on follow up if there was no increased contrast filling (no progression to worse class) and recurrent if the follow up angiography showed increased aneurysm filling when compared to immediate post-embolisation image (progression to worse class). An unchanged class III result was considered as recurrent

**Table 4** Location and size of aneurysms causing mass effect. Numbers in parentheses indicate number of patients with complete or partial symptom resolution.

	Small	Large	Giant	Total
posterior communicating	10 (7)	4 (4)	–	14 (11)
ophthalmic	1 (1)	3 (3)	–	4 (4)
middle cerebral	–	–	2 (1)	2 (1)
posterior circulation	1 (1)	1 (1)	1 (0)	3 (2)
anterior communicating	–	1 (1)	–	1 (1)
total	12 (9)	9 (9)	3 (1)	24 (19)

Note: there were no medium sized aneurysms causing mass effect in our series

**Table 5** Classification of aneurysms as a function of risk.

Size range Mm	Anatomical location			
	Anterior circulation		Posterior circulation	
	Incidental	Additional	Incidental	Additional
$\leq 7$	low	medium	medium	medium
7–12	medium	medium	high	high
$> 12$	high	high	high	high

Annual rupture rates: low 0.1%, medium 1.5%, high 4%

aneurysm. Also any aneurysm requiring retreatment was considered to be recanalised (class III).

#### Risk-benefit modelling

We developed models comparing the risks for untreated UIAs with the risks of treatment [22,42] in order to calculate the net benefit (in terms of life expectancy) for such treatments. In the absence of randomised trials, data were taken from separate populations of patients selected for treatment and those who were merely observed (mainly from the ISUIA study) [45]. Here we used the current treatment data and took data for untreated UIAs from a meta-analysis of the literature [4,34,43,45]. An adjustment was made to allow for the difference between the two datasets in terms of distributions of patient age and aneurysm type. However, this effect proved minimal, amounting to less than 1% of the overall treatment risk.

Unruptured aneurysms were divided into three risk groups depending on size, anatomical location and whether they were found incidentally or in addition to a previously ruptured aneurysm as defined in **Table 5**. Average annual haemorrhage rates for the three groups are also given in **Table 5**. These were assumed to remain constant over time. Using compound Poisson distributions, 95% confidence limits were calculated. Outcomes following treatment and SAH were divided into good recovery or moderate disability versus severe disability or death. Haemorrhage rates were multiplied by the adverse outcome rates following prospectively observed SAH (75%) [42]. The models assumed that the life expectancy for persons with aneurysms is lower than that of the background population [23], even if the aneurysm is protected and that coiling only affords 90% protection from haemorrhage rather than 100% [23].

#### Results

##### Technical feasibility

A total of 142 procedures were performed including 6 repeated embolisations. Endovascular treatment was successful in 145 aneurysms (96%). Five aneurysms (4%) could not be embolised.



**Table 6** Preoperative neurological deficits attributable to the aneurysm and their resolution.

	n	Improved
3rd nerve palsy	15	12 (80%)
visual disturbances	5	5 (100%)
other (hemiparesis, brainstem compression)	4	2 (50%)

Three patients underwent uneventful clipping of their aneurysms while the remaining two aneurysms were wrapped without complications.

#### Complications and clinical outcome

In total, 123 patients (94%) remained neurologically intact or without worsening of their baseline neurological condition that was caused by the initial SAH.

Fifteen treatment-related complications occurred (10.5% of the procedures).

One (0.7%) aneurysm ruptured during the treatment procedure, resulting in a fatal outcome. Ten (7%) thromboembolic complications occurred. Three of these were clinically silent and were diagnosed angiographically. Five patients had episodes of transient hemiparesis that had resolved by the time of discharge (GOS 5). The remaining two patients were moderately disabled with mild hemiparesis and dysphasia (GOS 3). In one of these, the neurological deficit had resolved by 6 months. The combined morbidity-mortality per patient was 2.1% at discharge and 1.5% at 6 months (95% confidence interval [CI]; 0.07–5.7%, binomial). The overall interventional risk of the current dataset is substantially lower than that of the ISUIA (1.5 vs. 9.5%,  $p=0.0033$ , Fisher's test).

Coil protrusion or migration into the parent artery was observed twice (1.4%). The protruding coils in one patient were successfully replaced by balloon angioplasty. In the second patient, after repeated attempts to secure an ophthalmic aneurysm, coils had to be removed surgically from the internal carotid bifurcation and the aneurysm was wrapped. Neither patient showed clinical deficits. One procedure had to be abandoned because of an asymptomatic internal carotid artery dissection; the subsequent surgical procedure was uneventful. One groin haematoma that responded to conservative treatment was also observed.

Focal neurological deficit ( $n=24$ ) caused by the aneurysm completely resolved in 9 patients (38%), partial improvement was noted in a further 10 patients (42%), no change occurred in 4 patients (17%) and one patient (4%) experienced slight worsening of her 3rd nerve palsy (see **Tables 4 and 6**).

#### Follow up

Clinical follow up information was available for all patients, whereas angiographic follow up was obtained for 112 patients (85%). The median follow up interval was 10.4 months (range 2–67 months), with a total of 2004 patient-months. Five patients died before the follow up. One death was directly procedure related. Three patients died 3–6 months after treatment of causes unrelated to treatment. One patient died of cancer which was undiagnosed at the time of treatment. Two further patients died of respiratory failure and severe chest infection after undergoing other surgical procedures unrelated to their aneurysm. The fifth patient died of a hypertensive intracerebral haemorrhage 2 months after endovascular treatment of a contralateral posterior communicating artery aneurysm. The reason for this

haemorrhage was deemed to be a hypertensive crisis following poor compliance with antihypertensive medication. He was not anticoagulated. Nine patients refused follow up angiography, eight were without any neurological deficit or evidence of intracranial haemorrhage and one was moderately disabled following SAH. There were no intracranial haemorrhages from treated UIAs during the follow up period.

#### Anatomical results

Immediate post treatment assessment was available for 145 aneurysms (5 aneurysms were technical failures and one patient died during the procedure). Class I occlusion was achieved in 92 aneurysms (63%), class II in 44 aneurysms (30%) and class III in 9 aneurysms (6%).

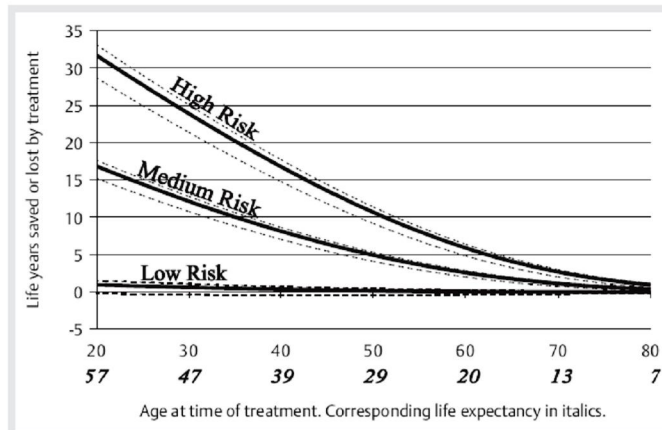
Further angiographic follow up available for 112 patients with 122 aneurysms (85%). A stable result was achieved in 94 aneurysms (77%) and recurrence was observed in 28 aneurysms (23%). Of these, 17 were classified as class II occlusion and are under MRA observation. Further 11 aneurysms (5 small, 4 large and 2 giant) in as many patients were classified as class III occlusion; 6 patients received further treatment. Two patients underwent uneventful surgical clipping after repeated recurrence, as two other patients underwent additional successful endovascular procedures after further recurrence. The remaining 5 patients were not retreated because of anticipated difficulties (2 patients) or advanced age (3 patients). No angiographic or clinical complications were encountered during these procedures.

#### Comparison with natural history

Fig. 1 presents the estimated life years gained or lost by coiling of UIAs compared with no treatment. For high-risk aneurysms, the gains are substantial, being around 32 life years at the age of 20 and subsequently falling with age but remaining positive up to 80 years of age. For medium-risk aneurysms, gains of 17 life years at age 20 fall to approximately 3 life years by age 60 and 0 life years by age 80. For low-risk aneurysms, the benefits are much more marginal, being about 1 life year at age 20, falling to 0 life years at 60 years of age and becoming marginally negative thereafter.

#### Discussion

Centres treating high volumes of cerebral aneurysms may have lower complication rates than low volume centres [7, 38]. Institutions treating more than 23 cases per year compare favourably with those treating less than 4 cases with regard to morbidity (5.2% compared with 17.6%) and mortality (1.0% compared with 3.7%). In a recently reported single centre study, mortality was 1.3% and morbidity 2.6% [41]. In a recent systematic review of 30 studies that included 1379 patients, mortality and morbidity were, on average, 0.6% (range 0–4.4%) and morbidity 7% (range 0–20%), respectively [18]. An aggregate analysis of the literature [19] reported cumulative adverse outcome rates for coiling of 8.8% (95% CI: 7.6–10.1%). In this literature analysis, the individual study mortality rates ranged from 0–12% and all adverse outcomes were 0–30%, depending on whether the studies were prospective or retrospective, single, multi-centre or community-based studies and the time period they covered, with morbidity rates decreasing significantly in the latter half of the study period (4.5% vs. 8.6%) reflecting greater experience and improved technology.



**Fig. 1** Graphs of average gain or loss of life expectancy in years afforded by the coiling of unruptured aneurysms. Calculations were made by taking the functions of aneurysm behaviour derived from reported data and comparing these data with the interventional risks of the current dataset. Aneurysm types are divided according to whether the aneurysm is additional to a previously ruptured aneurysm or an incidental finding, anatomical location and size range (© Table 4). 95% confidence limits based on compound Poisson distributions are shown as fine dashed lines.

Our results compare favourably with these studies and indicate that coiling has improved to the point where life expectancy may be increased by intravascular coil embolisation of UIAs in a majority of cases, the main exception being incidentally discovered aneurysms under 7 mm in diameter. In these cases, the net effects of treatment are marginal but we still estimated benefits up to the age of 60 years and with wide confidence intervals. Similar recommendations have been put forward by others [16]. The majority of aneurysms treated in this series were small (97 aneurysms). In view of the statement above, it may seem that treatment of small aneurysms is not justified. Before the publication of the ISUIA study [1,45], the estimated risk of rupture was thought to be higher. The period of our study spans the publication of both articles, so they could not be initially incorporated into our management policy. Since the publication of the prospective part of the ISUIA study [45], we treat small aneurysms found in patients younger than 50 years, aneurysms found in addition to a ruptured aneurysm, aneurysms in patients with a familial history of SAH, and symptomatic and irregularly shaped aneurysms. Every case is discussed in a multidisciplinary meeting with experienced vascular neurosurgeons and endovascular neuroradiologists. The patient is then briefed on the natural history of his particular lesion and the risk of treatment, both endovascular and surgical. An informed choice can then be made and the patient's wish is respected. When the patient insists on having his aneurysm treated although the estimated natural history does not outweigh the risk of treatment, the aneurysm is treated by the method believed to carry the lowest risk of complications.

One fifth of the aneurysms treated in this series were found at the middle cerebral artery, although these are often regarded as more suitable for surgical clipping. Over the years spanning the period of this study, the decision to opt for endovascular treatment over clipping was initially based on medical comorbidities and/or anticipated surgical difficulties. Endovascular treatment gradually became the preferred treatment method in our institution, a decision which was later supported by the results of the ISAT study [24,25]. This has allowed us to treat a large number of aneurysms [32] and acquire experience and confidence. Currently, we consider all ruptured aneurysms, including those of the middle cerebral artery complex, suitable for coiling as a first line treatment in preference to surgical clipping. Middle cerebral

artery aneurysms can be treated effectively with low morbidity and mortality by endovascular means following careful evaluation of the angiographic anatomy [5,9,29]. This strategy has resulted in a high endovascular treatment rate of 96% for both ruptured [32] and unruptured aneurysms. Our low complication rate may be explained by the high volume of treated aneurysms, as shown by other authors [7,38]. Treatment of large and giant aneurysms remains a challenge for endovascular coiling [20,37] as well as surgical clipping [17,26,27,30,45]. After careful evaluation in a multidisciplinary meeting, we proceed with the treatment method deemed to have the lowest risk. Recurrent or residual aneurysms are retreated after further interdisciplinary evaluation.

This is a selected population, and patients treated conservatively or with surgical clipping (approximately 50 patients during the study period) were not included in this study. This may have influenced the results, because cases deemed as having a higher treatment risk did not necessarily undergo endovascular treatment. Similarly, patients treated conservatively are not consistently followed up, although, as the only neurovascular centre in the region we are likely to receive any surviving cases with new SAH from our referral area.

Complications encountered during repeated embolisations have to be taken into consideration. We encountered no complications during these procedures in the presented series of UIAs and achieved similar results in overall aneurysm treatment [33] as reported by other authors [15,36,41], although it is necessary to remember that some patients did not undergo retreatment because of anticipated difficulties and risks.

With regard to the actuarial models, when estimating the lifetime risk of bleeding in UIAs, merely multiplying the annual risk by a given number of years results in overestimation. This simplistic approach may be reasonable in the short term but not for the long term. Second, it is not justified to compare an immediate risk with a risk spread equally over many years. Taking into account the ISUIA data on rupture rates, assuming a constant risk of bleeding annually without decreasing in time, assuming a 30% favourable outcome following SAH, a 90% protection from coiling that does not change with time and the 2001 census mortality statistics for the UK, mathematical modelling was carried out. Data was obtained and graphs were constructed, relating age at the time of treatment and corresponding life



expectancy with life years saved or lost by treatment [42]. This mathematical model has been applied using our institutional risk of a bad outcome through coiling (○ Fig. 1) and may be used as a guide to manage our patients with UIAs.

These conclusions are not without their limitations. Modelling is useful for calculating easily interpreted relationships but there is a danger of enhancing clarity at the cost of reliability. We have assumed a constant risk of bleeding over time which has been observed but is based on few ruptures. Results observed in one population are compared with treatment outcomes observed in another. We compared the results from coiled UIAs observed in our centre to the behaviour of untreated UIAs taken from the literature [4, 34, 43, 45], which is dominated by the ISUIA study. This could potentially introduce bias. The solution is randomisation, and thus a trial (TEAM) [31] is currently underway but data will not be available for several years. Until then, treatment has to be individualised and take two factors into account: the best currently available data, however imperfect it is, and patient psychology.

The graphs in ○ Fig. 1 involve the extrapolation of currently available data over long periods. It is assumed that the risk of rupture of UIAs remains constant over the duration of the patient's life. This assumption may or may not be true. It has been suggested that the risk of haemorrhage declines over time [21], and if this conjecture is true, the benefits of treatment presented in ○ Fig. 1 would be overly optimistic. On the other hand, growth of an aneurysm is likely to move the patient from a low risk group to a medium risk group, which would justify treatment. Long-term observation, preferably with magnetic resonance angiography, is advisable.

Although the durability of coiling is an important issue, it is not well defined yet. The late annual rate of rebleeding for coiled ruptured aneurysms has been observed to be 0.2% compared with 0.06% for neurosurgical clipping [25]. For UIA, the haemorrhage rate following coiling is not known. Haemorrhage from a completely coiled UIA is unusual but has been reported [3, 6, 8, 39]. We have extrapolated from ruptured aneurysm data and assumed that coiling reduces the haemorrhage rate from UIAs by an average of 90%. This figure, however, is conservative and therefore subject to future revision.

Another limitation of our study is the relatively short follow up period of a median of 10 months. It is our current policy to perform MRA after conventional angiography until aneurysm stability has been demonstrated on two consecutive MRA examinations. Further observation is then left to the discretion of the patient's general practitioner/neurologist, although only after advice on possible aneurysm regrowth or de novo formation [40, 44].

## Conclusion



The risks associated with endovascular treatment of UIA have been variably reported but have improved with time and are now likely to be low in experienced hands. In this study, we reported a morbidity and mortality of 1.5%; when compared with the natural history of UIAs this finding may justify treatment in the majority of cases, the main exception being aneurysms under 7 mm in diameter in patients over 60 years of age and with no previous history of SAH.

**Conflict of Interest:** None

Beneš V et al. Endovascular Coiling in 131 Patients with Low Complications... Cent Eur Neurosurg 2009; 70: 1–7

## References

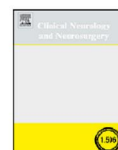
- 1 ■ ■ Anonymous Unruptured intracranial aneurysms – risk of rupture and risks of surgical intervention. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. *N Engl J Med* 1998; 339: 1725–1733
- 2 Barker FG 2nd, Amin-Hanjani S, Butler WE et al. Age-dependent differences in short-term outcome after surgical or endovascular treatment of unruptured intracranial aneurysms in the United States, 1996–2000. *Neurosurgery* 2004; 54: 18–28; discussion 28–30
- 3 Brillstra EH, Rinkel GJ, van der Graaf Y 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: 44–52
- 4 Clarke G, Mendelow AD, Mitchell P. Predicting the risk of rupture of intracranial aneurysms based on anatomical location. *Acta Neurochir (Wien)* 2005; 147: 259–263; discussion 263
- 5 Doerfler A, Wanke I, Goerckle SL et al. Endovascular treatment of middle cerebral artery aneurysms with electrolytically detachable coils. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27: 513–520
- 6 Hodgson TJ, Carroll T, Jellinek DA. Subarachnoid hemorrhage due to late recurrence of a previously unruptured aneurysm after complete endovascular occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998; 19: 1939–1941
- 7 Hoh BL, Rabinov JD, Pryor JC et al. In-hospital morbidity and mortality after endovascular treatment of unruptured intracranial aneurysms in the United States, 1996–2000: effect of hospital and physician volume. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24: 1409–1420
- 8 Horowitz MB, Jungreis CA, Geneva J. Delayed rupture of a previously coiled unruptured anterior communicating artery aneurysm: case report. *Neurosurgery* 2002; 51: 804–806; discussion 806
- 9 Iijima A, Piotin M, Mounayer C et al. Endovascular treatment with coils of 149 middle cerebral artery berry aneurysms. *Radiology* 2005; 237: 611–619
- 10 Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage: a practical scale. *Lancet* 1975; 1: 480–484
- 11 Johnston SC, Dudley RA, Gress DR et al. Surgical and endovascular treatment of unruptured cerebral aneurysms at university hospitals. *Neurology* 1999; 52: 1799–1805
- 12 Johnston SC, Wilson CB, Halbach VV et al. Endovascular and surgical treatment of unruptured cerebral aneurysms: comparison of risks. *Ann Neurol* 2000; 48: 11–19
- 13 Johnston SC, Zhao S, Dudley RA et al. Treatment of unruptured cerebral aneurysms in California. *Stroke* 2001; 32: 597–605
- 14 Juvola S, Porras M, Poussa K. Natural history of unruptured intracranial aneurysms: probability and risk factors for aneurysm rupture. *Neurosurg Focus* 2000; 8 Preview 1 ■ ■ ■
- 15 Kang HS, Han MH, Kwon BJ et al. Repeat endovascular treatment in post-embolization recurrent intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 2006; 58: 60–70; discussion 60–70
- 16 Komotar RJ, Mocco J, Solomon RA. Guidelines for the surgical treatment of unruptured intracranial aneurysms: The First Annual J. Lawrence Pool Memorial Research Symposium – Controversies in the management of cerebral aneurysms. *Neurosurgery* 2008; 62: 183–194
- 17 Krishit AF, Gomez J, Partington S. Outcome of surgical clipping of unruptured aneurysms as it compares with a 10-year nonclipping survival period. *Neurosurgery* 2006; 58: 207–216
- 18 Lanterna LA, Tredici G, Dimitrov BD 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: 767–775; discussion 775–768
- 19 Lee T, Baynton M, Sciacca R et al. Aggregate analysis of the literature for unruptured intracranial aneurysm treatment. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26: 1902–1908
- 20 Mawad ME, Cekirge S, Ciceri E et al. Endovascular treatment of giant and large intracranial aneurysms by using a combination of stent placement and liquid polymer injection. *J Neurosurg* 2002; 96: 474–482
- 21 Mitchell P, Jakubowski J. Estimate of the maximum time interval between formation of cerebral aneurysm and rupture. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 760–767
- 22 Mitchell P, Jakubowski J. Risk analysis of treatment of unruptured aneurysms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 577–580
- 23 Mitchell P, Kerr RSC, Mendelow AD 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: 437–442

- 24 Molyneux A, Kerr R, Stratton I *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: 1267–1274
- 25 Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM *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: 809–817
- 26 Moroi J, Hadeishi H, Suzuki A *et al.* Morbidity and mortality from surgical treatment of unruptured cerebral aneurysms at Research Institute for Brain and Blood Vessels-Akita. *Neurosurgery* 2005; 56: 224–231: discussion 224–231
- 27 Ogilvy CS, Carter BS. Stratification of outcome for surgically treated unruptured aneurysms. *Neurosurgery* 2003; 52: 82–88
- 28 Pouratian N, Oskoulan Jr RJ, Jensen ME *et al.* Endovascular management of unruptured intracranial aneurysms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 572–578
- 29 Quadros RS, Callas S, Noudel R *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: 1567–1572
- 30 Raaymakers TW, Rinkel GJ, Limburg M *et al.* Mortality and morbidity of surgery for unruptured intracranial aneurysms: a meta-analysis. *Stroke* 1998; 29: 1531–1538
- 31 <http://www.teamstudy.org>
- 32 Renowden SA, Benes V, Bradley M *et al.* Detachable coil embolisation of ruptured intracranial aneurysms: a single center study, a decade experience. *Clin Neurol Neurosurg* 2009; 111: 179–188
- 33 Renowden SA, Koumellis P, Benes V *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: 1401–1404
- 34 Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A *et al.* Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke* 1998; 29: 251–256
- 35 Roy D, Millor C, Raymond J. Endovascular treatment of unruptured aneurysms. *Stroke* 2001; 32: 1998–2004
- 36 Slob MJ, Sluzewski M, van Rooij WJ *et al.* Additional coiling of previously coiled cerebral aneurysms: clinical and angiographic results. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25: 1373–1376
- 37 Sluzewski M, Menovsky T, van Rooij WJ *et al.* Coiling of very large or giant cerebral aneurysms: long-term clinical and serial angiographic results. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24: 257–262
- 38 Solomon RA, Mayer SA, Tarmey JJ. Relationship between the volume of craniotomies for cerebral aneurysm performed at New York state hospitals and in-hospital mortality. *Stroke* 1996; 27: 13–17
- 39 Terada T, Tsuura M, Matsumoto H *et al.* Endovascular treatment of unruptured cerebral aneurysms. *Acta Neurochir Suppl* 2005; 94: 87–91
- 40 Tsutsumi K, Ueki K, Morita A *et al.* Risk of aneurysm recurrence in patients with clipped cerebral aneurysms: results of long-term follow-up angiography. *Stroke* 2001; 32: 1191–1194
- 41 van Rooij WJ, Sluzewski M. Procedural morbidity and mortality of elective coil treatment of unruptured intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27: 1678–1680
- 42 Vindlacheruvu RR, Mendelow AD, Mitchell P. Risk-benefit analysis of the treatment of unruptured intracranial aneurysms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 234–239
- 43 Wermer MJ, van der Schaaf IC, Algra A *et al.* Risk of rupture of unruptured intracranial aneurysms in relation to patient and aneurysm characteristics: an updated meta-analysis. *Stroke* 2007; 38: 1404–1410
- 44 Wermer MJ, van der Schaaf IC, Velthuis BK *et al.* Follow-up screening after subarachnoid haemorrhage: frequency and determinants of new aneurysms and enlargement of existing aneurysms. *Brain* 2005; 128: 2421–2429
- 45 Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J 3rd *et al.* Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* 2003; 362: 103–110



Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Neurology and Neurosurgery

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/clineneuro](http://www.elsevier.com/locate/clineneuro)

## Detachable coil embolisation of ruptured intracranial aneurysms: A single center study, a decade experience

S.A. Renowden<sup>a</sup>, V. Beneš<sup>a,b,\*</sup>, M. Bradley, A.J. Molyneux<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Neuroradiology, Frenchay Hospital Bristol, Bristol, United Kingdom

<sup>b</sup> Department of Neurosurgery, Regional Hospital Liberec, Liberec, Czech Republic

### ARTICLE INFO

**Article history:**  
Received 10 June 2008  
Received in revised form 9 September 2008  
Accepted 22 September 2008

**Keywords:**  
Aneurysm treatment  
Coiling  
Endovascular therapy  
Rebleeding  
Procedural complication  
Clinical outcome

### ABSTRACT

**Objective:** The introduction of detachable coils revolutionised the management of patients with intracranial aneurysms and is now considered a first-line treatment in our institution. The purpose of this study was to review 10 years of experience with this method.

**Methods:** A retrospective review of prospectively collected data on 711 patients undergoing endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysm between 1996 and 2005 with regard to technical feasibility, procedural complications, rebleeding, anatomical outcome, need for retreatment and overall clinical outcome.

**Results:** Endovascular treatment failed in 25 aneurysms from a total of 717 (4%). Aneurysm rupture complicated 37 procedures (4.7%) leaving 10 patients permanently disabled or dead (1.3%). Thromboembolic events complicated 35 procedures (4.5%) leaving 8 patients permanently disabled or dead (1%). One other patient died because of fatal parent vessel rupture. Further 6 procedures were complicated by arterial dissection and 18 by coil loop protrusion, however all of these patients achieved independent recovery. Overall morbidity–mortality was 2.9%. Further subarachnoid haemorrhage occurred in 16 patients (2.3%), 12 of which died. Altogether, 121 aneurysms from 511 (24%) were recanalized on follow up angiography, 52 required retreatment (7.1%). At 6 months follow up, 580 patients (82%) were independent, while 130 patients (18%) were disabled or dead.

**Conclusion:** Detachable coil embolisation of intracranial aneurysms is a very feasible treatment method associated with a small risk of permanent morbidity–mortality. Risk of further bleeding is small, but related with devastating outcome. Approximately 25% of aneurysms will recanalize and 7% will require retreatment. Despite these shortcomings, vast majority of patients will achieve independent recovery.

© 2008 Elsevier B.V. All rights reserved.

### 1. Introduction

The introduction of controllable, retrievable, electrolytically detachable coils in 1990 [1,2] revolutionised the management of patients with intracranial aneurysms. Initially, those aneurysms considered too risky for neurosurgery were treated using coils, but gradually the previously narrow criteria for endovascular therapy became wider and their therapeutic efficacy was eventually proven by the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) [3,4]. Although level one evidence is provided by this study, single centre large series can also give useful information concerning treatment complications and their outcomes as well as long-term anatomical results. We reviewed the experience of 10 years of

endovascular coil occlusion of ruptured intracranial aneurysms from a single centre. The main points of our study were technical feasibility, treatment complications, rebleeding, overall clinical outcome and anatomical results including the need for repeated treatment.

### 2. Patients and methods

#### 2.1. Patient population

This is a retrospective observational study of 711 patients referred to Frenchay Hospital, Bristol, United Kingdom, for treatment of subarachnoid haemorrhage (SAH) due to ruptured berry aneurysms. All patients underwent primary endovascular coiling over a 10-year period between January 1996 and December 2005. Patients with fusiform or dissecting aneurysms (9 patients) and those treated with primary parent vessel occlusion (5 patients) were excluded. Patient information, aneurysm characteristics,

\* Corresponding author at: Regional Hospital Liberec, Husova 10, Liberec 460 63, Czech Republic. Tel.: +420 485312707; fax: +420 485101078.  
E-mail address: [vladimir.benes@nemlib.cz](mailto:vladimir.benes@nemlib.cz) (V. Beneš).



**Table 1**  
Clinical grade of patients prior to treatment according to the World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) scale [5].

WFNS grade	Number of patients	Percentage of total
I	438	62
II	117	16
III	37	5
IV	84	12
V	35	5

details of treatment and clinical course were entered prospectively into a database and subsequently analysed.

Of the 711 patients, 459 (65%) were women and 252 (35%) were men. The mean age was 53 years (median 53 years, range 16–85 years). Clinical condition was assessed just prior to treatment using the World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) grading scale [5]. Altogether, 438 patients were grade I (62%), 117 were grade II (16%), 37 were grade III (5%), 84 were grade IV (12%) and 35 were grade V (5%) (Table 1). Patients of poor clinical grade without reasonable chance of survival at presentation were treated conservatively and are not included in this study. During the study period additional 344 patients underwent microsurgical clipping of their ruptured aneurysm (Fig. 1).

2.2. Decision to treat

In the early years, the decision to opt for endovascular treatment over clipping was based on associated medical co-morbidity and anticipated surgical difficulties. Over time endovascular coiling became the preferred method of treatment in our institution, a decision that was later supported by the results of the ISAT trial [3,4]. This is reflected in yearly increase in the number of endovascular procedures performed, increasing from 22 in 1995 to 120 in 2005 (Fig. 1). Presently, approximately 95% of ruptured aneurysms are treated endovascularly in our institute. All procedures were performed by a board certified neuroradiologist (SAR, AJM) with a minimum of 3.5 years of experience of coil embolisation at the start of the study period. Patients were treated as soon as practicable after the initial ictus, however due to late referral some patients did not receive treatment until later in the course of disease. Once admitted to our institute, patients were usually treated the same day. Overall, 388 patients (55%) were treated within 2 days of their original SAH, 204 (29%) were treated between days 3 and 7 and 64 (9%) were treated during the second week after the ictus (Table 2).

**Table 2**  
Time from ictus to endovascular treatment.

Time to treatment (days)	Number of patients	Percentage of total
0–2	388	55
3–7	204	29
8–14	64	9
15–30	31	4
Over 30	24	3

The remaining 55 patients (7%) were treated later. When necessary, an external ventricular or lumbar drain was inserted to relieve early hydrocephalus.

2.3. The endovascular procedure

Endovascular coiling was performed using conventional techniques. Patients were treated under general anaesthesia. A bolus of intravenous heparin was followed by continuous infusion via the catheter flushing system at a concentration of 5 i.u./ml. The aim was to place coils sequentially into the aneurysm sac to the point of angiographic occlusion. The vast majority of coils deployed were bare platinum; either Guglielmi Detachable Coils (Boston Scientific, Fremont, CA) or Micrus (Micrus corporation, San Jose, CA), however a small number of coated bioactive coils, Matrix (Boston Scientific, Fremont, CA) and Cerecyte (Micrus, San Jose, CA) were also used. Following diagnostic angiography the aneurysm was selectively catheterised with a microcatheter using standard techniques, through a guiding catheter placed in the appropriate cervical carotid artery or vertebral artery. The procedure of routine coil embolisation is well described and where necessary, balloon remodelling or stent-assisted coil embolisation was employed for the treatment of wide-necked aneurysms. Technical failure was defined as an attempted embolisation procedure during which no coils were detached. Any procedural or other subsequent complication was recorded as well as any change in patients' neurological status after the procedure.

2.4. Aneurysms treated

A total of 780 aneurysms were treated in these 711 patients. The aneurysm responsible for the bleeding was identified by blood distribution on computer tomography (CT), aneurysm appearance and vasospasm distribution. This aneurysm was treated first; the additional aneurysms were either treated during the same

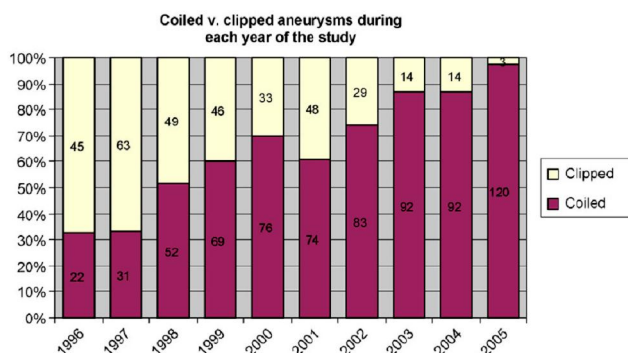


Fig. 1. Number of patients who underwent coiling or clipping of ruptured berry aneurysm in each year of the study.



**Table 3**  
Number of aneurysms treated in each patient presenting with subarachnoid haemorrhage.

Number of aneurysms	Number of patients	Percentage of total
1	649	91.2
2	56	7.9
3	5	0.7
4	1	0.1

session or after recovery from the haemorrhage. In 5 patients, each with two aneurysms, it was unclear, which aneurysm was the one responsible for the haemorrhage, both were thus considered as ruptured and treated initially. One other patient had an unruptured aneurysm treated first; a clot formed at the site of the ruptured aneurysm prevented its identification, it rebleed 2 weeks later and was then treated. According to these criteria, 717 ruptured aneurysms were treated. Altogether, 649 patients had one aneurysm treated, 56 patients had two, 5 patients had three and 1 patient had four (Table 3).

The most common aneurysm site was the anterior communicating artery (229 aneurysms, 32%), followed by the origin of the posterior communicating artery (147 aneurysms, 21%). Altogether 591 (82%) aneurysms were found in the anterior circulation and 126 (18%) in the posterior circulation (Table 4).

Six hundred and five aneurysms (84%) were small (<10 mm), and of these 454 had small necks (<4 mm) and 151 had wide necks (>4 mm). One hundred and three aneurysms (14%) were large (between 11 and 24 mm); of these 17 had small necks and 86 had wide necks. Eight aneurysms (1%) were classified as giant (>25 mm) (Table 4).

Twelve patients received previous surgery; two aneurysms were wrapped and ten were clipped. Four patients experienced acute rebleeding from previously clipped aneurysms. The remaining patients were either treated during the acute phase of SAH after failure of microsurgical treatment (4 patients) or after initial recovery for a known residual aneurysm (4 patients).

### 2.5. Clinical and anatomical follow up

Clinical outcome was obtained from patients during each hospital visit and assessed by the Glasgow Outcome Scale (GOS) [6].

**Table 4**  
Aneurysm location and size (ICA: internal carotid artery, PCom: posterior communicating artery, ACA: anterior cerebral artery, ACom: anterior communicating artery, MCA: middle cerebral artery).

	Small (<10 mm)	Large (11–24 mm)	Giant (>25 mm)	Total	%
Anterior circulation	510	75	6	591	82
ICA total	170	29	2	201	28
Ophthalmic	16	4	1	21	3
PCom	126	20	1	147	21
ICA bifurcation	20	4	0	24	3
Other ICA	8	1	0	9	1
ACA total	251	30	1	282	39
ACom	200	29	0	229	32
ACA other	51	1	1	53	7
MCA total	89	16	3	108	15
MCA bifurcation	77	15	3	95	13
MCA other	12	1	0	13	2
Posterior circulation	95	28	3	126	18
Basilar tip	44	18	2	64	9
Other	51	10	1	62	9
Total	605	103	9	717	
%	84	14	1		100

GOS of 5 representing a good outcome, GOS 4 moderate disability, but independent, GOS 3 disabled and dependent, GOS 2 persistent vegetative state and GOS of 1 being death. For patients who did not attend their scheduled visit, a dedicated nurse using a structured questionnaire to determine clinical outcome performed a telephone interview. The patient, family, general practitioner or attending physician was contacted. Length of clinical follow up was calculated as the number of days between the date of original treatment and date of last contact. In case of a patient's death, every effort was made to find out the cause. This was classified as procedure related, SAH related, rebleed related, surgery related, caused by another intracranial haemorrhage or unrelated. During each contact with the patient, family, or the attending physician, specific effort was directed towards excluding further intracranial haemorrhage. Every suspicious episode was thoroughly investigated to confirm or exclude recurrent SAH.

Each patient was scheduled to undergo cerebral angiography 6 months after initial therapy and annually thereafter. However, some patients underwent their initial angiography earlier to exclude early recurrence. Since 2004, long-term follow up was performed using magnetic resonance angiography only. When aneurysm recurrence was suspected, formal angiography was performed. Recurrent aneurysms were retreated when deemed clinically appropriate. Procedural complications encountered during these procedures are included as well as further clinical and anatomical follow up. Cerebral angiography was not performed in some patients because of severe disability, old age or patient refusal, however in these patients clinical outcome was obtained.

The degree of aneurysm occlusion was assessed on immediate post-embolisation as well as follow up angiograms using multiple projections. These angiographic results were classified according to the Montreal Raymond–Roy classification [7]; class I—complete aneurysm occlusion without any contrast filling of the aneurysm sac or neck, class II—residual neck, and class III—residual aneurysm. An aneurysm was considered stable on follow up if there was no increased contrast filling (no progression to worse class) and recurrent if the follow up angiography showed increased aneurysm filling when compared to the immediate post-embolisation image (progression to worse class). An unchanged class III result was considered recurrent aneurysm. Any aneurysm requiring retreatment was also considered to be recanalized.

### 2.6. Statistical analysis

All analysis was performed using a normal approximation of the logical data (true = 1 and false = 0) to produce a mean and standard deviation of the percentages presented. This allowed construction of 95% confidence intervals (CI). *p*-values are produced using a Student's *t*-test.

## 3. Results

### 3.1. Technical feasibility

A total 783 endovascular procedures were performed, including 32 technical failures. These predominantly occurred in the early years, 28 failures from 1996 to 2000, and only 4 failures from 2001 to 2005. Endovascular therapy was unsuccessful in the treatment of 25 aneurysms (4%). Twenty patients underwent microsurgical clipping, 5 patients who were also considered to be poor surgical candidates, were treated conservatively. Five other aneurysms were clipped because of incomplete occlusion after endovascular therapy during the acute phase of SAH.

**Table 5**

Size and location of aneurysms that ruptured during endovascular procedure (ICA: internal carotid artery, PCom: posterior communicating artery, ACA: anterior cerebral artery, ACom: anterior communicating artery, MCA: middle cerebral artery, PICA: posterior inferior cerebellar artery, PCA: posterior cerebral artery, SCA: superior cerebellar artery).

Total number of procedural aneurysms ruptures		37	
Size	Small	34	
	Large	3	
Location	ICA	PCom	6
		Ophthalmic	2
	ACA	Terminal ICA	1
		ACom	10
	MCA	Pericallosal	3
		Bifurcation	9
	Posterior circulation	Basilar tip	2
		PICA	2
		PCA	1
		SCA	1

3.2. Complications

3.2.1. Aneurysm rupture

Thirty-seven procedures (4.7%, CI: 3.3–6.2) were complicated by aneurysm rupture. Size and location of these aneurysms are presented in Table 5. The initial pre-operative WFNS grades were as follows: grade I: 24 patients; grade II: 6 patients; grade III: 2 patients; grade IV: 4 patients and grade V in 1 patient. When aneurysm rupture occurred, heparin was reversed immediately with protamine, coiling continued to limit the extent of the haemorrhage and measures were taken to reduce intracranial pressure by removing cerebrospinal fluid (CSF) via ventricular drainage. In this series, 8 patients with an external ventricular drain inserted prior to procedure and 6 patients in whom a ventricular drain was inserted immediately post-procedure had CSF removed via this route.

Twenty-seven ruptures remained clinically silent (Table 6). Six patients died (GOS 1), one became dependent (GOS 3), 3 patients eventually made good recovery (GOS 4 or 5). Among the poor-outcome patients, all but one, who was WFNS grade V at presentation, all were initially good-grade (WFNS I or II) patients. Overall permanent morbidity–mortality from aneurysm rupture was 1.3% (CI: 0.5–2.1) at 6 months, the rate of death or dependency rate being 0.9%. However, when rupture occurred, the rate of permanent morbidity–mortality was 27%.

During the first 5-year period (1996–2000) of the study, rupture rate was 5.9% per procedure, decreasing to 3.9% during the second 5-year period (2001–2005). This difference did not reach statistical significance ( $p = 0.27$ ).

3.2.2. Thromboembolic events

Thirty-five procedures (including 8 parent vessel occlusions caused by thrombus formation) were complicated by a throm-

boembolic event (4.5%, CI: 3.0–5.9) (Table 6). Remodelling technique was used in three of these. Eight events remained clinically silent, and 16 were transient, however 5 patients died and three became dependent, 3 patients eventually made a good recovery (GOS 4 or 5) having only a minor deficit. Overall permanent morbidity–mortality per procedure resulting from thromboembolic events was 1.4% (CI: 0.6–2.3), the rate of death or dependency being 1.0%.

During the first 5-year period (1996–2000) of the study, 3.7% of procedures were complicated by a thromboembolic event. This figure slightly increased during the second 5-year period (2001–2005) to 4.9%. This difference did not reach statistical significance ( $p = 0.47$ ).

3.2.3. Other procedural complications

A small number of other complications were also encountered (Table 6); there were 6 procedures (0.8%) complicated by internal carotid artery dissection (2 symptomatic, both making a recovery to GOS 4 or 5), 7 procedures (1.0%) complicated by groin haematomas (only 1 requiring surgery), and 1 procedure complicated by parent vessel rupture after balloon angioplasty (the patient died). Finally 18 procedures (2.4%) were complicated by coil protrusion into the parent vessel, but none produced clinical or thromboembolic sequelae.

3.2.4. Overall procedural morbidity and mortality (Table 6)

When assessed at 6 months post-procedure, patient morbidity (GOS 2–4) directly attributable to a procedure was 1.5% (CI: 0.6–2.5) and mortality (GOS 1) was 1.7% (CI: 0.7–2.6). Procedural complications were responsible for poor outcome (GOS 1–3) in 16 patients (2.3%, CI: 1.2–3.3); the other 7 patients (1.0%) are moderately disabled but independent (GOS 4).

3.2.5. Rebleeding after therapy

Further spontaneous SAH after endovascular therapy occurred in 16 patients (2.3%, CI: 1.2–3.3), 11 patients rebled within 1 month (classified as early) after therapy, 5 rebled more than 4 weeks (classified as late) after coiling. Only one patient is known to have rebled more than a year after therapy.

Among the patients who had rebleeds early (Table 7), 8 patients died, one has moderate disability and 2 recovered fully. Two patients suffered rebleed after unsuccessful coiling procedures, both died (cases number 4 and 11). In yet another patient, the source of bleeding was not identified due to clot formation and another aneurysm, which was thought to be responsible for the haemorrhage was successfully coiled (case number 5). The unidentified aneurysm rebled and was successfully treated and the patient made full recovery.

All but one of the patients who had rebleeds later than 1 month after initial therapy died within 30 days of the recurrent SAH (Table 8). One patient died due to rupture of an additional aneurysm

**Table 6**

Number of procedural complications by type (with percentage calculated from number of procedures) and outcome according to the Glasgow Outcome Scale (GOS) [6].

Complication	Aneurysm rupture	Thromboembolic	Other	Total
Total number	37 (4.7%)	35 (4.5%)	25 (3.2%)	97 (12.4%)
Clinically silent	27 (3.4%)	8 (1.0%)	21 (2.7%)	56 (7.1%)
GOS 5 (good recovery)	0	16 (2.0%)	2 (0.3%)	18 (2.3%)
GOS 4 (moderately disabled, independent)	3 (0.4%)	3 (0.4%)	1 (0.1%)	7 (0.9%)
GOS 3 (severely disabled, dependent)	1 (0.1%)	3 (0.4%)	0	4 (0.5%)
GOS 2 (persistent vegetative state)	0	0	0	0
GOS 1 (dead)	6 (0.8%)	5 (0.6%)	1 (0.1%) <sup>a</sup>	12 (1.5%)
GOS 1–3	7 (0.9%)	8 (1.0%)	1 (0.1%)	16 (2%)
GOS 1–4	10 (1.3%)	11 (1.4%)	2 (0.3%)	23 (2.9%)

<sup>a</sup> The "other" category encompasses parent vessel rupture, arterial dissection and coil loop protrusion, but does not include groin haematoma (7 procedures).

**Table 7**

Early (within 4 weeks) rebleeding after coiling or attempted coiling. Timing is time to rebleed in days from initial coiling. Word Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) grading is post-rebleed (BA: basilar artery, ACom: anterior communicating artery, MCA: middle cerebral artery, Perical: pericallosal artery, GOS: Glasgow Outcome Scale).

Case	Sex	Age	Timing	WFNS	Size	Location	Treatment result	Retreated	GOS	Comment
1	F	74	3	2	Small	BA tip	Complete occlusion	No	1	
2	M	58	0	5	Large	ACom	Residual aneurysm	No	1	
3	M	37	1	4	Large	BA tip	Residual neck	No	1	
4	M	59	3	1	Large	BA tip	Not treated	Yes	1	Technical failure, successful retreatment
5	M	56	2	1	Small	ACom	Not treated	Yes	5	Two aneurysms, wrong aneurysm treated
6	F	41	15	4	Small	BA trunk	Residual neck	No	1	Negative initial diagnostic angiogram
7	M	76	3	2	Small	ACom	Residual neck	No	1	
8	F	39	1	1	Small	MCA bif	Residual neck	Yes	4	Recanalized
9	F	59	7	4	Small	Perical	Residual neck	No	1	Severe vasospasm
10	M	59	0	3	Small	ACom	Complete occlusion	Yes	5	Partially thrombosed
11	F	63	4	4	Small	Perical	Not treated	No	1	Technical failure twice, poor grade patient

**Table 8**

Late (more than 4 weeks) rebleeding after coiling or attempted coiling (WFNS: World Federation of Neurosurgical Societies grade, Ophthal: ophthalmic artery, MCA: middle cerebral artery, BA: basilar artery, PCom: posterior communicating artery, N/A: not applicable).

Case	Sex	Age	WFNS	Timing	Size	Location	Treatment result	Retreated	GOS	Comment
12	M	30	1	2 months	Giant	Ophthal	Residual neck	No	1	Remodelling
13	F	34	1	6 weeks	Small	MCA bif	N/A	No	1	Untreated aneurysm
14	F	56	1	7 months	Small	BA tip	Complete occlusion	Yes	1	Recanalized, rebled after repeated treatment
15	F	69	4	11 months	Large	PCom	Residual aneurysm	No	1	Residual aneurysm on follow up
16	M	55	1	24 months	Small	PCom	Residual neck	Yes	5	Followed up and retreated elsewhere, stable neck remnant

(case number 13). Another patient with a small basilar bifurcation aneurysm rebled just prior to control angiogram, the aneurysm had recanalized and was successfully retreated, however it rebled again and the patient died (case number 14). Case number 15 was a patient whose control angiography showed residual aneurysm, however due to unfavourable local anatomy a repeated procedure was deemed too risky. The aneurysm re-ruptured 6 months later and the patient died. We know of only 1 patient (case 16) who has had a rebleed more than 1 year after treatment.

Overall recurrent SAH was responsible for 0.1% morbidity (GOS 2–4) and 1.8% mortality (GOS 1), or for poor outcome in 12 of our patients (1.8%, CI: 0.8–2.8). Once a recurrent SAH occurred, the mortality was 75%. The annual rebleed rate was 1.8%.

3.2.6. Overall clinical outcome

This patient cohort was followed up for a total of 10,637 patient months, mean follow up period was 17 months, median 9 months. The longest follow up was 101 months. Clinical outcome at 6 months was available on 710 patients (99.9%). The one remaining patient was WFNS grade II and was discharged home without having any neurological deficit (Table 9). Altogether, 523 patients (74%) made a good recovery (GOS 5), 57 patients (8%) made an indepen-

**Table 9**

Patient outcome according to Glasgow Outcome Scale (GOS) [6] in relation to World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) [5] grade at time of treatment. Number in parentheses indicates percentage of total.

	GOS 5	GOS 4	GOS 3	GOS 2	GOS 1	Total
WFNS I	385	19	6	1	27	438 (62)
WFNS II	77	15	6	0	18	116 (16)
WFNS III	20	9	4	0	4	37 (5)
WFNS IV	32	11	7	0	34	84 (12)
WFNS V	9	3	4	2	17	35 (5)
Total	523 (74)	57 (8)	27 (4)	3 (0.4)	100 (14)	710 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> One patient was lost to follow up review.

dent recovery (GOS 4), 27 patients (4%) were severely disabled and dependent (GOS 3), 3 patients (0.4%) were in a persistent vegetative state (GOS 2) and 100 patients (14%) were dead (GOS 1). Independent outcomes (GOS 4 or 5) were achieved by 580 patients (82%), while 130 patients (18%) were severely disabled or dead (GOS 1–3). Among patients presenting in a good grade (WFNS grades I and II) 58 patients (10%) were severely disabled or dead. The reason being vasospasm (30 patients), endovascular procedural complications (13 patients), rebleed (6 patients), respiratory or cardiac

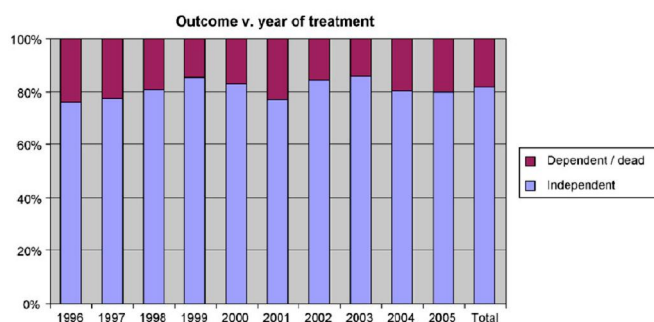


Fig. 2. Percentage of patients who achieved independent outcome during each year of the study.



**Table 10**

Size and location of stable and recurrent aneurysms. Giant aneurysms not shown because of small sample size ( $n = 3$ ) (ICA: internal carotid artery, Ophthal: ophthalmic artery, PCOM: posterior communicating artery, ACA: anterior cerebral artery, ACom: anterior communicating artery, MCA: middle cerebral artery, BA: basilar artery).

	Small ( $\leq 10$ mm)			Large ( $> 10$ mm)			Overall recurrence (%)
	Stable	Recurred	%	Stable	Recurred	%	
Anterior circulation	295	78	21	32	22	41	23
ICA total	94	29	24	15	9	38	26
Ophthal	10	1	9	1	2	67	21
PCOM	69	22	24	13	5	28	25
ICA bifurcation	12	4	25	1	2	67	32
Other ICA	3	2	40	0	0	–	40
ACA total	140	40	22	13	8	38	24
ACom	111	32	22	13	7	35	24
ACA other	29	8	22	1	1	100	24
MCA total	61	9	13	4	5	56	18
MCA bifurcation	53	9	15	4	4	50	19
MCA other	8	0	0	0	1	–	11
Posterior circulation	48	16	25	14	3	18	23
BA tip	23	8	26	8	3	27	26
Other	25	8	24	6	0	0	21
Total	343	94		46	25		508
%	78	22		65	35		23

problems (4 patients), surgical complications (3 patients) and cancer (2 patients). Among WFNS grade III patients, 8 patients (22%) were severely disabled or dead, vasospasm being the cause in 6 patients, endovascular procedural and surgical complications in one patient each. Among poor grade patients (WFNS grades IV and V) 64 patients (54%) were severely disabled or dead. Vasospasm was responsible for poor outcome in 36 patients, initial SAH severity in 10 patients, recurrent SAH in 7 patients, respiratory or cardiac problems in 5 patients, surgical complications in 4 patients and endovascular procedural complications in 2 patients. Altogether, vasospasm was responsible for poor outcome in 72 patients (10%).

Fig. 2 shows clinical outcome during each year of the study period. No trend toward improved outcomes during ensuing years was identified.

There were 100 patient deaths during the study period; 63 patients died of SAH complications, 6 deaths were related to a surgical procedure and 7 patients died of other causes. Procedural complications and recurrent SAH accounted for 12 deaths each.

### 3.2.7. Anatomical results

Using the Raymond classification [7], immediately after treatment 429 aneurysms (62%) showed complete occlusion (class I), 226 aneurysms (33%) had residual neck (class II) and 37 aneurysms (5%) showed residual filling of the aneurysm sac (class III). Thus 95% of all aneurysms showed complete or near-complete occlusion. Class I result was achieved in 67% of small aneurysms, 35% of large aneurysms and in 11% of giant aneurysms. Class II result was achieved in 29% of small aneurysms, 51% of large aneurysms and 56% of giant aneurysms. Class III result was found in 3% of small aneurysms, 14% of large aneurysms and 33% of giant aneurysms immediately after treatment.

Follow up angiography was performed in 509 patients with 511 aneurysms (71% of all aneurysms). The mean time to first follow up angiography was 7.6 months (range 1–63 months). Aneurysm recurrence according to size and location is shown in Table 10. A stable result was achieved in 78% of small aneurysms, in 65% of large aneurysms and in one of the three giant aneurysms (Table 11). Overall, follow up angiography showed stable occlusion in 390 aneurysms (76%) and recurrence in 121 aneurysms (24%). Thirty-six of these were recoiled (Fig. 3), including 2 that were coiled and then clipped, further 3 patients underwent direct microsurgical clipping. Of the 82 remaining recanalized aneurysms, 66 were class

II occlusions and are being observed. Of the class III occlusions (16 patients), 2 patients are managed elsewhere, 6 patients were too old or unwell to consider further treatment appropriate, and one patient refused additional treatment. Six patients who were also not considered for further treatment at the time of follow up proved to show unchanged appearances over a period of 14–76 months. The reasons for not retreating these patients were anticipated difficulties (3 patients) or unfavourable local anatomy with an arterial branch arising from neck (3 patients). The last patient, who was considered to be a high procedural risk, suffered recurrent SAH and died (Table 8, case 15).

A second follow up angiogram was performed in 206 patients with as many aneurysms. The mean time from initial treatment to second follow up angiogram was 27 months (range 10–70 months). Stable occlusion was documented in 183 aneurysms (89%) and 23 aneurysms recurred (11%). Further aneurysm coiling was performed in 6 patients, one aneurysm was successfully clipped and one giant aneurysm was treated by parent vessel coil occlusion. Nine aneurysms were class II result and were observed. A class III result was found in 6 aneurysms; 5 were unchanged when comparison was made with the previous angiogram, the last, which recurred, was not retreated because the procedural risks were deemed too high.

A third angiogram was performed in 42 patients with as many aneurysms. The mean time from initial treatment to third follow up angiogram was 47 months (range 20–102 months). Stable result was found in 37 aneurysms (88%), 5 aneurysms (12%) were classified as recurrent (all class III). Among these, four were unchanged when compared to the previous control; the last was recoiled.

**Table 11**

Size and initial post-embolisation occlusion grade of stable and recurrent aneurysms. Giant aneurysms not shown because of small sample size ( $n = 3$ ).

	Small			Large			Total recurrence
	Stable	Recurred	%	Stable	Recurred	%	
Class I	218	71	25	18	10	36	28%
Class II	118	19	14	26	10	28	17%
Class I + II	336	90	21	44	20	31	22%
Class III	7	4	36	2	5	71	50%
Total	343	94		46	25		119
	78%	22%		65%	35%		23%

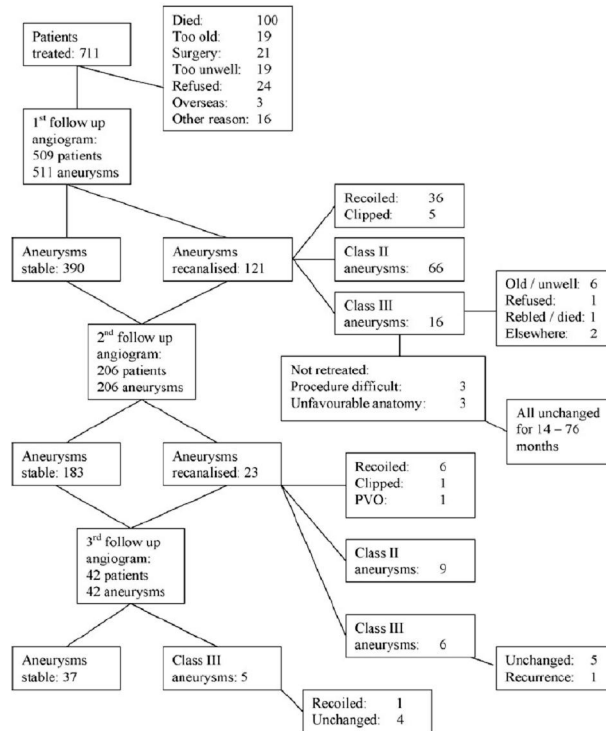


Fig. 3. Flowchart of aneurysm recanalization and retreatment (PVO: parent vessel occlusion).

To determine long-term anatomical results we identified a group of 49 patients with as many aneurysms who had an additional follow up angiography or magnetic resonance angiography after having previous follow up of more than 15 months. This subgroup of patients was followed up for additional mean 27 months (range 7.4–89 months). In comparison with the previous occlusion grade as documented by the last control angiogram (10 class I occlusions, 36 class II occlusion and 3 residual aneurysms), there was no recurrence observed. The 3 residual aneurysms (6%) showed stable and unchanged appearance.

### 3.3. Retreated aneurysms

During the study period 52 aneurysms were retreated because of recurrence (7.1% retreatment rate). Repeated coiling was performed in 43 aneurysms; 37 aneurysms were recoiled once, 4 aneurysms were recoiled twice and two aneurysms were recoiled three times. The mean time to retreatment was 14.2 months (range 0.5–55 months). 51 repeated coiling procedures were carried out. In addition, 6 aneurysms were clipped, one was treated by parent vessel occlusion and 2 patients were retreated in another institution (Fig. 4). Control angiography was available for all patients recoiled in our institution. This showed stable occlusion in 30 aneurysms (70%) and recanalization in 13 aneurysms (30%). Follow up after the second coiling procedure showed 15 complete occlusions, 24 residual necks and 4 residual aneurysms. One residual aneurysm was clipped as well as one aneurysm with residual neck. Further

coiling was performed in 6 aneurysms (3 class II and 3 class III results). Complete occlusion was achieved in 2 aneurysms and residual neck in the remaining 4 aneurysms. Repeated recurrence was observed in 2 aneurysms (a small wide-necked periphthalmic aneurysm and large wide-necked middle cerebral artery bifurcation aneurysm), both were retreated and afterwards classified as stable for more than 3 years. Additional follow up angiogram after the second coiling procedure was available on 19 aneurysms; only one aneurysm recanalized from class I to class II result, however remained stable on further follow up. Thus, after retreatment, on the last available follow up angiogram, 328 aneurysms (64%) were classified as class I occlusion, 168 aneurysms (33%) as class II occlusion and 15 aneurysms (3%) as class III occlusion.

### 4. Discussion

Over 10 years spanning the result of the ISAT trial [3,4], there has been a dramatic increase in the number of patients undergoing endovascular procedures as the first treatment for a ruptured intracranial aneurysm in our institute, increasing from 22 to 120 patients per annum. In our practice we consider all ruptured aneurysms for endovascular coil occlusion as a first-line treatment in preference to microsurgical clipping. Even middle cerebral artery aneurysms are treated endovascularly because following careful evaluation of the angiographic anatomy, most may be treated effectively with low morbidity and mortality [8–10]. This has resulted

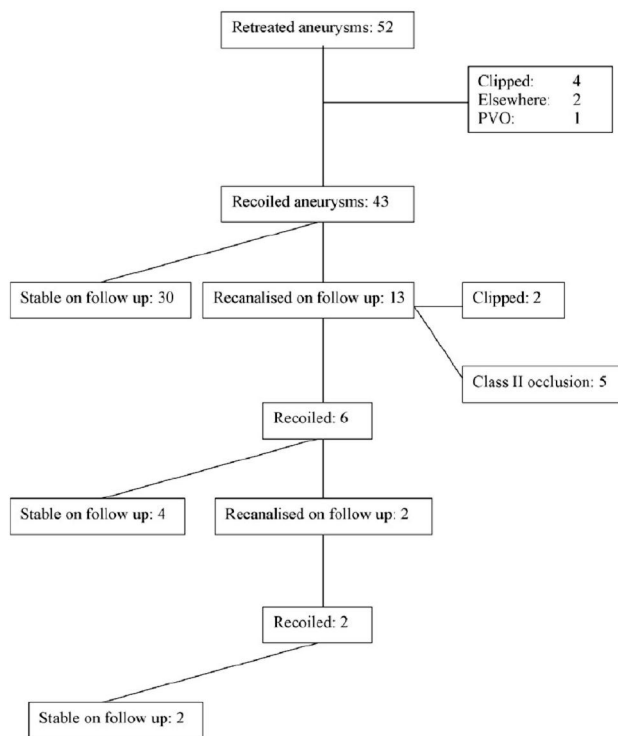


Fig. 4. Flowchart depicting aneurysms recanalization after retreatment (PVO: parent vessel occlusion).

in a very high endovascular treatment rate of 96%. Other authors report similar treatment strategies [11].

Surgery was performed when primary endovascular coiling failed, when no coiling service was available and surgery offered a more timely treatment and when a rebleed occurred. Altogether, only 32 unsuccessful coiling procedures were performed and subsequently 20 patients required neurosurgical clipping, the majority (28 procedures) occurred in the first 5-year period of this study. Endovascular procedures had a distinct advantage over a craniotomy in the treatment of the 62 patients with multiple aneurysms (approximately 9% of this cohort). Not infrequently it is unclear which aneurysm is the one that ruptured (6 patients in this series) and endovascular treatment of multiple aneurysms in a single session is a more appealing prospect than an additional craniotomy when multiple aneurysms cannot be treated through the same approach. On the other hand, microsurgical clipping was performed in 11 patients with aneurysm recanalization to prevent rebleeding from residual or regrown aneurysm. Other surgical indications include mass effect from an adjacent haematoma, vital neural structure compression from aneurysm, newly formed aneurysm with unfavourable anatomy at the site of previous coiling and the need for urgent revascularization after complicated endovascular procedure. The need for a specialized and highly experienced neurovascular team is evident [12].

The earlier that treatment can be instituted the lower the risk to the patient from rebleeding. Surgical treatment of ruptured aneurysm is usually recommended either within first 4 days fol-

lowing SAH, or in cases of late referral, patients undergo clipping after day 14 to avoid the time window of maximal vasospasm. Our data show that 55% of patients are treated between the day of the ictus and day 2, with a further 29% being treated by the end of the first week. A protection rate of 84% by the end of the first week is not an ideal situation, rather a reflection of referral and patient transfer practice. Further analysis of our results show that outcomes for patients treated in the period of maximal vasospasm do not differ from those treated before and after this period.

Aneurysm ruptures occurred in 4.7% of procedures. There is an overall patient morbidity–mortality rate of 1.3% with 0.9% being dead or dependent (GOS 1–3). In this series there is a tendency for the middle cerebral artery bifurcation aneurysms to be over-represented, accounting for approximately 24% (CI: 10.3–38.3) of aneurysms rupturing during a procedure, but only 13% (CI: 10.7–15.7) of all aneurysms. However, this relation is not statistically significant ( $p=0.14$ ). Our overall procedural rupture rate is very similar to Henkes et al. [13] who reports a perforation rate of 5.0% ( $n=1034$ ) and van Rooij et al. [11] reporting a 4.4% rupture rate ( $n=681$ ) with a combined morbidity–mortality rate of 1.1%. Park et al. [14] had a rupture rate of 7.6% with a mortality rate for procedural rupture of 2.5%. Rupture rate during treatment of ruptured aneurysm range in the literature from 1.4% to 16% [15,16].

Thromboembolic events complicated 4.4% of procedures. These are frequently symptomatic, albeit transiently in the majority of cases. The overall permanent morbidity–mortality rate is 1.4% with



1.0% being dead or dependent (GOS 1–3). These are again similar to Henkes et al. [13] who reports a thromboembolic event rate of 3.1% and van Rooij et al. [11] reporting a 4.7% rate. Park [14] had a higher thromboembolic complications rate of 11.0% with overall thromboembolic mortality being 3.4% and morbidity 5.9%. The range of thromboembolic events reported in the literature is between 2.5% and 28.0% [17,18]. However, many subclinical events are likely to occur and will only be detected by peri-procedural magnetic resonance imaging [17]. In practice these events are fortunately of no clinical consequence.

Combined with other procedural complications, overall patient morbidity is 1.5% and mortality 1.7%. These compare favourably with the van Rooij et al. series [11] with rates of 3.2% and 2.6%, respectively. Our rupture rate was similar with a comparable rate of poor outcome, however the thromboembolic events were much less likely to be associated with a bad outcome in our series. Henkes et al. [13] reports a procedure related death rate of 1.5% and morbidity of 5.0%. Park et al. [14] reports a mortality rate of 7.6% and procedural morbidity of 5.9% for ruptured aneurysms, but this is a smaller series of 118 patients. Practitioner experience and workload volume is likely to have an effect on complication rates with high-volume centres having a lower complication rates. This has been reported for unruptured aneurysm treatment [19]. When we tried to analyse complication rate and clinical outcome during the time span of the study, no statistically significant difference was identified. However, improvement was clearly seen in technical efficacy—only four technically unsuccessful procedures were performed during the latter half of the study, presumably representing increase in technical expertise and device efficacy.

This study followed up patients for a total of 10,637 months (mean 9 months). The final clinical outcome of patients reflects clinical grade at presentation. Patients presenting as WFNS grade I have an 88% chance of a GOS 5 outcome, whereas for grades II to V the percentages with a good recovery are 66%, 54%, 38% and 26%, respectively. Likewise the chance of death (GOS 1) for WFNS grades I to V are 6%, 16%, 11%, 40% and 49%. These figures only relate to those patients in whom treatment was instituted as patients deemed too ill for treatment have been excluded from this study and selection bias may thus have been introduced.

The angiographic results of coiling demonstrate that only 62% of aneurysms are completely occluded with a further 33% having small neck remnants. Neck remnants are a frequent finding at the end of a coiling procedure and are usually accepted because further coil placement is either not possible or there is a risk of prolapse of the coils into the parent vessel. Only 5% of aneurysms are left with residual aneurysm filling. These are usually the larger, difficult to treat aneurysms, however some of these will go on to thrombose once the procedural anticoagulation has been stopped. It is possible to successfully treat larger aneurysms [20], but larger aneurysms are difficult to treat whichever treatment modality is used [21]. Additional techniques such as balloon remodelling and stent-assisted coiling are used when absolutely necessary. This approach is in accordance with other authors who have found that more devices increase the complication rates [11,13,22]. This is counterbalanced by the fact that these rapidly evolving procedural adjuncts allow a greater range of aneurysm morphologies to be treated, including complex and wide neck aneurysms. This trend is certain to continue in the future.

The recurrence rate following coil occlusion is 24%, however rates of up to 33% have been reported in other studies [23,24]. This includes aneurysms in which the occlusion grade [24] either worsens and those which remains as a grade III occlusion. Grade II occlusions (neck remnants) that remain stable are not considered as a recurrence. The aneurysms most likely to recur are the large, but

there is no preponderance towards any particular aneurysm location. This is supported by Raymond et al. [24], who also reports that recurrence is associated with treatment in the acute phase, wide aneurysm neck and prolonged follow up. Despite a high recurrence rate between initial treatment and the 6 months check angiogram, nearly 90% of aneurysms remain stable after the 6 months check. Other reports suggest that short-term follow up is insufficient to detect recurrences. Our practice is to perform follow up until 2 years of stability have been demonstrated.

The retreatment rate is only 7.1%, and once retreatment has occurred 97% of aneurysms have a grade I or II occlusion grade. Only 3% demonstrate ongoing interstitial aneurysm filling. The retreatment rate compares favourably with that found in the follow up period of ISAT (9.2%) [3,4,23].

The ultimate aim of aneurysm treatment is to prevent rebleeding. In our cohort, 16 (2.3%) patients suffered a rebleed during the follow up period. Most occurred within the first month (11 patients), further 4 occurred before 12 months had passed and only one occurred after 1 year. Sluzewski reports an early rebleed rate of 1.4% (6 of 431 patients) [25] and a late rebleed rate of 1.3% (5 of 393) [26]. A systematic literature review found annual bleeding rates following endovascular therapy to be 0.9% (CI: 0.41–1.4) [27]. Our results may seem to be in the upper part of the reported results. However, as further analysis shows, only 11 of the 16 patients received endovascular treatment. Recurrent SAH in the remaining patients occurred after technical failures (2 patients), treatment of wrong aneurysm, negative diagnostic angiography and from an additional aneurysm (one patient each). Furthermore, five of the aneurysms that rebleed were located on the basilar artery, a location deemed very difficult for surgical clipping. For those 12 aneurysms that had been treated, after the initial treatment, 3 were complete occlusions (one with an intraluminal thrombus), 7 were neck remnants and 2 were residual aneurysms. It may be argued, that when complete occlusion has been achieved, rebleeding is very unlikely, and rebleeding rates are very low even when occlusion is incomplete at the time of initial coiling. This is similar to the experiences of other authors [4,15,23,28,29].

The purpose of our study was not to embrace endovascular coiling as the only method in the treatment of ruptured aneurysms, although it is considered the treatment of choice in our institution. Despite the ongoing debate regarding the results of the ISAT trial [3,4], the data from ISAT remain the best available evidence to date and until proven otherwise, endovascular coiling should be considered the superior of the two treatment methods leading to more favourable clinical outcome. Our study has no ambition to resolve the coil versus clip dilemma, rather to show that in experienced hands similar or better results can be achieved. Being a single center study, the presented results must inadvertently suffer from selection and referral bias. It is the policy of our department not to treat patients without a reasonable chance of survival. When referred from an outside institution, these patients are not admitted to our department. Should such a patient show signs of improvement, coiling is performed on semi-elective basis. However, data on these patients were not collected and the total number of them is unfortunately unavailable. The conclusions regarding clinical outcome are thus based on patients receiving endovascular treatment in our institution, consequently these results cannot be applied to the whole SAH population.

Another potential shortcoming of this study is the limited number of patients with long-term follow up, although no change in appearance was demonstrated in this highly selected subgroup. These findings cannot be generalized to all aneurysms treated. Long-term follow up, preferably with magnetic resonance angiography is mandatory until at least 2 years of stability have been demonstrated.

## 5. Conclusion

This is a detailed analysis of endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms in a single center over a ten-year period. This reflects the true workload in a busy regional neurosciences department and reports aneurysm anatomy, procedural complications, rebleeding rates, angiographic outcomes, and retreatment procedures. Importantly it also presents information about clinical outcomes in patients managed using endovascular techniques.

Detachable coil embolisation of intracranial aneurysms is a very feasible treatment method associated with a small risk of permanent morbidity–mortality. Risk of further bleeding is small, but related with devastating outcome. Approximately 25% of aneurysms will recanalize and 7% will require retreatment. Despite these shortcomings, vast majority of patients will achieve independent recovery.

## References

- [1] Guglielmi G, Vinuela F, Dion J, Duckwiler G. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 2. Preliminary clinical experience. *J Neurosurg* 1991;75:8–14.
- [2] Guglielmi G, Vinuela F, Sepetka I, Macellari V. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 1. Electrochemical basis, technique, and experimental results. *J Neurosurg* 1991;75:1–7.
- [3] Molyneux A, Kerr R, Stratton I, Sandercock P, Clarke M, Shrimpton J, 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;360:1267–74.
- [4] Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, 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;366:809–17.
- [5] Drake CG. Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a Universal Subarachnoid Hemorrhage Grading Scale. *J Neurosurg* 1988;68:985–6.
- [6] Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage: a practical scale. *Lancet* 1975;1:480–4.
- [7] Roy D, Milor G, Raymond J. Endovascular treatment of unruptured aneurysms. *Stroke* 2001;32:1998–2004.
- [8] Doerfler A, Wanke I, Goericke SL, Wiedemayer H, Engelhorn T, Gizewski ER, et al. Endovascular treatment of middle cerebral artery aneurysms with electrolytically detachable coils. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:513–20.
- [9] Iijima A, Protin M, Mounayer C, Spelle L, Weill A, Moret J. Endovascular treatment with coils of 149 middle cerebral artery berry aneurysms. *Radiology* 2005;237:611–9.
- [10] Quadros RS, Gallas S, Noudel R, Rousseaux P, Pierot L. Endovascular treatment of middle cerebral artery aneurysms as first option: a single center experience of 92 aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28:1567–72.
- [11] van Rooij WJ, Sluzewski M, Beute GN, Nijssen PC. Procedural complications of coiling of ruptured intracranial aneurysms: incidence and risk factors in a consecutive series of 681 patients. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:1498–501.
- [12] Tirakotai W, Sure U, Yin Y, Benes L, Schulte DM, Bien S, et al. Surgery of intracranial aneurysms previously treated endovascularly. *Clin Neurol Neurosurg* 2007;109:744–52.
- [13] Henkes H, Fischer S, Weber W, Miloslavski E, Felber S, Brew S, et al. Endovascular coil occlusion of 1811 intracranial aneurysms: early angiographic and clinical results. *Neurosurgery* 2004;54:268–80 [discussion 265–80].
- [14] Park HK, Horowitz M, Jungreis C, Genevro J, Koebbe C, Levy E, et al. Periprocedural morbidity and mortality associated with endovascular treatment of intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:506–14.
- [15] Ng P, Khangure MS, Phatouros CC, Bynevelt M, ApSimon H, McAuliffe W. Endovascular treatment of intracranial aneurysms with Guglielmi detachable coils: analysis of midterm angiographic and clinical outcomes. *Stroke* 2002;33:210–7.
- [16] Tummala RP, Chu RM, Madison MT, Myers M, Tubman D, Nussbaum ES. Outcomes after aneurysm rupture during endovascular coil embolization. *Neurosurgery* 2001;49:1059–66 [discussion 1057–66].
- [17] Pelz DM, Lownie SP, Fox AJ. Thromboembolic events associated with the treatment of cerebral aneurysms with Guglielmi detachable coils. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:1541–7.
- [18] Vinuela F, Duckwiler G, Mawad M. Guglielmi detachable coil embolization of acute intracranial aneurysms: perioperative anatomical and clinical outcome in 403 patients. *J Neurosurg* 1997;86:475–82.
- [19] Hoh BL, Rabinov JD, Pryor JC, Carter BS, Barker II FG. In-hospital morbidity and mortality after endovascular treatment of unruptured intracranial aneurysms in the United States, 1996–2000: effect of hospital and physician volume. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24:1409–20.
- [20] Sluzewski M, Menovsky T, van Rooij WJ, Wijnalda D. Coiling of very large or giant cerebral aneurysms: long-term clinical and serial angiographic results. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24:257–62.
- [21] Mawad ME, Cekirge S, Ciceri E, Saatci I. Endovascular treatment of giant and large intracranial aneurysms by using a combination of stent placement and liquid polymer injection. *J Neurosurg* 2002;96:474–82.
- [22] Sluzewski M, Bosch JA, van Rooij WJ, Nijssen PC, Wijnalda D. Rupture of intracranial aneurysms during treatment with Guglielmi detachable coils: incidence, outcome, and risk factors. *J Neurosurg* 2001;94:238–40.
- [23] Campi A, Ramzi N, Molyneux AJ, Summers PE, Kerr RS, Sneade M, et al. Retreatment of ruptured cerebral aneurysms in patients randomized by coiling or clipping in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *Stroke* 2007;38:1538–44.
- [24] Raymond J, Guilbert F, Weill A, Georganos SA, Juravsky L, Lambert A, et al. Long-term angiographic recurrences after selective endovascular treatment of aneurysms with detachable coils. *Stroke* 2003;34:1398–403.
- [25] Sluzewski M, van Rooij WJ. Early rebleeding after coiling of ruptured cerebral aneurysms: incidence, morbidity, and risk factors. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:1739–43.
- [26] Sluzewski M, van Rooij WJ, Beute GN, Nijssen PC. Late rebleeding of ruptured intracranial aneurysms treated with detachable coils. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:2542–9.
- [27] Lanterna LA, Tredici G, Dimitrov BD, Biroli F. 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;55:767–75 [discussion 775–68].
- [28] Byrne JV, Sohn MJ, Molyneux AJ, Chir B. Five-year experience in using coil embolization for ruptured intracranial aneurysms: outcomes and incidence of late rebleeding. *J Neurosurg* 1999;90:656–63.
- [29] Hayakawa M, Murayama Y, Duckwiler GR, Gobin YP, Guglielmi G, Vinuela F. Natural history of the neck remnant of a cerebral aneurysm treated with the Guglielmi detachable coil system. *J Neurosurg* 2000;93:561–8.



ORIGINAL  
RESEARCH

S.A. Renowden  
P. Koumellis  
V. Benes  
W. Mukonoweshuro  
A.J. Molyneux  
N.S. McConachie

## Retreatment of Previously Embolized Cerebral Aneurysms: The Risk of Further Coil Embolization Does Not Negate the Advantage of the Initial Embolization

**BACKGROUND AND PURPOSE:** A significant minority of aneurysms treated by endovascular means undergo additional subsequent therapy to treat aneurysm recurrence. Our study was undertaken to determine the risk of additional coil embolization of aneurysms recurring following endovascular therapy.

**MATERIALS AND METHODS:** Patients were identified during a 10-year period from prospectively collated data bases at 2 different neuroscience institutions. Patient outcome was obtained from the data bases or the patient's neurosurgical records. Occlusion grade was assessed at the time of treatment and at follow-up angiography as complete, near-complete, or incomplete.

**RESULTS:** Of a total of 1834 aneurysms in 1631 patients, 100 aneurysms in 99 patients treated between January 1996 and December 2005 required additional coiling because of an enlarging remnant and subtotal occlusion. This comprised 6% of the patients treated and 8% of the total followed. Thromboembolic events complicated 3 retreatment procedures, but all 3 patients remain independent. Ninety-five patients were followed for 8–103 months (mean, 42.3 months) by conventional or MR angiography.

**CONCLUSION:** Coil embolization of aneurysm recurrences has a low complication rate and leads to satisfactory occlusion in most cases. The risk from additional coil embolization does not negate the advantage of the initial embolization.

Coiling of ruptured intracranial aneurysms achieves an absolute reduction in death or dependence at 1 year of 7.4% and a relative risk reduction of 23.9% when compared with neurosurgical clipping.<sup>1</sup> The main concern is the durability of endovascular treatment. Aneurysm recurrence is potentially disadvantageous. Our knowledge of the long-term natural history of a coiled aneurysm remnant is incomplete. Rebleeding, though uncommon, is well recognized.<sup>2-5</sup> Our aim was to determine the complication rate of additional coil embolization in previously coiled aneurysms with unruptured remnants. Because the rupture risk from aneurysm recurrences is very low, it is essential that retreatment be effective and carry only a small additional burden of morbidity.

### Materials and Methods

Patients were identified from prospectively collated and on-going data bases on endovascular aneurysm treatment, commenced in January 1996 at 2 different neuroscience institutions. Patient outcome was obtained from the data bases or the patient's neurosurgical records.

During a 10-year period (January 1996 to December 2005), a total of 1834 aneurysms in 1631 patients was treated at these centers by coil embolization. Most of the coils used were bare platinum alone, with just >10% of the patients being treated with bioactive coils or a com-

bination of bioactive and bare platinum coils. Patients who were treated with Onyx (cv3, Irvine, Calif) were excluded from the study. One thousand five hundred seventeen aneurysms were ruptured and 317 were unruptured. Of those patients who presented with subarachnoid hemorrhage (SAH), 76% of aneurysms were World Federation of Neurologic Surgeons grades 1 and 2. At treatment, 56% of aneurysms were completely occluded, 37% had a neck remnant, and 7% were subtotally occluded.

Follow-up angiography was performed in 1233 patients (76%) with 1284 aneurysms (70%). Follow-up was performed by conventional angiography during the early years of the study, moving toward MR angiography in the later years. Of these, 141 aneurysms (11%) demonstrated subtotal occlusion. One hundred aneurysms in 99 patients have been recoiled. This study deals exclusively with the latter cohort of patients.

Of the 41 patients (with 41 aneurysms) who were not retreated with coils in the study period, 1 patient sustained a fatal rebleed after 11 months; 6 underwent surgical clipping without recoiling; and in the remaining 34 patients, retreatment has not been performed because of patient age, clinical status, or anticipated procedure-related difficulties based on vascular anatomy.

Three hundred ninety-eight patients (24%) did not have follow-up angiography. Of those, 161 patients died before interval angiography. After unsuccessful coiling, we clipped 38 aneurysms in the acute phase. The cause of death before follow-up was as follows: 94 patients because of SAH and complications, 10 as a result of surgical procedures, 21 from endovascular procedural complications, 12 from recurrent SAH, and 24 from unrelated causes.

In our original cohort of 1631 patients, rebleeding occurred in 18 patients (1%), 12 within 1 month and 6 later. Four of the latter rebled during the first year (6 weeks and 2, 7, and 11 months), 1 at 3 years, and 1 at 7 years.

Received December 17, 2007; accepted after revision February 25, 2008.

From the Department of Neuroradiology (S.A.R., A.J.M.), Frenchay Hospital North Bristol NHS Trust, Bristol, UK; Department of Neuroradiology (P.K., N.S.M.), Queens Medical Centre, Nottingham, UK; Department of Neurosurgery (M.B.), Regional Hospital, Liberec, Czech Republic; and Department of Neuroradiology (W.M.), Derriford Hospital, Plymouth, UK.

Please address correspondence to Panos Koumellis, MD, Department of Neuroradiology, B Floor, Queens Medical Centre, Nottingham, UK, NG7 2UH; e-mail: Panos.Koumellis@nuh.nhs.uk

DOI: 10.3174/ajnr.A1098

AJNR Am J Neuroradiol 29:1401–04 | Aug 2008 | www.ajnr.org 1401

## Results

Of the 1233 patients (76%) with follow-up angiography, 100 (8%) aneurysms in 99 patients (59 women, 40 men; 20–85 years of age) received further embolization because interval angiography demonstrated an enlarging remnant and subtotal sac obliteration. Ninety-three aneurysms had previously ruptured (6% of ruptured aneurysms), and 7 were unruptured (2% of unruptured aneurysms). The patients underwent further coil embolization 7–102 months after the initial treatment (mean, 19.9 months). Although 23 aneurysms (23%) were completely occluded at the initial treatment, 12 (12%) had subtotal occlusion, and the remaining 65 (65%) had a neck remnant. None were completely occluded at the time of the first follow-up angiogram. Fifteen were initially observed and treated as late as 102 months after initial coiling because subsequent follow-up showed an enlarging remnant. One retreatment of an anterior communicating aneurysm failed at 8 months, but retreatment became subsequently possible with the use of newer catheters (63 months after initial coiling). One wide-necked small basilar termination aneurysm was not retreated until 53 months because the patient did not attend follow-up.

The location of the recoiled aneurysms was anterior communicating ( $n = 27$ ), posterior communicating ( $n = 25$ ), basilar ( $n = 12$ , two associated with fenestrations), middle cerebral ( $n = 12$ ), terminal internal carotid ( $n = 9$ ), carotid paraophthalmic ( $n = 5$ ), posterior inferior cerebellar (PICA) ( $n = 4$ ), superior hypophyseal ( $n = 3$ ), anterior choroidal ( $n = 2$ ), and posterior cerebral ( $n = 1$ ) arteries.

Sixty-two aneurysms were small (<10 mm), 12 with wide necks; 36 aneurysms were large (>10 mm), 32 with wide necks (>4 mm); and 2 were giant aneurysms. The percentage of small aneurysms with small necks receiving further coiling was 3%; small wide-necked aneurysms, 3%; large small-necked aneurysms, 7%; and large wide-necked aneurysms, 21%.

Of the 99 patients who had further coil embolization, 7 had multiple procedures. The total number of procedures was 111. Four were stent-assisted.

Clinically significant complications (as defined by a complication resulting in permanent neurologic deficit or death) from thromboembolic events occurred in 3 patients (3%) (compare with 3% thromboembolic events at the time of primary treatment). Two patients with left middle cerebral artery aneurysms were dysphasic and had memory difficulties, and 1 patient with a right anterior choroidal aneurysm had poor concentration and mild-to-moderate cognitive deficits relating to memory difficulties. All remain independent. One patient developed a small asymptomatic anterior cerebral artery infarct after retreatment of a paraophthalmic aneurysm. There were no procedural ruptures (compare with 5% procedural ruptures at the time of primary treatment).

Four patients were not followed, either because further treatment was not thought to be an option ( $n = 2$ ) or because they did not attend follow-up ( $n = 2$ ). Follow-up for the remaining 95 patients (96 aneurysms) ranged from 8 to 103 months (mean, 42.3 months). It was by conventional angiography in the earlier years, moving toward MR angiography in the later years of the study.

Of the retreated aneurysms that were followed, 75 (78%) had stable satisfactory angiographic appearances (complete or

near-complete occlusion) and there has been no rebleeding (follow-up for 24–103 months; mean, 50.5 months; median, 44.5 months). Eleven (11%) who are still under surveillance (8–30 months; mean, 14 months; median, 10 months) show no significant recurrence so far, but longer follow-up is required to assess stability.

Ten of the 95 retreated patients (11%) had a second recurrence. Four had further endovascular treatment. Two patients with re-recurrent giant posterior communicating artery aneurysms and 1 with a re-recurrent carotid paraophthalmic aneurysm were subsequently treated with stents and high-attenuation Onyx (one had a good outcome and stable complete occlusion and the other was dysphasic due to a guidewire perforation of an M3 artery and hematoma formation). Another with a PICA recurrence was treated with balloon occlusion of the ipsilateral vertebral artery. One patient required further treatment. In 5 other patients, the recoiled remnant was not stable and the patients opted for neurosurgery with good outcome.

## Discussion

The complication rate following recoiling of aneurysms ranged from 0% to 11% in previous series.<sup>6–11</sup> Some of these series included patients who had undergone repeated coiling following aneurysm rerupture or as part of a multistage treatment. Our series excluded these patients to determine the risk associated with elective treatment of unruptured aneurysm recurrences.

Of 20 aneurysm recoiling procedures in the series of Park et al,<sup>8</sup> 4 had thromboembolic complications, 2 (10%) resulting in neurologic deficit. This contrasts starkly with our experience and that of other published series, which have reported low rates of complication associated with additional coiling.<sup>6,7</sup> Despite the fact that the series of Henkes et al<sup>9</sup> included a great proportion of large and giant aneurysms in 495 retreatments, only 3.2% of patients had a permanent neurologic deficit and there was 1 death. The series of van Rooij and Sluzewski<sup>7</sup> also included a large proportion of reopened large or giant aneurysms, but they had no complications in 23 retreatments. In the series of Kang et al,<sup>10</sup> there were no complications in 32 recoiled aneurysms.

Our study demonstrates that this additional treatment is associated with a low complication risk and results in satisfactory stable occlusion in most patients. This is a selected group in whom safe retreatment should be predictable. We did not encounter aneurysmal rupture, probably because much of the dome was already well protected by coils. The thromboembolic risk was the same as that for the initial treatment.

Our retreatment rate of 8% is similar to that of 4.7%–10% quoted currently in the literature.<sup>4–6,12,13</sup> The International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT)<sup>1</sup> reports that 66% of aneurysms were completely occluded, 26% had a neck remnant, and 8% showed incomplete occlusion at the first follow-up. Our cohort of patients differed from that in the ISAT trial in that it included both ruptured and unruptured aneurysms.

Neurosurgery does not always result in complete obliteration. In ISAT, 42% of clipped aneurysms underwent postclip angiography, and in this selected population, 12% had a neck remnant and 6% of aneurysms were incompletely occluded. Other surgical series report 4% completely unclipped and 4%

incompletely clipped aneurysms,<sup>14</sup> and Feuerberg et al<sup>15</sup> found 3.8% incidence of aneurysm rests after clipping and reported a 3.7% incidence of rebleeding in these patients. Successful coil embolization of surgical remnants is, of course, also described<sup>16,17</sup> and was also our experience (unpublished observations by Renowden and McConachie; 2007).

Our decision to retreat those aneurysms with an enlarging remnant and/or incomplete occlusion was made because of the reported increased risk of further hemorrhage associated with unstable remnants and incompletely occluded aneurysms.<sup>2,3</sup> The incidence of rebleeding in recurrent aneurysms is 7.9% in comparison with 0.4% in stable occlusions.<sup>3</sup> In a large meta-analysis, 12 of 90 aneurysms that were subtotally occluded rebled, compared with 2 of 254 aneurysms with complete or near-complete occlusion.<sup>2</sup> Additionally, in 1 series of 105 aneurysms with complete or near-complete occlusion, no further rebleeding occurred during a mean follow-up period of 41.2 months.<sup>12</sup>

The rebleed rate after endovascular therapy quoted in ISAT<sup>1</sup> was 0.2% per patient year with a follow-up from 1 to 8 years (mean, 4 years). In the Cerebral Aneurysm Rupture After Treatment (CARAT) study, the rehemorrhage rate in the coiled group was 1.3/100 patient years, and no rehemorrhage occurred after 2 years.<sup>18</sup> In the series of Sluzewski et al,<sup>5</sup> the incidence of late rebleeding was 1.27%, with a mortality rate of 0.76%. They recorded an annual risk of late rebleeding of 0.32%, with risk factors including large aneurysm size, initial incomplete aneurysm occlusion, and incomplete occlusion at 6-month follow-up. Their median period of follow-up was 51.5 months. The incidence of late rebleeding reported elsewhere of 1.1–1.3%<sup>3,4</sup> is similar to our own (0.5%).

Aneurysm retreatment inevitably incurs some risk. Given what is known concerning the rerupture rate of aneurysm recurrences, the risk of retreatment must be very low to improve patient outcomes. Our study shows that recoiling carries a 3% risk of minor permanent neurologic deficit, which does not offset the benefit of coiling versus clipping demonstrated in the ISAT trial. However, further investigation is required, preferably by means of a randomized controlled trial, to evaluate whether there is a benefit from treatment of aneurysm recurrences.

Recanalization occurs more frequently in large aneurysms (>10 mm), with large necks (>4 mm) and incomplete occlusion at initial treatment.<sup>3</sup> Small aneurysms with small necks are, however, by no means exempt from recanalization. Dense aneurysm packing is an important factor in reducing recanalization, and coils should occupy at least 25% of the aneurysm volume to reduce the risk.<sup>6,19</sup> We pack densely until no more coils can be safely introduced into the aneurysm.

Raymond et al<sup>4</sup> noted that recurrence occurs more frequently in previously ruptured aneurysms, perhaps reflecting a biologic difference between the 2 groups. Six percent of ruptured aneurysms were recoiled in this series in comparison with 2% of unruptured aneurysms.

Most important, the first follow-up angiogram often performed at approximately 6 months is not sufficient to detect all aneurysms that may require additional coiling. Although most were detected and retreated after the initial angiogram, 15 were retreated following later angiograms because the neck remnant progressively enlarged. Nine of the 15 were treated

after their second follow-up at approximately 2 years, but the remaining 6 required later treatment, 1 as late as 102 months after initial coiling. Progressive neck remnant enlargement has been demonstrated in 14.8% of aneurysms in the first year after treatment.<sup>13</sup>

Raymond et al<sup>4</sup> have also reported progressive deterioration with reopening of aneurysms that were angiographically occluded at 6 months. None of the aneurysms in our series of patients who went on to receive additional coiling were completely occluded at 6 months, but 1 patient who presented with a rebleed from the same aneurysm at 7 years had complete angiographic occlusion at 2 years. Raymond et al found major recurrences in 20.7% at a mean of 16.48 ± 15.93 months. Nearly half were retreated with coils and half of these showed a second recurrence after a mean follow-up of 15.56 ± 18.43 months. The authors detected 46.9% of all recurrences by 6 months and 96.9% by 36 months.

In ISAT,<sup>1</sup> 2 aneurysms that were completely occluded at 6 months reruptured.

We routinely perform follow-up angiography at 3–6 months. Intra-arterial angiography was used until 2004, but we now follow patients by using MR angiography source data, multiplanar reconstructions, and maximum intensity projections or surface-rendered images. When the aneurysm is completely occluded, we perform an additional follow-up study after a further 18–24 months. If a small remnant is seen at 3–6 months, MR angiography is arranged at 12 months. If the aneurysm is then stable, a further study is arranged 2 years after that. If an enlarging remnant is demonstrated, retreatment is considered. The patients are followed to ensure 2 consecutive years of angiographic stability. Most significant recurrences should therefore be detected by using this protocol. Gallas et al<sup>13</sup> reported that 96% of aneurysms completely occluded at 1 year remained stable, with a mean follow-up period of 36 months. They also reported that no patient with a completely occluded aneurysm at 2 years demonstrated recanalization at 3 years. It is currently debatable for how long these patients should be followed. A case could be made for delayed imaging at 10 years, but the numbers of investigations would be prohibitively large and the yield of significant recurrences very small after stability had been demonstrated for 2 years.

## Conclusion

In conclusion, the rupture risk from aneurysm recurrences is very low; therefore, it is essential that retreatment be effective and carry a small additional burden of morbidity. In our series, most retreated patients had stable satisfactory angiographic appearances and there was no case of rebleeding. The risk of additional treatment in this small subgroup of patients with previously coiled aneurysms was 3%. Although this does not offset the benefit of coiling versus clipping, further investigation is required to assess whether patient outcomes benefit from treating aneurysm recurrences.

## References

1. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu L-M, 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;366:809–17

2. Brilstra EH, Rinkel GJE, van der Graaf Y, et al. Treatment of intracranial aneurysms by embolization with coils: a systematic review. *Stroke* 1999;30:470-76
3. Byrne JV, Sohn M-J, Molyneux AJ. Five-year experience in using coil embolization for ruptured intracranial aneurysms: outcomes and incidence of late rebleeding. *J Neurosurg* 1999;90:656-64
4. Raymond J, Guilbert F, Weill A, et al. Long-term angiographic recurrences after selective endovascular treatment of aneurysms with detachable coils. *Stroke* 2003;34:1398-403
5. Sluzewski M, van Rooij J, Beute GN, et al. Rebleeding of ruptured intracranial aneurysms treated with detachable coils. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:2542-49
6. Slob MJ, Sluzewski M, van Rooij, et al. Additional coiling of previously coiled cerebral aneurysms: clinical and angiographic results. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25:1373-76
7. van Rooij WJ, Sluzewski M. Procedural morbidity and mortality of elective coil treatment of unruptured intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:1678-80
8. Park H-K, Horowitz M, Jungreis C, et al. Periprocedural morbidity and mortality associated with endovascular treatment of intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:506-14
9. Henkes H, Fisher S, Liebig T, et al. Repeated endovascular coil occlusion in 350 of 2759 intracranial aneurysms: safety and effectiveness aspects. *Neurosurgery* 2006;58:224-32
10. Kang HS, Han MH, Kwon BJ, et al. Repeat endovascular treatment in post-embolization recurrent intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 2006;58:60-70
11. CARAT investigators. Rates of delayed rebleeding from intracranial aneurysms are low after surgical and endovascular treatment. *Stroke* 2006;37:1437-42. Epub 2006 Apr 20
12. Sluzewski M, van Rooij WJ, Rinkel GJE, et al. Endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms with detachable coils: long-term clinical and serial angiographic results. *Radiology* 2003;227:720-24
13. Gallas S, Pasco A, Cottier J-P, et al. A multicenter study of 705 ruptured intracranial aneurysms treated with Guglielmi detachable coils. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:1723-31
14. Macdonald RL, Wallace MC, Kestle JRW. Role of angiography following aneurysm surgery. *J Neurosurg* 1993;79:826-32
15. Feuerberg I, Lindquist C, Linsquist M, et al. Natural history of postoperative aneurysm rests. *J Neurosurg* 1987;66:30-34
16. Boet R, Poon WS, Yu SC. The management of residual and recurrent intracranial aneurysms after previous endovascular and surgical treatment: a report of eighteen cases. *Acta Neurochir (Wien)* 2001;143:1093-101
17. Lubicz B, Leclerc X, Gauvrit JY, et al. Endovascular treatment of remnants of intracranial aneurysms following incomplete clipping. *Neuroradiology* 2004;46:318-22
18. Johnston SC, Dowd CF, Higashida RT, et al. Predictors of rehemorrhage after treatment of ruptured intracranial aneurysms: the Cerebral Aneurysm Re-rupture After Treatment (CARAT) study. *Stroke* 2008;39:120-25. Epub 2007 Nov 29
19. Tamatani S, Ito Y, Abe H, et al. Evaluation of the stability of aneurysms after embolization using detachable coils: correlation between stability of aneurysms and embolized volume of aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:762-67

## 11. Příklady

### 11.1. Matematická metoda

Roční riziko  $r$ , které s sebou nese přítomnost neprasklého aneurysmatu bylo stanoveno jako roční pravděpodobnost krvácení násobená pravděpodobností nepříznivého výsledku krvácení. Mortalita v závislosti na věku v obecné populaci  $m$  byla aproximována exponenciální funkcí polynomu čtvrtého stupně proloženou metodou nejmenších čtverců hodnotami mortality v pletých intervalech udanými v Britské statistické ročníce z roku 2001. Proložení bylo testováno s polynomy prvního až čtvrtého stupně a exponenciálními funkcemi polynomu prvního až čtvrtého stupně s požadavkem na pozitivitu první derivace v celém definičním oboru. Exponenciální funkce polynomu čtvrtého stupně byla vybrána, neboť nejlépe aproximovala prokládaná data, tzn. minimalizovala reziduální rozptyl. Celková roční věkově specifická pravděpodobnost úmrtí, včetně trvalých následků pacienta s neprasklým aneurysmatem  $M$  je potom dána součtem  $m + r$ . Pravděpodobnost přežití do věku  $x$  (kterou budeme nazývat  $S(x)$ ) po diagnóze ve věku  $a$ , je poté dána rekurentní formulí  $S(x) = (1 - M(x)) * S(x - 1)$ , kde klademe  $S(a) = 1$ . Celkové předpokládané dožití ve věku  $a$  je potom dáno vztahem

$$\int_a^{\infty} S(x) dx$$

Předpokládané dožití pacienta s úspěšně ošetřeným aneurysmatem ve věku  $a$  bylo vypočteno užitím analogických vztahů s tím rozdílem, že iniciální pravděpodobnost přežití  $S(a) = 1 - r_0$ , kde  $r_0$  je procedurální morbidita a mortalita. Pravděpodobnost trvalého vyléčení aneurysmatu byla stanovena jako 90%. Tedy 10% pacientů bylo považováno i po ošetření aneurysmatu za ohrožené jeho rupturou se všemi následky, zbylých 90% procent pacientů má mortalitu shodnou s normální populací. V rekurentní formulí tedy byl pro  $M$  užit vztah  $M = m + 0.1 * r$ . Výpočty byly provedeny v prostředí Matlab.



## 11.2. Výsledky matematického modelu pro incidentální aneuryzmata

V k	Velikost AN				Dolní 95% CI				Horní 95% CI			
	Ömm	8-12mm	13-24mm	>24mm	Ömm	8-12mm	13-24mm	>24mm	Ömm	8-12mm	13-24mm	>24mm
20	1,1947	18,4311	27,1185	37,4429	0,32623	17,2106	24,8886	34,016	1,4822	18,8351	27,8566	38,5773
21	1,1389	17,8801	26,3656	36,5281	0,26518	16,6522	24,1223	33,0806	1,4281	18,2865	27,1081	37,6693
22	1,0866	17,3387	25,6249	35,6263	0,21304	16,1109	23,3819	32,1792	1,3758	17,7451	26,3674	36,7674
23	1,0376	16,8065	24,8958	34,7363	0,16871	15,5854	22,6648	31,3076	1,3253	17,2108	25,6343	35,8713
24	0,99153	16,2834	24,1777	33,8572	0,13115	15,0742	21,9686	30,4622	1,2763	16,6836	24,909	34,981
25	0,94799	15,7689	23,47	32,9879	0,099385	14,5762	21,2911	29,6393	1,2289	16,1636	24,1912	34,0963
26	0,90672	15,2627	22,7721	32,1274	0,072525	14,0904	20,6302	28,8357	1,1829	15,6508	23,4811	33,2171
27	0,86743	14,7648	22,0836	31,2751	0,049728	13,6156	19,9841	28,0485	1,1381	15,1452	22,7786	32,3432
28	0,82986	14,2747	21,404	30,4302	0,030216	13,1509	19,3509	27,2748	1,0946	14,6467	22,0837	31,4746
29	0,79377	13,7924	20,733	29,5919	0,013276	12,6955	18,7291	26,5122	1,0521	14,1555	21,3964	30,6114
30	0,75893	13,3176	20,0703	28,7599	-0,00175	12,2486	18,1172	25,7583	1,0107	13,6715	20,7168	29,7535
31	0,72514	12,8503	19,4156	27,9335	-0,01545	11,8094	17,514	25,0112	0,97029	13,1948	20,045	28,9009
32	0,69223	12,3902	18,7686	27,1124	-0,02837	11,3775	16,9184	24,269	0,93076	12,7254	19,381	28,0537
33	0,66002	11,9373	18,1291	26,2964	-0,04099	10,9521	16,3292	23,5302	0,89208	12,2634	18,725	27,212
34	0,62838	11,4915	17,4972	25,485	-0,05375	10,5328	15,7458	22,7934	0,85418	11,8089	18,077	26,376
35	0,59718	11,0528	16,8726	24,6783	-0,06702	10,1193	15,1673	22,0575	0,81704	11,3618	17,4371	25,5459
36	0,5663	10,6211	16,2554	23,8762	-0,08112	9,7112	14,5931	21,3215	0,78061	10,9223	16,8056	24,7218
37	0,53565	10,1965	15,6455	23,0785	-0,09634	9,3083	14,0228	20,5847	0,74485	10,4905	16,1827	23,904
38	0,50515	9,7789	15,043	22,2855	-0,11292	8,9102	13,4561	19,8466	0,70975	10,0664	15,5684	23,0928
39	0,47475	9,3684	14,4481	21,4973	-0,13103	8,517	12,8927	19,1069	0,67527	9,6502	14,9629	22,2885
40	0,44438	8,965	13,8608	20,714	-0,15081	8,1285	12,3325	18,3654	0,6414	9,2419	14,3666	21,4914
41	0,41402	8,5688	13,2812	19,936	-0,17238	7,7447	11,7756	17,6221	0,60814	8,8417	13,7796	20,702
42	0,38365	8,18	12,7097	19,1637	-0,1958	7,3656	11,2219	16,8772	0,57547	8,4496	13,2022	19,9206
43	0,35326	7,7986	12,1465	18,3974	-0,22108	6,9914	10,6718	16,1311	0,54338	8,0658	12,6346	19,1476
44	0,32285	7,4246	11,5917	17,6377	-0,24822	6,6221	10,1255	15,3842	0,51189	7,6903	12,0771	18,3836
45	0,29244	7,0584	11,0458	16,885	-0,27717	6,2579	9,5833	14,6373	0,48099	7,3234	11,5299	17,629
46	0,26204	6,7	10,509	16,1399	-0,30786	5,899	9,0457	13,8911	0,4507	6,9651	10,9934	16,8843
47	0,23171	6,3495	9,9817	15,4031	-0,34019	5,5457	8,5133	13,1464	0,42102	6,6155	10,4678	16,1501
48	0,20147	6,0071	9,4643	14,6752	-0,37402	5,1983	7,9867	12,4044	0,39198	6,2749	9,9534	15,4269

V k	Velikost AN				Dolní 95% CI				Horní 95% CI			
	Ö/mm	8-12mm	13-24mm	>24mm	Ö/mm	8-12mm	13-24mm	>24mm	Ö/mm	8-12mm	13-24mm	>24mm
49	0,17139	5,6731	8,9571	13,957	-0,40919	4,8571	7,4664	11,666	0,36358	5,9432	9,4505	14,7153
50	0,14152	5,3475	8,4605	13,2491	-0,44553	4,5224	6,9532	10,9327	0,33585	5,6206	8,9595	14,0159
51	0,11193	5,0305	7,975	12,5524	-0,48285	4,1946	6,4478	10,2055	0,30881	5,3072	8,4805	13,3293
52	0,08268	4,7224	7,5008	11,8677	-0,52092	3,8741	5,9511	9,4859	0,28249	5,0032	8,0139	12,6561
53	0,053855	4,4233	7,0386	11,1957	-0,55952	3,5612	5,4637	8,7754	0,2569	4,7086	7,5599	11,9969
54	0,025531	4,1333	6,5886	10,5373	-0,59841	3,2564	4,9866	8,0752	0,23207	4,4235	7,1189	11,3522
55	-0,00221	3,8526	6,1513	9,8932	-0,63734	2,96	4,5205	7,387	0,20803	4,1481	6,6911	10,7228
56	-0,02929	3,5814	5,727	9,2644	-0,67605	2,6725	4,0664	6,7123	0,1848	3,8823	6,2767	10,1091
57	-0,05562	3,3199	5,3161	8,6515	-0,71428	2,3942	3,625	6,0525	0,16242	3,6263	5,8759	9,5119
58	-0,08112	3,0681	4,9191	8,0555	-0,75178	2,1256	3,1971	5,409	0,14089	3,3801	5,4891	8,9315
59	-0,1057	2,8262	4,5362	7,4769	-0,78829	1,8669	2,7836	4,7835	0,12025	3,1438	5,1163	8,3685
60	-0,1293	2,5943	4,1677	6,9167	-0,82355	1,6186	2,3851	4,1772	0,10052	2,9173	4,7577	7,8235
61	-0,15182	2,3724	3,8139	6,3754	-0,85732	1,3809	2,0025	3,5916	0,08171	2,7006	4,4135	7,2969
62	-0,17321	2,1607	3,4751	5,8538	-0,88935	1,1542	1,6363	3,0279	0,063849	2,4938	4,0837	6,7892
63	-0,19339	1,9591	3,1514	5,3522	-0,91944	0,93867	1,2872	2,4873	0,046947	2,2968	3,7685	6,3006
64	-0,2123	1,7676	2,843	4,8714	-0,94737	0,73457	0,95573	1,9709	0,031018	2,1096	3,4678	5,8316
65	-0,22989	1,5863	2,5501	4,4118	-0,97294	0,54206	0,64231	1,4798	0,01607	1,932	3,1817	5,3823
66	-0,24612	1,4152	2,2727	3,9736	-0,99598	0,36129	0,34734	1,0147	0,002108	1,764	2,91	4,9531
67	-0,26093	1,254	2,0108	3,5573	-1,0164	0,19234	0,071148	0,57644	-0,01087	1,6055	2,6528	4,544
68	-0,2743	1,1028	1,7643	3,163	-1,0339	0,035245	-0,18607	0,16561	-0,02285	1,4562	2,4099	4,1552
69	-0,28621	0,96141	1,5332	2,7909	-1,0486	-0,11	-0,42418	-0,21733	-0,03385	1,3161	2,1811	3,7866
70	-0,29664	0,82965	1,3173	2,4409	-1,0602	-0,24346	-0,64316	-0,57209	-0,04389	1,1849	1,9663	3,4382
71	-0,30559	0,70735	1,1165	2,113	-1,0688	-0,36526	-0,84307	-0,89852	-0,05296	1,0624	1,7652	3,1099
72	-0,31307	0,59429	0,93043	1,8071	-1,0743	-0,47554	-1,0241	-1,1966	-0,06109	0,94843	1,5774	2,8015
73	-0,31909	0,49023	0,75883	1,523	-1,0767	-0,57454	-1,1864	-1,4666	-0,0683	0,8427	1,4028	2,5126
74	-0,32367	0,3949	0,60134	1,2602	-1,0761	-0,66251	-1,3305	-1,7087	-0,07461	0,74493	1,2408	2,243
75	-0,32684	0,308	0,45755	1,0184	-1,0724	-0,73976	-1,4566	-1,9234	-0,08006	0,65483	1,0912	1,9922
76	-0,32865	0,22922	0,32701	0,797	-1,0657	-0,80665	-1,5654	-2,1114	-0,08467	0,57211	0,95345	1,7597
77	-0,32914	0,15821	0,20923	0,59549	-1,0562	-0,86357	-1,6575	-2,2734	-0,08848	0,49644	0,82716	1,5451
78	-0,32837	0,094632	0,1037	0,41318	-1,0439	-0,91095	-1,7334	-2,4102	-0,09152	0,4275	0,71182	1,3478
79	-0,3264	0,03811	0,009836	0,24934	-1,0289	-0,94925	-1,794	-2,5229	-0,09384	0,36495	0,60695	1,167
80	-0,32329	-0,01174	-0,07293	0,10319	-1,0115	-0,97897	-1,84	-2,6125	-0,09547	0,30844	0,51201	1,0022
81	-0,31913	-0,05529	-0,14521	-0,02611	-0,99176	-1,0006	-1,8722	-2,6803	-0,09647	0,25763	0,42647	0,85248

V k	Velikost AN				Dolní 95% CI				Horní 95% CI			
	Ö7mm	8-12mm	13-24mm	>24mm	Ö7mm	8-12mm	13-24mm	>24mm	Ö7mm	8-12mm	13-24mm	>24mm
82	-0,31398	-0,09296	-0,20763	-0,13944	-0,96984	-1,0147	-1,8916	-2,7274	-0,09687	0,21217	0,3498	0,71725
83	-0,30792	-0,12512	-0,26082	-0,23771	-0,94594	-1,0218	-1,899	-2,7553	-0,09672	0,1717	0,28145	0,59567
84	-0,30104	-0,15219	-0,30542	-0,32186	-0,92026	-1,0224	-1,8953	-2,7653	-0,09607	0,13588	0,22087	0,48696
85	-0,29342	-0,17455	-0,34207	-0,39285	-0,89299	-1,0172	-1,8815	-2,7587	-0,09495	0,10438	0,16752	0,39031
86	-0,28515	-0,19259	-0,3714	-0,45163	-0,86433	-1,0066	-1,8585	-2,7371	-0,09343	0,076856	0,12086	0,3049
87	-0,2763	-0,2067	-0,39405	-0,49916	-0,83448	-0,99117	-1,8272	-2,7017	-0,09153	0,052983	0,08036	0,22994
88	-0,26696	-0,21723	-0,41063	-0,53638	-0,80365	-0,97149	-1,7886	-2,6541	-0,08931	0,032449	0,045515	0,16463
89	-0,25722	-0,22454	-0,42172	-0,56424	-0,77202	-0,94805	-1,7435	-2,5956	-0,0868	0,014952	0,015824	0,10819
90	-0,24714	-0,22899	-0,4279	-0,58363	-0,73979	-0,92136	-1,6928	-2,5276	-0,08406	0,000203	-0,00919	0,059866
91	-0,2368	-0,23088	-0,42973	-0,59543	-0,70714	-0,8919	-1,6373	-2,4514	-0,08111	-0,01207	-0,02998	0,018917
92	-0,22628	-0,23054	-0,42772	-0,6005	-0,67425	-0,86012	-1,5779	-2,3682	-0,07799	-0,02213	-0,04698	-0,01536
93	-0,21565	-0,22825	-0,42237	-0,59962	-0,6413	-0,82646	-1,5153	-2,2792	-0,07475	-0,03023	-0,0606	-0,04363
94	-0,20496	-0,22428	-0,41415	-0,59356	-0,60844	-0,79132	-1,4501	-2,1856	-0,0714	-0,03657	-0,07123	-0,06655
95	-0,19428	-0,21888	-0,40349	-0,58305	-0,57581	-0,75508	-1,3831	-2,0885	-0,06799	-0,04139	-0,07922	-0,0847
96	-0,18367	-0,2123	-0,39079	-0,56874	-0,54356	-0,71809	-1,3148	-1,9889	-0,06454	-0,04487	-0,08491	-0,09865
97	-0,17317	-0,20474	-0,37642	-0,55126	-0,51182	-0,68067	-1,2459	-1,8875	-0,06107	-0,04719	-0,0886	-0,10892
98	-0,16283	-0,1964	-0,36073	-0,53119	-0,48069	-0,64312	-1,1769	-1,7854	-0,05761	-0,04852	-0,09057	-0,11601
99	-0,15269	-0,18746	-0,34402	-0,50905	-0,45028	-0,60569	-1,1081	-1,6833	-0,05419	-0,04901	-0,09109	-0,12034
100	-0,1428	-0,17808	-0,32658	-0,48532	-0,42069	-0,56863	-1,0401	-1,5819	-0,05081	-0,0488	-0,09039	-0,12234



### 11.3. Výsledky matematického modelu pro aneuryzmata u pacient s anamézou předchozího SAK

V k	Velikost AN			Dolní 95% CI			Horní 95% CI		
	Ömm	8-12mm	13-24mm	Ömm	8-12mm	13-24mm	Ömm	8-12mm	13-24mm
20	5,7583	10,8831	14,9119	4,8898	9,6625	12,6821	6,0458	11,2871	15,6501
21	5,5605	10,5296	14,4328	4,6868	9,3017	12,1895	5,8497	10,936	15,1753
22	5,3683	10,1845	13,9661	4,4947	8,9568	11,7231	5,6574	10,5909	14,7086
23	5,1814	9,8475	13,5112	4,3124	8,6263	11,2802	5,469	10,2518	14,2497
24	4,9994	9,5181	13,0672	4,1391	8,3089	10,8581	5,2842	9,9184	13,7985
25	4,8222	9,1959	12,6334	3,9736	8,0033	10,4546	5,1031	9,5907	13,3547
26	4,6494	8,8806	12,2092	3,8152	7,7082	10,0674	4,9256	9,2687	12,9182
27	4,4808	8,5719	11,794	3,6631	7,4227	9,6945	4,7515	8,9523	12,489
28	4,3161	8,2694	11,3871	3,5164	7,1455	9,3339	4,5808	8,6414	12,0667
29	4,1551	7,9728	10,988	3,3746	6,8759	8,9841	4,4134	8,3359	11,6514
30	3,9976	7,682	10,5964	3,2369	6,6129	8,6433	4,2494	8,0359	11,2429
31	3,8434	7,3966	10,2117	3,1028	6,3558	8,3102	4,0885	7,7412	10,8411
32	3,6924	7,1166	9,8336	2,9718	6,1038	7,9834	3,9309	7,4518	10,4461
33	3,5444	6,8416	9,4618	2,8434	5,8564	7,6619	3,7764	7,1678	10,0576
34	3,3993	6,5716	9,0959	2,7171	5,613	7,3445	3,6251	6,889	9,6757
35	3,2569	6,3065	8,7359	2,5927	5,373	7,0305	3,4768	6,6155	9,3004
36	3,1173	6,0461	8,3814	2,4698	5,1362	6,7191	3,3316	6,3473	8,9316
37	2,9802	5,7903	8,0322	2,3482	4,9021	6,4096	3,1894	6,0843	8,5694
38	2,8457	5,5391	7,6884	2,2276	4,6705	6,1015	3,0503	5,8266	8,2138
39	2,7136	5,2924	7,3499	2,1079	4,4411	5,7945	2,9142	5,5743	7,8647
40	2,5841	5,0503	7,0165	1,9889	4,2138	5,4883	2,7811	5,3272	7,5223
41	2,4569	4,8127	6,6883	1,8705	3,9885	5,1826	2,651	5,0855	7,1867
42	2,3322	4,5796	6,3653	1,7527	3,7652	4,8775	2,524	4,8491	6,8578
43	2,2099	4,351	6,0475	1,6356	3,5438	4,5729	2,4	4,6182	6,5357
44	2,09	4,1271	5,7352	1,519	3,3245	4,2689	2,2791	4,3927	6,2206
45	1,9726	3,9078	5,4283	1,403	3,1073	3,9658	2,1612	4,1728	5,9124
46	1,8577	3,6932	5,1271	1,2878	2,8923	3,6638	2,0464	3,9584	5,6115
47	1,7453	3,4835	4,8316	1,1734	2,6797	3,3632	1,9347	3,7495	5,3177
48	1,6355	3,2786	4,5421	1,0601	2,4698	3,0645	1,826	3,5463	5,0312
49	1,5284	3,0787	4,2588	0,94781	2,2628	2,7681	1,7206	3,3488	4,7522

V k	Velikost AN			Dolní 95% CI			Horní 95% CI		
	Ömm	8-12mm	13-24mm	Ömm	8-12mm	13-24mm	Ömm	8-12mm	13-24mm
50	1,4239	2,884	3,9818	0,83688	2,0589	2,4745	1,6183	3,1571	4,4808
51	1,3222	2,6945	3,7115	0,72746	1,8586	2,1843	1,5191	2,9712	4,217
52	1,2234	2,5102	3,4479	0,61977	1,6619	1,8982	1,4232	2,791	3,9609
53	1,1274	2,3315	3,1915	0,51403	1,4694	1,6166	1,3304	2,6168	3,7128
54	1,0344	2,1583	2,9423	0,41047	1,2814	1,3403	1,2409	2,4485	3,4726
55	0,94446	1,9907	2,7007	0,30934	1,0981	1,07	1,1547	2,2862	3,2405
56	0,85763	1,829	2,4669	0,21088	0,92004	0,80634	1,0717	2,1299	3,0166
57	0,77399	1,6732	2,2411	0,11533	0,74747	0,54998	0,99203	1,9796	2,801
58	0,6936	1,5233	2,0236	0,022934	0,58075	0,30162	0,91561	1,8353	2,5936
59	0,61652	1,3795	1,8145	-0,06606	0,42024	0,061908	0,84247	1,6971	2,3946
60	0,54281	1,242	1,614	-0,15144	0,26624	-0,16851	0,77263	1,5649	2,2041
61	0,47252	1,1106	1,4224	-0,23297	0,11908	-0,38902	0,70606	1,4388	2,022
62	0,40569	0,98551	1,2397	-0,31046	-0,02096	-0,59906	0,64275	1,3187	1,8484
63	0,34235	0,86677	1,0661	-0,3837	-0,15362	-0,7981	0,58269	1,2045	1,6832
64	0,28252	0,75438	0,90166	-0,45254	-0,27868	-0,98566	0,52584	1,0963	1,5264
65	0,22623	0,64835	0,74651	-0,51682	-0,39593	-1,1613	0,47219	0,99403	1,378
66	0,17346	0,54867	0,60065	-0,57641	-0,5052	-1,3247	0,42168	0,89752	1,238
67	0,12422	0,4553	0,46411	-0,63121	-0,60638	-1,4755	0,37428	0,80674	1,1062
68	0,078474	0,36819	0,33685	-0,68114	-0,69937	-1,6135	0,32992	0,72158	0,98246
69	0,036199	0,28728	0,21882	-0,72615	-0,78412	-1,7386	0,28855	0,64194	0,86675
70	-0,00265	0,21247	0,10991	-0,76622	-0,86064	-1,8506	0,2501	0,5677	0,75888
71	-0,03814	0,14365	0,010009	-0,80134	-0,92895	-1,9496	0,2145	0,49871	0,65867
72	-0,07034	0,080687	-0,08106	-0,83156	-0,98915	-2,0356	0,18165	0,43483	0,56593
73	-0,09932	0,023426	-0,16348	-0,85694	-1,0413	-2,1087	0,15148	0,37589	0,48044
74	-0,12518	-0,0283	-0,2375	-0,87756	-1,0857	-2,1693	0,12388	0,32173	0,40197
75	-0,14802	-0,07468	-0,30336	-0,89354	-1,1224	-2,2175	0,098763	0,27215	0,33028
76	-0,16796	-0,11591	-0,36136	-0,90502	-1,1518	-2,2538	0,076019	0,22698	0,26508
77	-0,18513	-0,15222	-0,41181	-0,91216	-1,174	-2,2785	0,05554	0,18601	0,20611
78	-0,19964	-0,18383	-0,45506	-0,91515	-1,1894	-2,2922	0,037212	0,14904	0,15307
79	-0,21164	-0,21098	-0,49145	-0,91419	-1,1983	-2,2953	0,020921	0,11586	0,10566
80	-0,22127	-0,23393	-0,52137	-0,90949	-1,2012	-2,2884	0,006549	0,08625	0,063569
81	-0,22868	-0,25292	-0,5452	-0,90131	-1,1982	-2,2722	-0,00602	0,060001	0,026487
82	-0,23402	-0,26823	-0,56334	-0,88988	-1,19	-2,2473	-0,01691	0,036895	-0,00591

V k	Velikost AN			Dolní 95% CI			Horní 95% CI		
	Ömm	8-12mm	13-24mm	Ömm	8-12mm	13-24mm	Ömm	8-12mm	13-24mm
83	-0,23744	-0,2801	-0,5762	-0,87546	-1,1768	-2,2144	-0,02624	0,016717	-0,03393
84	-0,2391	-0,28882	-0,58418	-0,85832	-1,1591	-2,1741	-0,03412	-0,00075	-0,05789
85	-0,23914	-0,29463	-0,5877	-0,83871	-1,1373	-2,1271	-0,04067	-0,0157	-0,07811
86	-0,23772	-0,29781	-0,58715	-0,81691	-1,1118	-2,0742	-0,046	-0,02836	-0,09489
87	-0,23499	-0,29859	-0,58294	-0,79318	-1,0831	-2,0161	-0,05022	-0,03891	-0,10853
88	-0,2311	-0,29723	-0,57546	-0,76778	-1,0515	-1,9534	-0,05344	-0,04756	-0,11932
89	-0,22617	-0,29397	-0,56509	-0,74097	-1,0175	-1,8869	-0,05576	-0,05448	-0,12755
90	-0,22036	-0,28904	-0,55218	-0,713	-0,98141	-1,8171	-0,05728	-0,05985	-0,13346
91	-0,21377	-0,28265	-0,53708	-0,68411	-0,94366	-1,7447	-0,05808	-0,06384	-0,13733
92	-0,20655	-0,27501	-0,52013	-0,65452	-0,90459	-1,6703	-0,05826	-0,06661	-0,13939
93	-0,19879	-0,26632	-0,50164	-0,62444	-0,86453	-1,5945	-0,05789	-0,0683	-0,13987
94	-0,19061	-0,25675	-0,4819	-0,59409	-0,8238	-1,5178	-0,05705	-0,06905	-0,13898
95	-0,18211	-0,24648	-0,46117	-0,56364	-0,78268	-1,4408	-0,05582	-0,06899	-0,1369
96	-0,17338	-0,23567	-0,43972	-0,53328	-0,74147	-1,3638	-0,05425	-0,06824	-0,13384
97	-0,16451	-0,22445	-0,41777	-0,50316	-0,70039	-1,2873	-0,05241	-0,06691	-0,12994
98	-0,15557	-0,21297	-0,39553	-0,47343	-0,65969	-1,2117	-0,05035	-0,06509	-0,12537
99	-0,14662	-0,20133	-0,37319	-0,44421	-0,61956	-1,1373	-0,04812	-0,06288	-0,12026
100	-0,13774	-0,18964	-0,35093	-0,41564	-0,58019	-1,0644	-0,04576	-0,06035	-0,11474

#### 11.4. Výsledky matematického modelu pro aneuryzmata podle rizika ruptury

V k	Riziko ruptury			Dolní 95% CI			Horní 95% CI		
	0,10%	1,50%	4%	0,10%	1,50%	4%	0,10%	1,50%	4%
20	0,93707	16,8406	31,6892	-0,24003	15,1863	28,6669	1,4846	17,6101	33,0949
21	0,89834	16,3422	30,8855	-0,25893	14,7158	27,9141	1,4366	17,0987	32,2675
22	0,86038	15,8495	30,0859	-0,27702	14,251	27,1655	1,3894	16,593	31,4442
23	0,82323	15,3626	29,2907	-0,2943	13,792	26,4214	1,343	16,0931	30,6253
24	0,78687	14,8817	28,5003	-0,31077	13,339	25,682	1,2974	15,5992	29,8111
25	0,75131	14,4069	27,715	-0,32643	12,8922	24,9478	1,2526	15,1114	29,0021
26	0,71656	13,9384	26,9351	-0,34128	12,4517	24,2191	1,2086	14,6299	28,1984
27	0,68263	13,4764	26,161	-0,35531	12,0176	23,496	1,1654	14,1548	27,4005
28	0,64951	13,0209	25,3928	-0,36854	11,5901	22,7789	1,123	13,6863	26,6085
29	0,6172	12,572	24,6309	-0,38096	11,1692	22,0681	1,0815	13,2245	25,8229
30	0,58572	12,13	23,8756	-0,39257	10,7552	21,3638	1,0407	12,7695	25,0439
31	0,55505	11,695	23,1273	-0,40337	10,348	20,6664	1,0008	12,3215	24,2718
32	0,52521	11,267	22,3861	-0,41338	9,9479	19,9762	0,96176	11,8805	23,507
33	0,49619	10,8461	21,6525	-0,42258	9,5549	19,2935	0,92353	11,4467	22,7497
34	0,468	10,4326	20,9266	-0,43099	9,1692	18,6184	0,88613	11,0202	22,0002
35	0,44062	10,0265	20,2089	-0,4386	8,7908	17,9515	0,84957	10,6012	21,2589
36	0,41408	9,6278	19,4997	-0,44543	8,4199	17,2928	0,81385	10,1897	20,5261
37	0,38835	9,2368	18,7992	-0,45147	8,0565	16,6429	0,77897	9,7858	19,8021
38	0,36345	8,8536	18,1078	-0,45673	7,7009	16,0019	0,74493	9,3897	19,0873
39	0,33938	8,4781	17,4258	-0,46122	7,353	15,3702	0,71175	9,0015	18,3819
40	0,31612	8,1106	16,7536	-0,46494	7,0129	14,7481	0,6794	8,6212	17,6863
41	0,29368	7,7512	16,0914	-0,4679	6,6809	14,136	0,64791	8,249	17,0009
42	0,27206	7,3999	15,4397	-0,47011	6,3568	13,5341	0,61726	7,885	16,326
43	0,25126	7,0568	14,7987	-0,47158	6,0409	12,9428	0,58746	7,5293	15,6619
44	0,23126	6,7221	14,1688	-0,47231	5,7333	12,3623	0,5585	7,182	15,009
45	0,21207	6,3958	13,5504	-0,47232	5,4339	11,7932	0,5304	6,8431	14,3677
46	0,19369	6,078	12,9437	-0,47161	5,1429	11,2355	0,50313	6,5128	13,7383
47	0,17611	5,7687	12,3493	-0,47021	4,8604	10,6898	0,47672	6,1912	13,1211
48	0,15932	5,4682	11,7672	-0,46812	4,5864	10,1563	0,45115	5,8783	12,5165

V k	Riziko ruptury			Dolní 95% CI			Horní 95% CI		
	0,1%	1,50%	4%	0,1%	1,50%	4%	0,1%	1,50%	4%
49	0,14331	5,1763	11,198	-0,46535	4,3209	9,6353	0,42641	5,5742	11,9249
50	0,12809	4,8933	10,642	-0,46193	4,0641	9,1271	0,40252	5,279	11,3466
51	0,11364	4,6191	10,0994	-0,45787	3,8159	8,632	0,37946	4,9927	10,7819
52	0,099957	4,3539	9,5707	-0,45319	3,5765	8,1504	0,35723	4,7155	10,2312
53	0,087028	4,0975	9,056	-0,44791	3,3457	7,6825	0,33583	4,4472	9,6948
54	0,074844	3,8502	8,5557	-0,44204	3,1238	7,2285	0,31526	4,1881	9,173
55	0,063396	3,6118	8,0701	-0,43562	2,9105	6,7888	0,2955	3,938	8,666
56	0,05267	3,3825	7,5994	-0,42866	2,706	6,3635	0,27654	3,6971	8,1742
57	0,042654	3,1621	7,1438	-0,42119	2,5102	5,9529	0,2584	3,4653	7,6978
58	0,033333	2,9508	6,7037	-0,41324	2,3231	5,5571	0,24104	3,2427	7,237
59	0,024694	2,7483	6,2791	-0,40483	2,1447	5,1763	0,22447	3,0291	6,7921
60	0,016719	2,5548	5,8703	-0,39599	1,9748	4,8106	0,20867	2,8246	6,3631
61	0,009391	2,3702	5,4773	-0,38675	1,8135	4,4602	0,19364	2,6291	5,9504
62	0,002693	2,1943	5,1003	-0,37715	1,6605	4,125	0,17936	2,4426	5,5539
63	-0,0034	2,0272	4,7393	-0,36721	1,5158	3,8052	0,16582	2,265	5,1738
64	-0,00889	1,8686	4,3944	-0,35697	1,3794	3,5006	0,153	2,0961	4,81
65	-0,01383	1,7184	4,0654	-0,34647	1,2509	3,2114	0,14089	1,9359	4,4627
66	-0,01821	1,5766	3,7525	-0,33574	1,1304	2,9373	0,12948	1,7842	4,1317
67	-0,02207	1,443	3,4555	-0,32481	1,0175	2,6782	0,11874	1,6409	3,817
68	-0,02544	1,3174	3,1742	-0,31372	0,91221	2,434	0,10865	1,5058	3,5185
69	-0,02833	1,1995	2,9085	-0,30251	0,81418	2,2045	0,099205	1,3788	3,2359
70	-0,03077	1,0893	2,6581	-0,29122	0,72324	1,9893	0,090376	1,2595	2,9691
71	-0,03278	0,98641	2,4227	-0,27987	0,63915	1,7883	0,082142	1,1479	2,7178
72	-0,0344	0,89068	2,2022	-0,26851	0,56167	1,6011	0,074484	1,0437	2,4817
73	-0,03565	0,80184	1,996	-0,25717	0,49052	1,4272	0,067377	0,94664	2,2605
74	-0,03656	0,71963	1,8038	-0,24588	0,42545	1,2664	0,060799	0,85645	2,0538
75	-0,03715	0,64377	1,6252	-0,23468	0,36616	1,118	0,054726	0,77289	1,8611
76	-0,03745	0,574	1,4598	-0,2236	0,31239	0,98181	0,049135	0,69568	1,6821
77	-0,03748	0,51002	1,3069	-0,21266	0,26382	0,85714	0,044001	0,62453	1,5161
78	-0,03727	0,45154	1,1662	-0,20191	0,22017	0,74352	0,039299	0,55916	1,3628
79	-0,03685	0,39827	1,0371	-0,19135	0,18113	0,6404	0,035006	0,49926	1,2216
80	-0,03625	0,3499	0,91898	-0,18103	0,14642	0,54723	0,031096	0,44454	1,0919
81	-0,03547	0,30613	0,81132	-0,17096	0,11572	0,46345	0,027547	0,3947	0,97312

V k	Riziko ruptury			Dolní 95% CI			Horní 95% CI		
	0,1%	1,50%	4%	0,1%	1,50%	4%	0,1%	1,50%	4%
82	-0,03455	0,26668	0,71353	-0,16115	0,088757	0,38847	0,024334	0,34944	0,86472
83	-0,03351	0,23125	0,62503	-0,15164	0,065234	0,32172	0,021435	0,30847	0,7661
84	-0,03237	0,19956	0,54523	-0,14243	0,044873	0,26263	0,018826	0,2715	0,67667
85	-0,03114	0,17131	0,47354	-0,13354	0,027401	0,21063	0,016486	0,23825	0,59583
86	-0,02985	0,14624	0,4094	-0,12497	0,012556	0,16516	0,014393	0,20842	0,523
87	-0,02851	0,12409	0,35224	-0,11675	8,64E-05	0,12569	0,012528	0,18177	0,45761
88	-0,02714	0,1046	0,3015	-0,10886	-0,01025	0,091675	0,010871	0,15802	0,3991
89	-0,02575	0,087539	0,25667	-0,10132	-0,01867	0,062622	0,009403	0,13694	0,34692
90	-0,02435	0,072669	0,21722	-0,09413	-0,02541	0,038043	0,008108	0,11828	0,30055
91	-0,02296	0,059776	0,18266	-0,08729	-0,03064	0,017478	0,006968	0,10183	0,25949
92	-0,02158	0,048659	0,15255	-0,0808	-0,03457	0,000494	0,005969	0,08737	0,22327
93	-0,02022	0,039129	0,12642	-0,07464	-0,03736	-0,01332	0,005096	0,074705	0,19142
94	-0,01889	0,031009	0,10389	-0,06883	-0,03917	-0,02433	0,004335	0,063652	0,16352
95	-0,0176	0,024138	0,084548	-0,06335	-0,04015	-0,03291	0,003675	0,054041	0,13918
96	-0,01635	0,018366	0,068051	-0,05819	-0,04043	-0,03936	0,003105	0,045712	0,11801
97	-0,01515	0,013557	0,054068	-0,05334	-0,04012	-0,04399	0,002613	0,038523	0,099678
98	-0,014	0,009587	0,042295	-0,04881	-0,03933	-0,04707	0,002191	0,03234	0,083862
99	-0,0129	0,006343	0,032456	-0,04456	-0,03816	-0,04885	0,00183	0,027042	0,070271
100	-0,01185	0,003725	0,024301	-0,04061	-0,03669	-0,04953	0,001522	0,022521	0,058639