



**Latvijas Universitāte**

**Medicīnas fakultāte**

**Intrakraniālu aneirismu endovaskulāras un ķirurģiskas  
ārstēšanas metodes izvēle, rezultāti un pamatojums.**

**Promocijas darbs medicīnas zinātņu doktora grāda iegūšanai ķirurģijas  
specialitātē**



**ESF**

Darbs tapis ar ESF (European Social  
Foundation) atbalstu

**Kārlis Kupčs**

Rīga, 2009. gads



## **Dati par promocijas darba vadītāju, recenzentiem, aizstāvēšanas laiku un vietu**

**Promocijas darbs izstrādāts Latvijas Universitātes medicīnas fakultātē; Paula Stradiņa klīniskajā universitātes slimnīcas diagnostiskās radioloģijas institūta un Neuroķirurģijas centrā**

Promocijas darba vadītāji:

Profesors, Dr. Hab. Med. Igors Aksiks

Promocijas padomes priekšsēdētāja:

Profesore, Dr. Hab. Med. Renāte Ligere

Oficiālie recenzenti:

Profesore, Dr. Hab. Med. Gaida Krūmiņa  
Asociētais profesors Dr. Med Dainis Krieviņš  
Dr. Med Jurate Dementaviciene

**Aizstāvēšana notiks 2009. gada \_\_\_\_\_ pulksten \_\_\_\_ Latvijas Universitātes medicīnas, bioloģijas un farmācijas nozaru promocijas padomes sēdē Rīgā, Raiņa bulvārī 19, LU Mazajā aulā.**

## Darbā lietotie saīsinājumi

### Medicīnā lietotie saīsinājumi

Saīsinājums	Skaidrojums oriģinālā valodā	Skaidrojums latviešu valodā
<b>3D-DSA</b>	<b>3-Dimensional Digital Subtracted Angiography</b>	3-dimensiju digitālā subtrakcijas angiogrāfija
<b>a.</b>	Arteria	Artērija
<b>A1, A2, A3</b>	Arteria cerebri anterior segments	Priekšējās smadzeņu artērijas segmenti
<b>AANS</b>	American Association of Neurological Surgeons	Amerikas Neuroķirurgu asociācija
<b>ACA</b>	Arteria cerebri anterior	Priekšējā smadzeņu artērija
<b>ACM</b>	Arteria cerebri media	Vidējā smadzeņu artērija
<b>ACoM</b>	Arteria communicans anterior	Priekšējā savienotājartērija
<b>ACP</b>	Arteria cerebri posterior	Mugurējā smadzeņu artērija
<b>ADPKD</b>	Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease	Autosomāli dominantā nieru policistozes slimība
<b>AICA</b>	Anterior inferior cerebellar artery	Priekšējā apakšējā smadzenīšu artērija
<b>AKTH</b>	Adrenal Corticotropic Hormone	Virsnieru kortikotropais hormons
<b>BA</b>	Basilar artery	Bazilārā artērija
<b>C4-C7</b>	Arteria carotis interna segments	Iekšējās miega artērijas segmenti
<b>COL3A1</b>	Procollagene-3-A-1 gene	Prokolagēna-3-A-1 gēns
<b>CT</b>	Computed tomography	Datortomogrāfija
<b>CTA</b>	Computed tomography angiography	Datortomogrāfijas angiogrāfija
<b>DSA</b>	Digital subtracted angiography	Digitālā subtrakcijas angiogrāfija
<b>ELN</b>	Elastine gene	Elastīna gēns
<b>eNOS</b>	Endothelial Nitric Oxide Synthase	Endoteliāla slāpekļa oksīda sintāze
<b>FBN</b>	Fibrilline gene	Fibrilīna gēns
<b>GCS</b>	Glasgow Coma Scale	Glazgova komas skala
<b>GOS</b>	Glasgow Outcome Scale	Glazgovas iznākuma skala

<b>ISAT</b>	The <b>I</b> nternational <b>S</b> ubarachnoid Hemorrhage <b>T</b> rial	Starptautisks subarahnoidālā asinsizplūduma pētījums
<b>ISUIA</b>	The <b>I</b> nternational <b>S</b> tudy of <b>U</b> nruptured <b>I</b> ntracranial <b>A</b> neurysms	Starptautisks nerupturētu intrakraniālu aneirismu pētījums
<b>KUS</b>	Clinical University Hospital	<b>K</b> līniskā <b>U</b> niversitātes slimnīca
<b>M1, M2, M3</b>	Arteria cerebri <b>m</b> edia segments	Vidējās smadzeņu artērijas segmenti
<b>MONICA</b>	Multinational <b>M</b> onitoring of Trends and Determinants in <b>C</b> ardiovascular Disease	Kardiovaskulārās slimības tendenču un determinantu monitorings
<b>MR</b>	<b>M</b> agnetic <b>r</b> esonance	Magnētiskā rezonance
<b>MRA</b>	<b>M</b> agnetic <b>r</b> esonance <b>a</b> ngiography	Magnētiskās rezonances angiogrāfija
<b>P1, P2, P3</b>	Arteria cerebri <b>p</b> osterior segments	Mugurējās smadzeņu artērijas segmenti
<b>PACS</b>	<b>P</b> icture <b>A</b> rchiving and <b>C</b> ommunication <b>S</b> ystems	Attēlu arhivēšanas un komunikācijas sistēma
<b>PComA</b>	Arteria <b>c</b> ommunicans <b>p</b> osterior	Mugurējā savienotājartērija
<b>PICA</b>	<b>P</b> osterior <b>i</b> nferior <b>c</b> erebellar <b>a</b> rtery	Mugurējā apakšējā smadzenīšu artērija
<b>PKD</b>	<b>P</b> olycystic <b>K</b> idney <b>D</b> isease gene	Nieru policistozes slimības gēns
<b>SAH</b>	<b>S</b> ubarachnoid <b>h</b> emorrhage	Subarahnoidāls asinsizplūdums
<b>SCA</b>	<b>S</b> uperior <b>c</b> erebellar <b>a</b> rtery	Augšējā smadzenīšu artērija
<i>t.</i>	<b>T</b> unica	Asinsvada sienīņas slānis
<b>TA</b>	<b>T</b> erminologia <b>A</b> natomica	Anatomiskā Terminoloģija
<b>TCD</b>	<b>T</b> ranscranial <b>d</b> opplerography	Transkraniālā doplerogrāfija
<b>TGF-β</b>	<b>T</b> umor <b>G</b> rowth <b>F</b> actor <b>β</b>	Tumora augšanas faktors β
<b>vs.</b>	<b>V</b> ersus	Pret
<b>WFNS</b>	<b>W</b> orld <b>F</b> ederation of <b>N</b> eurosurgical <b>S</b> ocieties (WFNS scale)	Pasaules Neuroķirurģijas asociāciju federācija (WFNS-skala)

### Statistiskās terminoloģijas saīsinājumi

<b>ANOVA</b>	<b>Analysis Of Variance</b>	Dispersijas analīze
<b>CI95</b>	<b>Confidential Interval of 95%</b>	95% ticamības intervāls
<b>df</b>	<b>Degree of Freedom</b>	Brīvības pakāpe
<b>F</b>	<b>Fisher value</b>	Faktiskā Fišera vērtība
<b>LSD</b>	<b>Fisher's Least Significant Difference test</b>	Fišera minimālu būtiskumu atšķirības tests
<b>Max.</b>	<b>Maximum</b>	Maksimums
<b>Min.</b>	<b>Minimum</b>	Minimums
<b>OR</b>	<b>Odds ratio</b>	Starpības koeficients
<b>p</b>	Statistical significance	Statistikas būtiskuma līmenis
<b>R<sup>2</sup></b>	Coefficient of determination	Determinācijas koeficients
<b>ROC</b>	<b>Receiver Operating Characteristic</b>	Saņēmēja operējošā īpašība
<b>RR</b>	<b>Relative risk</b>	Relatīvais risks
<b>SPSS</b>	<b>Statistical Package for the Social Sciences</b>	Statistiskā pakete sociālām zinātnēm
<b>Std.</b>	<b>Standard (error, deviation)</b>	Standartā (kļūda, novirze)
<b>t</b>	<b>t-test value</b>	t-testa faktiskā vērtība
<b>χ<sup>2</sup></b>	<b>Chi-square test value</b>	Hi-kvadrāta testa vērtība

## Anotācija

**Ievads.** Moderno tehnoloģiju plaša ieviešana klīniskajā praksē pēdējos gadu desmitos ir pavērusi jaunas iespējas intrakraniālu aneirismu savlaicīgai diagnosticēšanai, ka arī ir parādījušās jaunas minimāli invazīvas metodes to ārstēšanai. Ilgstoši kā vienīgā radikālā intrakraniālu aneirismu ārstēšanas metode bija neiroķirurģiska operācija, taču relatīvi nesen tika rādīta un arvien plašāk pielietota intrakraniālu aneirismu endovaskulāra embolizācija. Vairāki atzīti pētījumi, kas salīdzināja šo divu metožu klīnisku iznākumu, norāda uz endovaskulārās embolizācijas parākumu intrakraniālu aneirismu ārstēšanā. Tomēr jautājums par ārstēšanas taktikas izvēli konkrētā pacienta gadījumā joprojām paliek neskaidrs.

**Darba mērķis** ir zinātniski pamatot intrakraniālu aneirismu radikālas ārstēšanas iznākumu, analizējot arī savā klīniskajā praksē uzkrāto pieredzi, ka arī izstrādāt intrakraniālu aneirismu ārstēšanas algoritmu.

**Darba uzdevumi** ir apkopot esošos teorētiskos datus par intrakraniālu aneirismu patoloģiju, anamnēzi un ārstēšanas rezultātiem; apkopot intrakraniālu aneirismu ārstēšanas pieredzi kopš Latvijā tika ieviesta endovaskulārās embolizācijas metode, salīdzināt rezultātus ar literatūras datiem; atrast likumsakarības starp intrakraniālu aneirismu morfoloģiju, pacienta sākuma stāvokli un paredzēt ārstēšanas iznākumu; izstrādāt zinātniski pamatotu intrakraniālu aneirismu ārstēšanas algoritmu.

**Rezultāti un secinājumi** norāda uz to, ka:

- Mūsu veiktā endovaskulārā intrakraniālu aneirismu embolizācija ir ar salīdzināmiem, vai labākiem tehniskiem un klīniskiem rezultātiem, salīdzinot tos ar ISAT un citu plaši citējamu pētījumu rezultātiem.
- Dažādas lokalizācijas un morfoloģisku tipu intrakraniālu aneirismu ārstēšanai ir atšķirīgs paredzamais operācijas tehniskais iznākums.
- Operācijas klīniskā iznākuma svarīgākie faktori ir intrakraniālas aneirismas lokalizācija, morfoloģija un pacienta sākotnējais klīniskais stāvoklis.
- Dažādas anatomiskas lokalizācijas intrakraniālām aneirismām ir atšķirīgs augšanas potenciāls un, attiecīgi arī ruptūras risks.

Pētījuma rezultāti, ka arī literatūras datu analīze ļāva izstrādāt un rekomendēt ieviešanai klīniskajā praksē nerupturētu un rupturētu intrakraniālu aneirismu ārstēšanas algoritmu.

## **Abstract**

## Анотация

Экспансия современных технологий, произошедшая за последние 20 лет, и их широкое применение в клинической практике открыла новые горизонты в своевременной диагностике и лечении интракраниальных аневризм. Долгое время единственным методом радикального лечения аневризм являлась их нейрохирургическая клипация, и лишь совсем недавно был выработан и введен в клиническую практику альтернативный метод – эндоваскулярное койлирование. Множество крупных исследований, сравнивавших эффективность и клинический исход этих двух методов указывает на превосходство эндоваскулярного койлирования. Несмотря на это тактика лечения в конкретном случае часто остается неясной.

**Целью работы** является научное обоснование исхода радикального лечения интракраниальных аневризм, в том числе, основываясь и на собственных результатах работы в этой области. Дополнительной целью является выработка алгоритма лечения пациентов с этой патологией.

**Задачами работы** является обобщение теоретических данных о патогенезе, течении и лечении интракраниальных аневризм, обобщение опыта лечения аневризм в больнице им. П. Страдыня, начиная с момента, когда впервые было проведено эндоваскулярное койлирование, сравнение этих результатов с результатами крупных исследований, а также поиск зависимости между морфологией аневризм, исходным состоянием пациента и прогнозируемым исходом лечения, и разработка на основе этих данных научно обоснованного алгоритма лечения.

Результаты работы указывают на то, что:

- У аневризм различной анатомической локализации существенно различаются и потенциал роста и, соответственно, риск разрыва.
- Локализация и морфологические особенности аневризм являются основными факторами, определяющими технический исход радикальной операции
- Клинический исход радикальной операции зависит от локализации аневризмы, ее морфологии, а также клинического состояния пациента перед операцией.
- Исходные данные пациентов, которым в больнице им. П. Страдыня было проведено койлирование и клипирование, существенно различаются, что осложняет интерпретацию отличий клинического исхода между этими группами.



- Клинический и технический исход койлирования в больнице им. П. Страдыня соответствует, или превосходит соответствующие показатели широко цитируемых исследований (в том числе и ISAT)

Вышеупомянутые результаты, а также анализ литературы позволил разработать и рекомендовать к внедрению в клиническую практику алгоритм лечения больных с разорвавшимися и неразорвавшимися аневризмами.

## Tabulu un attēlu parakstu tulkojumi angļu valodā

### Explanation of Tables

Nr.	Explanation in English
1	SAH incidence in different countries
2	Mortality and autopsy rate in different countries after MONICA data
3	5 year cumulative rupture risk for intracranial aneurysms >7 mm in diameter after ISUIA-II data
4	Anatomical localization of unruptured intracranial aneurysms for patients without SAH anamnesis (after ISUIA data)
5	Anatomical localization of ruptured intracranial aneurysms
6	Ruptured vs. unruptured intracranial aneurysm proportion
7	SAH-negative vs. SAH positive patient proportion
8	Absolute and relative patient count in coiling and clipping groups
9	SAH positive and SAH-negative patient count dynamic in the period of time from the year 2003. till 2007.
10	SAH-positive and SAH-negative patient absolute and partial dynamic correspondence to the exponential regression model
11	The gender of patients
12	The gender of patients in clipping and coiling groups
13	The proportion of genders in coiling and clipping groups
14	The age of operated patients
15	The independent samples t-test for the mean age in coiling and clipping groups
16	Age and gender statistic in coiling and clipping groups

- 17 The independent samples t-test for the mean age of different gender patients
- 18 SAH-positive and SAH-negative patient proportions
- 19 Gender dependent prevalence of SAH-positive patients
- 20 Operation dependent prevalence of acute SAH patients
- 21 Acute SAH patient count and gender proportions in different age groups
- 22 Chi-square test for the gender of SAH-negative patients
- 23 Time interval from SAH till admission
- 24 Time interval from admission till diagnosis of SAH
- 25 Two dependent samples t-test for the mean admission-to-SAH diagnosis interval and admission-to- intracranial aneurysm diagnosis interval
- 26 Chi-square test for the admission-to-operation interval in clipping and coiling groups
- 27 The operation-to-discharge interval in clipping and coiling groups
- 28 The operation-to-discharge interval for the SAH-positive and SAH-negative patients in coiling and clipping groups
- 29 The operation-to-discharge statistic for SAH-positive patients in coiling and clipping groups
- 30 Aneurysm count in coiling and clipping groups
- 31 Anatomical localization of intracranial aneurysms
- 32 Anterior and posterior intracranial aneurysm proportions in clipping and coiling groups
- 33 Intracranial aneurysm anatomic localization for clipped and coiling patients
- 34 Intracranial aneurysm anatomic localization for ruptured and unruptured intracranial aneurysms

- 35 Descriptive statistic on the maximal dimensions of intracranial aneurysms
- 36 The mean sizes of intracranial aneurysms
- 37 The ANOVA test for the different localization intracranial aneurysm size
- 38 t-test for the size of ruptured and unruptured intracranial aneurysm in different anatomic localization
- 39 Descriptive statistic on the size of ruptured intracranial aneurysm in different localization
- 40 t-test for the mean size of coiled and clipped intracranial aneurysm
- 41 The neck-to-sac ratio for intracranial aneurysm in different anatomic localization
- 42 Descriptive statistic on the neck-to-sac ratio of ruptured and unruptured intracranial aneurysm
- 43 The ruptured and unruptured intracranial aneurysm proportions in different neck-to-dome ratio intervals
- 44 Area under ROC-curve
- 45 Neurologic state after GCS in SAH-positive and SAH-negative groups
- 46 Baseline Hant-and-Hass grading for the clipped and coiled patient group
- 47 Baseline Fisher grading for the coiled and clipped patients
- 48 Vasospasm frequency depending from the baseline Fisher score
- 49 The length of coiling operation
- 50 ANOVA-test for the technical success and intracranial aneurysm size
- 51 ANOVA-test for the coiling technical result and intracranial aneurysm size
- 52 Clinical outcome after coiling and clipping in SAH-positive and SAH-negative patient group

53	Clinical outcome of intracranial aneurysm coiling in different location
54	Clinical outcome of intracranial aneurysm clipping in different location
55	Time intervals between the first intracranial aneurysm coiling and follow-up
56	Patient baseline WFNS score: P. Stradins hospital patients vs. ISAT patients

### Explanation of Graphs

Nr	Explanation in English
1	Patient absolute count dynamic in the period of time from the year 2003. till 2007.
2	Coiled patient absolute count dynamic in the period of time from the year 2003. till 2007.
3	Coiled and clipped patient absolute count dynamic
4	Patient proportions in coiling and clipping groups (from 2003 till 2007)
5	The relative dynamic of coiled patient count vs. clipped patient count.
6	The absolute and relative SAH-positive and SAH-negative admitted patient count during period of time between 2003 and 2007.
7	Proportion dynamic between SAH-positive and SAH-negative patients in period of time from 2003 till 2007
8	Percentage dynamic of SAH-negative patients with the exponential trend line
9	Male and female cumulative count
10	Gender absolute count in coiling and clipping group

- 11 Gender proportions between coiling and clipping group
- 12 Patients mean age. Graph represent CI95, maximal and minimal age
- 13 Gender-dependent mean age in coiling and clipping group
- 14 SAH-positive and SAH-negative patient proportions
- 15 Gender proportions in SAH-positive and SAH-negative group
- 16 SAH-positive and SAH-negative patient proportions in coiling and clipping groups
- 17 SAH-positive patient count in different age groups
- 18 SAH-positive man count in different age groups
- 19 SAH-positive women count in different age groups
- 20 The time interval between SAH and admission in hospital. A – continuous time scale. B – cumulative percentage trend by time intervals
- 21 Time interval between admission in hospital and intracranial aneurysm diagnosis for acute SAH patients (A) and for patients without SAH anamnesis (B)
- 22 Time interval between admission in hospital and radical operation for both – coiled and clipped patients
- 23 Time interval between admission and operation for coiled and clipped patient group
- 24 Time interval between operation and discharge for coiling and clipping group
- 25 Time interval between operation and discharge for SAH positive patients in coiling and clipping group
- 26 Ruptured and unruptured intracranial aneurysm proportions in coiling and clipping group
- 27 Anatomical localization of intracranial aneurysms
- 28 Anterior and posterior intracranial aneurysm proportions in coiling and

clipping group

- 29 Intracranial aneurysm localization in coiling and clipping group
- 30 Intracranial anatomical localization for ruptured and unruptured intracranial aneurysms
- 31 Intracranial aneurysm size prevalence in groups with intervals 2.5 mm
- 32 Intracranial aneurysm size distribution in different anatomical localization
- 33 Intracranial aneurysm size distribution by localization and ruptured / unruptured state (bars represents double standard deviation of mean)
- 34 Ruptured intracranial aneurysm size in different anatomical localizations (bars represents double standard deviation of mean)
- 35 Intracranial aneurysm size distribution for coiling and clipping groups. Trends represents normal distribution model
- 36 Neck-to-sac ratio distribution
- 37 Neck-to-sac ratio for different anatomic localizations
- 38 Neck-to-sac ratio for ruptured and unruptured intracranial aneurysms
- 39 Neck-to-sac ratio for intracranial aneurysms coiled with the use of balloon remodeling technique and for conventionally coiled intracranial aneurysms
- 40 Neck-to-dome ratio for ruptured and unruptured intracranial aneurysms
- 41 ROC curve for neck-to-dome ratio
- 42 GCS distribution for SAH-positive and SAH-negative patients
- 43 GCS at admission in coiling and clipping group (patient count for each type of operation is assumed as 100%)
- 44 Hunt and Hass scale distribution for both operation types (A) and for the coiling / clipping groups (B) (patients count in each operation type is assumed as 100%)

- 45 Common Fisher scale distribution
- 46 Fisher scale distribution in coiling and clipping groups (patients count in each operation type is assumed as 100%)
- 47 The incidence of vasospasm depending from the Fisher grade at admission
- 48 The distribution of operation length
- 49 The distribution of operation length for SAH-positive and SAH-negative patients (each group of patient is assumed as 100%)
- 50 Technical success absolute (A) and relative distribution (B)
- 51 Technical success for coiling and clipping for A – ACI siphone and ACI bifurcation aneurysms; B – ACM M1 segment and M1 bifurcation intracranial aneurysms; C – PComA aneurysms; D – ACA A1 segment and AComA intracranial aneurysms (each operation type is assumed as 100%)
- 52 Intracranial aneurysm size distribution in relation to the technical success
- 53 Intracranial aneurysm size in relation to the coiling and clipping technical success
- 54 Intracranial aneurysm neck-to-sac ratio in relation to the coiling and clipping technical success
- 55 The proportions of clinical outcome scale for SAH-positive patients in coiling and clipping group
- 56 Clinical outcome scale distribution for the ACI siphone and ACI bifurcation intracranial aneurysm treatment
- 57 Clinical outcome scale distribution for the ACM M1 segment and M1 bifurcation intracranial aneurysm treatment
- 58 Clinical outcome scale distribution for the a. basilaris trunk and bifurcation intracranial aneurysm treatment
- 59 Clinical outcome scale distribution for the PComA intracranial aneurysm treatment



- 60 Clinical outcome scale distribution for the ACA A1 segment and AComA intracranial aneurysm treatment
- 61 Clinical outcome scale distribution for the peripheral intracranial aneurysm treatment
- 62 Clinical outcome scale distribution for the cerebellar intracranial aneurysm treatment

## Satura rādītājs

Titullapa	1
Dati par promocijas darba vadītāju, recenzentiem un aizstāvēšanas laiku un vietu	2
Darbā lietotie saīsinājumi	3
Medicīniskās terminoloģijas saīsinājumi	3
Statistiskās terminoloģijas saīsinājumi	5
Anotācija	6
Abstract	7
Анотация	8
Tabulu un attēlu parakstu tulkojumi angļu valodā	10
Explanation of Tables	10
Explanation of Graphs	13
Satura rādītājs	18
Problēmas aktualitāte	20
Ievads	20
Literatūras apskats	23
Intrakraniālās aneirismas morfoloģija	23
Intrakraniālu aneirismu patoģenēze un riska faktori	24
Intrakraniālu aneirismu epidemioloģija	45
Intrakraniālo aneirismu dabīgā vēsture (natural history)	52
Intrakraniālu aneirismudiagnostika un novērošana	60
Intrakraniālu aneirismu ārstēšanas metodes	68
Radikālās intrakraniālas aneirismas ārstēšanas klīniskais iznākums	72
Literatūras apskata kopsavilkums	78
Aizstāvēšanai izvirzītās tēzes	81
Darba mērķis	81
Pētījuma hipotēze	82
Darba uzdevumi	82
Materiāli un metodes	83
Pētījuma tips	83
Pētījuma populācija	83
Datu vākšanas metodes	84
Datu apstrādes statistiskās metodes	86
Rezultāti	90
Izoperētu pacientu un intrakraniālu aneirismu skaits	90
Izoperētu intrakraniālu aneirismu pacientu skaita dinamika	91
Izoperētu intrakraniālu pacientu dzimuma proporcijas	97
Izoperētu intrakraniālu aneirismu pacientu vecuma sadalījums	99
SAH-pozitīvu un SAH-negatīvu pacientu raksturojums	101
Intrakraniālu aneirismu diagnostikas un radikālās ārstēšanas laiks	107
Izoperētu intrakraniālu aneirismu raksturojums	113
Izoperētu intrakraniālu aneirismu forma un lineārie izmēri	120
Dati par iestājušos pacientu klīnisku stāvokli	131
Operācijas norise un tehniskais iznākums	135

Klīniskais iznākums pēc intrakraniālas aneirismas radikālās ārstēšanas	143
Diskusija	149
Intrakraniālas aneirismas pacientu dinamika	149
Intrakraniālas aneirismas pacientu sadale starp neiroķirurģijas un radioloģijas nodaļu	150
Embolizēto un klipēto pacientu grupu epidemioloģiskie un preoperatīvie klīniskie dati	151
Intrakraniālu aneirismu dabīgā vēsture un ārstēšanas tehniskais iznākums	152
Endovaskulārās embolizācijas iznākums.	154
Eksistējošie intrakraniālu aneirismu ārstēšanas vādlīnijas un rekomendācijas	156
Pamatkritēriji intrakraniālu aneirismu ārstēšanas algoritma izstrādāšanai	161
Nerupturētu intrakraniālu aneirismu ārstēšanas algoritms	163
Rupturētu intrakraniālu aneirismu ārstēšanas rekomendācijas	164
Pētījumu limitējošie faktori	165
Secinājumi	167
Darba novitāte un praktiskā nozīme	168
Oriģināldarbu ziņojumi un publikācijas	170
Vēres	174

## Problēmas aktualitāte

### Ievads

Intrakraniālas aneirismas, kuru rezultātā veidojas subarahnoidāls asinsizplūdums galvas smadzenēs (SAH), ir nopietna galvas smadzeņu artēriju patoloģija, kuras sastopamība ir robežās 6-8/ 100 000 iedzīvotājiem. Vecumā no 0 līdz 34 gadiem šis rādītājs ir zemāks, taču ar vecumu tas pieaug, sasniedzot maksimumu vecumā no 65 līdz 74 gadiem. SAH ir biežāk sastopams sievietēm nekā vīriešiem ( attiecīgi 56% pret 44%). Latvijā pacienti ar šādu patoloģiju ik gadu ir 300-500 cilvēku, bet specializētos neiroķirurģijas centros tiek ārstēti ne vairāk kā 300, jo daļa pacientu nomirst pirms diagnozes uzstādīšanas, bet citiem, patoloģija netiek savlaicīgi diagnosticēta.

SAH pie intrakraniālas aneirismas rodas 60-85%. Tā ir katastrofāla galvas smadzenēs, pie kuras mirstība var sasniegt līdz 40%, turklāt piektajai daļai pacientu, neskatoties uz adekvātu ārstēšanu, saglabājas paliekošas neiroloģiskas komplikācijas. Atkārtots intrakraniālas aneirismas plīsums (reruptūra) 24 stundu laikā sastopama līdz 15% gadījumu un ar to saistīta mortalitāte ir līdz 80%.

Ārstēšanas mērķis ir izslēgt intrakraniālu aneirismu no kopējās asinsrites, kas būtiski samazina atkārtotā plīsuma risku. Izslēgt intrakraniālu aneirismu no cirkulācijas var ķirurģiski, klipējot intrakraniālas aneirismas maisu. Šī metode ar minimālām modifikācijām jau ceturto gadu desmitu tiek plaši izmantota pasaulē specializētajās klīnikas – tā ir labi aprobēta un tās īstermiņa un ilgtermiņa rezultāti ir labi izpētīti.

Tomēr, attīstoties diagnostiskās radioloģijas tehnikai (digitālai subtrakcijas angiogrāfijai, trīsdimensiju angiogrāfijai, CT, MR un citām modernām diagnostikas metodēm) un invazīvās radioloģijas virzienam (jauni kompozītie materiāli, jaunas embolizācijas spirāles, intrakraniālie

stenti), radās virkne iespēju samazināt iejaukšanās apjomu un veikt endovaskulāru intrakraniālu aneirismu ārstēšanu. Būtībā tā ir intrakraniālas aneirismas maisa transarteriāla embolizācija, kuru eksperimentāli sāka pielietot 80. gadu beigās ASV. Visbiežāk intrakraniālas aneirismas embolizācija tiek veikta caur femorālo artēriju. Tiek izmantota koaksiāla vadītājkatetra-mikrokatetra-mikrovadītājstīgas sistēma, ar kuras palīdzību tiek kateterizēts intrakraniālas aneirismas maiss un pakāpeniski rentgena fluoroskopijas kontrolē papildīts ar bioinerta metāla spirālēm (platīna), tādējādi panākot intrakraniālas aneirismas maisa trombozēšanos.

Šo metodi plaši sāka pielietot kopš 1990. gada, kad ASV kompānija *Target Therapeutics* sāka izgatavot īpašas platīna spirāles, paredzētas tieši intrakraniālu aneirismu embolizācijai. Latvijā pirmā endovaskulāra intrakraniālas aneirismas embolizācijas operācija tika veikta P.Stradiņa KUS Diagnostiskās Radioloģijas institūta Invazīvās un neiroradioloģijas nodaļā, 2003.gadā, kad sadarbībā ar Upsalas (Zviedrija) Univesitātes klīnikas invazīvās neiroradioloģijas nodaļu tika radīta atbilstoša materiāli tehniskā, bāze.

Salīdzinot ar ķirurģisku ārstēšanu, endovaskulārai ārstēšanai ir vairākas būtiskas priekšrocības:

1. Metode ir minimāli traumatiska.
2. Nav nepieciešama galvaskausa trepanācija, kas nerada kosmētisko defektu.
3. Praktiski nav asins zudums.
4. Saīsinās pacienta hospitalizācijas laiks.

Turklāt endovaskulārā ceļā iespējams slēgt intrakraniālas aneirismas, kuru ārstēšana tiešā operatīvā ceļā ir riskanta apgrūtinātās intrakraniālas aneirismas piekļūšanas, vai pacienta smagā klīniskā stāvokļa dēļ. Intrakraniālu aneirismu endovaskulāras embolizācijas efektivitāti un stabilitāti aktīvi pēta pēdējos 20 gadus.

Tomēr joprojām trūkst pārliecinošu un statistiski ticamu datu, kas dotu iespēju korekti salīdzināt P. Stradiņa slimnīcā veiktās endovaskulārās ārstēšanas rezultātus ar pasaules mēroga invazīvās neiroradioloģijas centru rezultātiem, kas dotu iespēju pamatot attiecīgās metodes izvēli un prognozēt tās iznākumu, jo Latvijā endovaskulārā intrakraniālu aneirismu ārstēšanas metode ir jauna. Metodes izvēli nosaka vairāki faktori, starp kuriem būtiska ir intrakraniālas aneirismas lokalizācija, SAH anamnēze, pacienta klīniskais stāvoklis un vecums. Apkopoto datu trūkums nedod iespēju sniegt zinātniski pamatotas rekomendācijas, kurai metodei būtu dodama priekšroka katrā konkrētā gadījumā, kas būtiski uzlabotu ārstēšanas rezultātus.

## Literatūras apskats

### Intrakraniālās aneirismas morfoloģija

**Intrakraniālo aneirismu tipi.** Intrakraniālās maisveida aneirismas ir fokāls intrakraniālās artērijas sienīgas patoloģisks paplašinājums (Brisman et al., 2006). Pēc formas izšķir divus intrakraniālu aneirismu pamatveidus: 1. maisveida intrakraniālas aneirismas, kas ir maisam līdzīgs izvelvējums bieži sastopams pie artēriju bifurkācijām; 2. vārpstveida intrakraniālas aneirismas, kas ir lokāla cirkulāra artērijas sienīgas dilatācija bez atsevišķa maisa veidošanās (Krex et al., 2001). Dažreiz kā atsevišķu formu izdala vēl trešo morfoloģisku intrakraniālas aneirismas veidu – dolihoektātiskās intrakraniālas aneirismas, kas ir pagarināti, izlocīti un dažreiz arī dilatēti asinsvadu segmenti (Frösen, 2006). Tomēr pastāv uzskats, ka dolihoektātiskās intrakraniālas aneirismas nav izdalāmas kā atsevišķs morfoloģisks tips un ir vienkārši lēni un ilgstoši augušās vārpstveida intrakraniālas aneirismas (Anson et al., 1996; Nakatomi et al., 2000). Pastāv arī klīniskais intrakraniālu aneirismu iedalījums – disekcijas intrakraniālas aneirismas un infekcijas intrakraniālas aneirismas, kuras pēc formas pieder pie kāda no augstākminētiem morfoloģiskiem tipiem, un raksturojas ar relatīvi nelabvēlīgu klīnisko gaitu (Nakatomi et al., 2000).

**Maisveida intrakraniālas aneirismas histoloģiskā uzbūve.** Maisveida intrakraniālas aneirismas sienīgas uzbūvei ir dažas raksturīgas īpatnības, kas liecina par to, ka intrakraniāla aneirisma ir drīzāk patoloģiski izmainīta artērijas sienīga, nevis *de novo* radusies struktūra (Krex et al., 2001). Īstām maisveida intrakraniālām aneirismām ir *t. intima*, pilnībā izklāta no lūmena puses ar endotelija šūnām. Iekšējā elastīgā membrāna intrakraniālas aneirismas maisa sienīgā ir atrodama, taču ir daudz plānāka, un bieži fragmentēta (Scanarini et al., 1978). *Tunica media*

dažreiz ir atrodama pie ieejas intrakraniālas aneirismas kakliņā, taču pašā maisā tā pilnīgi izzūd. Lielāku intrakraniālas aneirismas maisa sieniņas daļu sastāda IV tipa kolagēns, kura saturs strauji aug aneirismai palielinoties (Suzuki et al., 1987). Artērijās šī tipa kolagēns ir atrodams *t. intima* sastāvā, savukārt *t. media* un *t. adventitia* lielākoties sastāv no III tipa kolagēna. *Tunica adventitia* arī ir atrodama intrakraniālas aneirismas sieniņā, taču izskatās izstiepta un plānāka, nekā artērijas sieniņā (Stehbens, 1963).

### **Intrakraniālu aneirismu patoģenēze un riska faktori**

Jau sen bija zināms, ka intrakraniālās artērijas ir īpaši predisponētas aneirismātiskai transformācijai. Šo likumsakarību skaidro ar vairākiem faktoriem, galvenie no kuriem ir:

- intrakraniālo artēriju sieniņas uzbūve, kas ir atšķirīga no citas lokalizācijas muskuļa tipa artēriju sieniņas uzbūves.
- īpatnējā *circulus arteriosus cerebri (Willisii)* hemodinamika.
- iedzimtība un pārmantotās slimības.
- ar dažādām patoloģijām saistīta ekstracelulārā matricsa pārbūve .
- citi, tai skaitā arī epidemioloģiski riska faktori (smēķēšana, hipertensija, sieviešu dzimums u.c.)

**Intrakraniālu artēriju sieniņas uzbūves īpatnības.** Intrakraniālo artēriju morfoloģiskā uzbūve un bioķīmiskais sastāvs būtiski atšķirās no ekstrakraniālās lokalizācijas līdzīga diametra muskuļa tipa artērijām:

- Iekšējā elastīgā membrāna cerebrālām artērijām ir biezāka, nekā ekstrakraniālām artērijām
- Cerebrālām artērijām trūkst ārējā elastīgā membrāna (Lee, 1995)



- *Tunica media* un *tunica adventitia* cerebrālām artērijām ir plānākas, nekā līdzīga diametra ekstrakraniālās lokalizācijas muskuļa tipa artērijām
- Elastīna saturs cerebrālajās artērijās ir mazāks, nekā ekstrakraniālajās artērijās. Šī atšķirība ir skaidrojama ne tikai ar ārējās elastīgās membrānas trūkumu cerebrālajām artērijām, bet arī ar relatīvi mazāku elastīna saturu *t. media* sastāvā.

No augstākminētā izriet, ka intrakraniālu artēriju sienīgas biezums ir plānāks, nekā līdzīga diametra ekstrakraniālām artērijām

**Smadzeņu artēriju bifurkācijas uzbūves īpatnības.** Cerebrālo artēriju bifurkācija ir zona, kur maisveida intrakraniālu aneirismu veidošanas risks ir ievērojami lielāks, nekā jebkurā citā vietā organismā (Canham et al., 2004). Šīs rajons raksturojas ar īpatnēju uzbūvi: tieši artēriju sadalīšanas zonās novēro *t. media* lokālu aizvietošanos ar kolagēna šķiedrām, ko agrāk uzskatīja par intrakraniālu aneirismu veidošanas pamatiemeslu, interpretējot *t. media* iztrūkumu, ka *locus minoris resistentiae*, jeb vājo vietu un aprakstot šo vietu, kā „mediālais defekts”. Vēlāk bija pierādīts, ka šīs zonas mehāniskā izturība ir pat lielāka, nekā parastā artērijas sienīga, un termins „mediālais defekts” tika aizvietots ar „mediālo spraugu” (*medial gap*), vai „mediālo šuvi” (*medial raphe*) (Chyate et al., 1990). Mediālās spraugas apvidū artērijas sienīga ir plānāka, jo *t. intima* un *t. adventitia* vairs nav atdalīti ar biezo gludās muskulatūras slāni, kā arī lokāli iztrūkst iekšējā elastīgā membrāna. III tipa kolagēna šķiedras, kas aizvieto *t. media* iet virzienā no viena artērijas zara uz otru. Mediālās spraugas ir atrodamas praktiski pie visām muskuļa tipa galvas smadzeņu artēriju bifurkācijām un tās garums ir atkarīgs no bifurkācijas leņķa: jo platāks ir leņķis, jo īsāka ir mediālā sprauga (Canham et al., 2004).

Vēl viena intrakraniālo artēriju bifurkāciju īpatnība ir „intīmas spilventiņi” (*intimal pads*, vai *intimal cushion*), kas ir *t. intima* cirkulārie sabiezējumi ap bifurkācijas zonu. Šie

sabiezīnājumi sastāv no gludiem miocītiem, kolagēna un elastīna. To precīza funkcija nav zināma, taču uzskata, ka tie kompensē *t. media* atrofiju, kas bieži ir novērojama uzreiz aiz intīmas spilventiņiem (Macfarlane et al., 1982). Agrāk uzskatīja, ka intīmas spilventiņi sekundāri saistīti ar masiveida intrakraniālu aneirismu ģenēzi, jo intrakraniālas aneirismas maiss bieži lokalizējas tieši aiz spilventiņa, taču tas fakts, ka intīmas spilventiņi ir atrodamī arī jauniem cilvēkiem un dzīvniekiem bez aterosklerotiskiem bojājumiem, liecina par pretējo (Stehbens, 1972).

***Circulus Willisii* hemodinamikas īpatnības.** Liela intrakraniālo intrakraniālu aneirismu daļa lokalizējas uz artērijām, kas izveido Vilīzija loku (*circulus arteriosus cerebri, TA*). Šī īpatnējā asinsvadu struktūra nodrošina asins šuntēšanos, ja kādā no smadzeņu artērijām samazinās spiediens (Ujie et al., 1996). Šāda spiediena diference var rasties vairāku fizioloģisku un patoloģisku stāvokļu rezultātā: afferento artēriju aterosklerotiskā lūmena stenozes dēļ, anatomiskās *circulus Willisii* īpatnības dēļ, piem., kāda loka artērijas hipoplāzija. Ir iespējama arī atgrieziniskas plūsmas virziena izmaiņas smadzeņu pusložu atšķirīga pieprasījuma pēc skābekļa dēļ, kura rezultātā starp smadzeņu puslodēm parādās perifērā spiediena gradients (Kerber et al., 1999). Visi šie faktori ietekmē asins plūsmas virzienu, ātrumu un turbulenci, radot tā saucamo "hemodinamisko stresu", kas izraisa lokālu endotēlija bojājumu (Ujie et al., 1996). No vairākiem hemodinamiskiem spēkiem par svarīgāko intrakraniālas aneirismas iniciācijas procesā tiek pieņemts bīdes, jeb tangenciālais spēks (shear stress), kas ir vērsts paralēli asinsvada sieniņai (Feng et al., 2004; Foutrakis et al., 1999; Burleson et al., 1996). *Circulus Willisii* virtuālā floumetrijas modelēšana, izmantojot nespiežama šķidrums un rigīda asinsvada modeli pierādīja, ka asinsvadu diametru starpības un zaru leņķu asimetrija būtiski ietekmē asinsvada sieniņas tangenciālā spēka intensitāti un sadalījumu (Shojima et al., 2004; Feng et al., 2004). Pie tām šī spēka maksimumus konstatē tieši intrakraniālu aneirismu lokalizāciju vietās un pie tādiem

Vilīzija loka variantiem, kuriem ir pierādīta korelācija ar intrakraniālas aneirismas rašanos (Alnæs et al., 2007).

Vilīzija loka varianti, kas korelē ar augstāku intrakraniālas aneirismas incidenci ir labi izpētīti (Krex et al., 2001; Kayembe et al., 1984; Eftekhar et al., 2006). Šī korelācija ir statistiski ticama ACA A1 segmentu asimetrijas gadījumā, kad AComA intrakraniālas aneirismas rašanas risks ir lielāks ar būtiskuma līmeni  $p < 0,05$  (Kayembe et al., 1984; Mackenzie, 1991).

### **Iedzimtie riska faktori.**

Iedzimtības faktora loma intrakraniālo aneirismu izveidošanā un ruptūrā tiek aktīvi pētīta, jo skaidri definētu riska grupu selekcijas un skrīnings varētu palīdzēt savlaicīgi atrast un izārstēt nerupturētās intrakraniālas aneirismas ar augstāku ruptūras risku. Pētījumus, kas mēģina atrisināt šo problēmu varētu sadalīt trijās grupās:

1. pētījumi, kas apkopo datus par ģimenes predispozīciju (tā saucamais „*family SAH*”, vai „ģimenes SAH” fenomens);
2. pētījumi, kas mēģina pierādīt dažādu patoloģiju saistību ar intrakraniālām aneirismām;
3. pētījumi, kas analizē genotipa īpatnības (dažādu gēnu mutācijas) pacientiem ar esošām intrakraniālām aneirismām, vai notikusi ruptūra.

### **Ģimenes predispozīcija**

Pirmie literatūras dati par intrakraniālām aneirismām starp tuviem radniekiem parādījās pagājušā gadsimta 60. gadu sākumā (Chakravorty et al., 1996; Ullrich, 1960). Vēlāk tika veikti plašāki pētījumi ar ievērojami atšķirīgiem rezultātiem. Tā 1993 Ronkainen et al., 1993 un Kojima et al., 1998, apkopojot datus par attiecīgi 1150 un 8680 cilvēkiem, ziņoja par 10% intrakraniālu

aneirismu prevalenci ģimenēs, kurās kādam no tuviem radniekiem ir pozitīva SAH vēsture. Līdzīgs pētījums tika veikts Minesotas štatā (Schievink et al., 1995): tika noteikts, ka no 81 pacientiem ar pieradītu intrakraniālas aneirismas ruptūru, 20% bija pirmās, vai otrās pakāpes radnieki ar SAH anamnēzi. Nakagawa et al., 1999, meklējot asimptomātiskās nerupturējošās intrakraniālas aneirismas cilvēkiem ar SAH ģimenes anamnēzē, atklāja ka to incidence Japāņiem sastāda 13.9% pret 6% kontroles grupā. Savukārt intrakraniālu aneirismu veidošanas risks cilvēkiem, kuru radniekiem ir atrastas intrakraniālās aneirismas, ir vismaz četras reizes augstāks, nekā vispār populācijā (Ronkainen et al., 1997). Ja salīdzina SAH risku tikai pirmās pakāpes radniekiem, tad ģimenēs ar SAH anamnēzi tas ir 3-7 reizes augstāks, nekā kopējā populācijā (Bromberg et al., 1995).

Vairāki pētījumi ir pierādījuši, ka prognoze cilvēkiem ar intrakraniālu aneirismu un SAH ģimenes anamnēzē ievērojami atšķiras no sporādiskām intrakraniālām aneirismām. Šādas intrakraniālas aneirismas attīstās gados jaunākiem cilvēkiem un to izmēri plīstot ir mazāki. (Bromberg et al., 1995; Kasuya et al., 2000; Ohashi et al., 2004; Leblanc, 1995; Leblanc et al., 1996). Īpaši predisponēti intrakraniālu aneirismu agrīnai attīstībai un ruptūrai ir sievietes no ģimenēm ar SAH vēsturi. Vecuma grupā līdz 50 gadiem to īpatsvars ir 78%, salīdzinot ar 45% sporādiskām intrakraniālām aneirismām. Arī intrakraniālas aneirismas ruptūra ģimenes intrakraniālu aneirismu grupā notiek ticami biežāk: 59% pret 31% (Leblanc, 1996; Nahed et al., 2005).

Pēdējā gadu desmita pētījumi par intrakraniālu aneirismu iedzimtību pierādīja, ka ģimenes tipa intrakraniālu aneirismu populācija nav homogēna, un sastāv no subpopulācijām ar dažādiem iedzimtības tipiem un atšķirīgām pazīmes penetrācijas pakāpēm (Bromberg et al., 1995). Tā vienā no lielākajiem pētījumiem, kurā ģenētiskā analizē tika iesaistītas 346 somu ģimemes, kurās diviem, vai vairāk kā diviem ģimenes locekļiem tika diagnosticētas intrakraniālās aneirismas,

pierādīja, ka intrakraniālu aneirismu iedzimtība 57.2% tiek pārmantota pēc autosomāli recesīvā tipa, 36.4% – pēc autosomāli dominantā tipa, un 5.5% – pēc autosomāli dominantā tipa ar nepilnu penetranci (Wills et al., 2004).

Līdz šīm joprojām nav atrasts gēns, kura mutācija ar augstu jutību un specifiskumu norādītu uz intrakraniālu aneirismu veidošanās, vai ruptūras risku cilvēkiem no dažādām etniskām grupām. Taču šī uzdevuma atrisināšanai tiek pielikti milzīgi finansu un cilvēku resursi.

Pastāv divas principiāli atšķirīgās gēnu-kandidātu atlasīšanas pieejas:

1. *case control* genu polimorfisma pētījumi pacientiem ar sindromiem, kuru saistība ar augstāku intrakraniālu aneirismu incidenci ir zinātniski pierādīta
2. *case control* genu polimorfisma pētījumi pacientiem ar pierādītām intrakraniālām aneirismām

Promocijas darba sadaļas „Iedzimtie riska faktori” struktūra atspoguļo augstākminētu pētījuma dizaina variantus attiecīgās subsadaļās:

1. Iedzimtās patoloģijas saistītas ar paaugstinātu intrakraniālu aneirismu incidenci
2. Gēni, saistīti ar biežāku intrakraniālu aneirismu incidenci

### **Iedzimtās patoloģijas kuras saistītas ar paaugstinātu SAH incidenci.**

Dažām iedzimtām patoloģijām ir paaugstināta konkordance ar intrakraniālām aneirismām. Tāda korelācija ir pierādīta autosomāli dominantai nieru policistozes slimībai, *Ehler's-Danlos* sindroma IV tipam un medikamentozi ārstējamam aldosteronismam (Chapman et al., 1992; Broderick et al., 2005; Nahed et al., 2007). Attiecībā par Marfāna sindroma saistību ar intrakraniālām aneirismām viennozīmīgu slēdzienu joprojām nevar sniegt.

**Autosomāli dominantā nieru policistozes slimība.** Intrakraniālu aneirismu saistība ar nieru policistozes slimību bija zināma jau sen, taču to prevalenci korekti varēja novērtēt tikai pēdējā dekādē, kad tika ieviestas jaunas neinvazīvās intrakraniālu aneirismu diagnosticēšanas metodes – CT-angiogrāfija un MR-angiogrāfija. Šī prevalence prospektīvos pētījumos sastāda ~8% (4-11.7%) (Schrier et al., 2004; Chapman et al., 1992; Ruggieri et al., 1994), kas ir apmēram četras reizes vairāk, nekā vispārīgā populācijā (Rinkel et al., 1998). Intrakraniālas aneirismas ruptūras incidence pacientiem ar nieru policistozi pēc Ročestera pētījuma datiem (Schievink et al., 1992) ir ~1/2000 ruptūras gadā, vai piecas reizes lielāka, nekā kopējā populācijā (Schievink et al., 1997). Ņemot vērā augstākminētu intrakraniālas aneirismas prevalenci pacientiem ar nieru policistozi (1:4), var secināt, ka intrakraniālas aneirismas ruptūras risks pacientiem ar nieru policistozi būtiski neatšķirās no vispārīgās populācijas.

Pēc vairāku pētījumu datiem (Chapman et al., 1992; Schievink et al., 1992; Graf et al., 2002) intrakraniālas aneirismas ruptūra pacientiem ar nieru policistozi vidēji notiek 41 gada vecumā, kas drīzāk atbilst ruptūras vecumam, ko novēro pie intrakraniālas aneirismas ģimenes formām un kas ir vienu dekādi agrīnāk, nekā pie sporādiskām intrakraniālām aneirismām (Wiebers et al., 2003).

Agrāk palielinātu intrakraniālu aneirismu veidošanas risku pacientiem ar nieru policistozi saistīja ar hipertensiju, ko bieži novēro šiem pacientiem, taču daži fakti drīzāk liek domāt par ADPKD gēna vadošo lomu (Pirson et al., 2002). Nieru policistozes slimības attīstību nosaka *PKD1* un *PKD2* gēnu mutācija (Veldhuisen et al., 1999; Boucher et al., 2004). Tika pierādīts, ka membrānas proteīni, kuru ekspresiju regulē šie gēni nosaka arī asinsvadu sienīgas stabilitāti (Kim et al., 2000; Wu et al., 2000). Cilvēkam šie proteīni tiek ekspresēti asinsvadu gludajos miocītos un regulē šo šūnu savstarpējo mijiedarbību, ka arī mijiedarbību ar asinsvada elastīgo membrānu

un endotēlija šūnām. *PKD1* un *PKD2* gēnu mutācija un attiecīgu proteīnu struktūras izmaiņas ietekmē šo mijiedarbību un, iespējams, padara asinsvada sienīņu trauslāku (Torres et al., 2001).

**Marfāna sindroms.** Marfāna sindroms ir iedzimta patoloģija, pārmantota pēc autosomāli dominantā tipa, ar incidenci ap 1/10000 (Dean, 2002; Ffaracs et al., 1987). Tās patoģenēzes pamatā ir fibrillīna-1 gēnā (*FBNI*) mutācija, kas izsauc defektīvā fibrillīna ekspresiju. Rezultātā tiek traucēta fibrillīna monomēru polimerizācija, pieaug to proteolīze, kas savukārt traucē gludo miocītu savienošanos ar ekstracelullāro matriksu un paaugstina audu augšanas faktoru (*TGFβ*) ekspresiju (Robinson et al., 2006). Caur sekundāriem un terciāriem efektiem klīniski tas izpaužas kā garo kaulu paātrināta augšanu, skeleta deformācija, lēcas dislokācija, elastīgu asinsvadu intrakraniālu aneirismu un paaugstinātu intīmas dissekcijas risku (Dean, 2002).

Gan zinātniskajā literatūrā (Schievink et al., 1997; Latter et al., 1989; Ohyama et al., 1992; Higashida et al., 1988; Stehbens et al., 1989) gan arī atzītās mācību grāmatās (Adams et al., 1991; Toole et al., 1989; Osborne, 1999) ir iesakņojies uzskats, ka Marfāna sindroms ir saistīts ar paaugstinātu intrakraniālu aneirismu incidenci un ruptūru. Tomēr jāatzīmē, ka pārsvarā šie dati pamatojas uz autopsijas rezultātiem, vai klīnisku gadījumu aprakstiem. Pēdējā gadu desmitā parādījās daži pētījumi ar rezultātiem, kas noliedz šo saistību. Tā 1996. gadā publicētajā Van der Berga pētījumā, tika analizēti 135 Marfāna sindroma pacientu dati saistībā ar subarahnoidālu asinsizplūdumu, vai simptomātiskām intrakraniālām aneirismām. Kopskaitā retrospektīvi tika apkopoti 2850 pacientu gadi un prospektīvi – 581 pacientu gadi un netika konstatēts neviens SAH gadījums. Citā pētījumā, kas tika veikts Džona Hopkina hospitālī un pamatojas uz autopsiju rezultātiem, intrakraniālu aneirismu prevalence Marfāna sindroma pacientiem būtiski neatšķīrās no vispārīgās populācijas datiem ( $p=0,31$ ) (Conway et al., 1999).

Jāsecina, patreiz trūkst ticami dati par Marfāna sindroma saistību ar intrakraniālām aneirismām.

**IV tipa Ehlers-Danlos sindroms.** *Ehlers-Danlos* sindroms ir saistaudu slimību grupa, kas raksturojas ar dažādas pakāpes saišu un ādas hiperelasticitāti, vieglu audu ievainojamību un patoloģisku brūces dzīšanu (Pope et al., 1983). Kopskaitā izšķir desmit sindroma tipus, kurām ir atšķirīgas ģenētiskas, klīniskas un bioķīmiskas īpatnības (Rand-Hendriksen et al., 2006).

Pacienti ar IV tipa *Ehlers-Danlos* sindromu bez minētiem simptomiem raksturojas ar tieksmi uz artēriju un iekšējo orgānu plīsumiem, agrīnu dzimumnobriešanu, pneimotoraksa veidošanos un multiplu intrakraniālu aneirismu attīstību (Schievink et al., 1990; Barabas, 1967; Germain, 2007). Šī sindroma IV tipa iedzimtība ir gan autosomāli dominanta, gan autosomāli recesīva (Pepin et al., 2000), bet visos gadījumos mutācija skar 3. tipa prokolagēna gēnu (COL3A1), izraisot šī kolagēna tipa trūkumu audos, kas savukārt nosaka audu mehāniskās izturības mazināšanos (Pope et al., 1975; Pope et al., 1983).

Šī sindroma incidence un prevalence joprojām ir neizpētīta, jo patoloģija ir ļoti reta un diagnoze visbiežāk balstās uz patanatomiskās ekspertīzes slēdzienu. Taču orientējoši incidence atrodas intervālā no 1/100 000 līdz 1/500 000 cilvēku. Vidējais dzīves ilgums ir 48 gadi un galvenais nāves iemesls (80%) ir artērijas plīsums, no kuriem intrakraniālu aneirismu plīsums sastāda ~7% (Pepin et al., 2000). Pie tam šīs intrakraniālās aneirismas paradās jau bērnībā (Kato et al., 2001) un, kā likums, ir multiplas (De Witte et al., 1997).

Angiogrāfiski sindroms raksturojas ar vaskulītam līdzīgu ainu, multiplām intrakraniālām aneirismām un pseidoaneirismām dažādos artēriju baseinos uz negatīvās seroloģiskās atradnes fona (Bloch et al., 2001). Vispārpieņemts ir uzskats, ka perkutānās transarateriālās iejaukšanas pacientiem ar *Ehlers-Danlos* IV tipa sindromu ir kontrindicēta augstu jatrogēnu komplikāciju



risku dēļ (Germain, 2006; Slingernberg, 1980). Tāpēc pie intrakraniālu aneirismu ruptūrām priekšroka tiek dota neiroķirurģiskai klipācijai. (Schievink et al., 2002).

**Medikamentozi korigējams hiperaldosteronisms.** Medikamentozi korigējams hiperaldosteronisms ir autosomāli dominanta iedzimta endokrīnā patoloģija, kas tika izdalīta atsevišķā sindromā pagājušā gadsimta 60-os gados (Sutherland et al., 1996; Salti et al., 1969). Pēc būtības tas ir primārā aldosteronisma apakštips (tā saucamais I tipa ģimenes hiperaldosteronisms) pie kura aldosterona sekrēcija tiek ekskluzīvi regulēta ar AKTH un kurš padodas patoģenētiskai terapijai ar glikokortikoīdiem. Sindroma ģenētiskais pamats ir labi izpētīts un tas ir saistīts ar himēriskā gēna duplikāciju, kura rezultātā tiek ekspresēta defektīva aldosterona sintāze (Takeda, 2001; Pascoe et al., 1992).

Klīniski sindroms izpaužas kā agrīna smaga hipertensija ar izteiktu tieksmi uz hemorāģiskām, tai skaitā intrakraniālām komplikācijām (Dluhy et al., 2001), ko bija pierādījis *Litchfield* pētījums (Litchfield et al., 1998). Tajā tika iekļauti 27 ciltskoki ar pierādītu medikamentozi korigējamu hiperaldosteronismu. Kopskaitā tika iekļauti 376 cilvēki, no kuriem 167 šī patoloģija tika dokumentāli pierādīta cilvēkiem ar ģenētisku skrīningu, vai deksametazona supresijas testu. Ar varbūtības līmeni  $p < 0.001$  tika pierādīts, ka pacientiem ar pierādītu cerebrovaskulāru patoloģiju (artēriju dissekcija, SAH, hemorāģisks insults, nehemorāģisks insults, līdz 55 gadu vecumam), intrakraniālās aneirismas ir sastopamas ievērojami biežāk, nekā viņu radniekiem bez hiperaldosteronisma. Pie tām gan rupturētas, gan nerupturētas intrakraniālās aneirismas tika konstatētas tikai patoloģijas grupā. Pētījuma autoriem tas ļāva secināt, ka intrakraniālu aneirismu incidence, ka arī SAH incidence pacientiem ar medikamentozi korigējamu hiperaldosteronismu ir būtiski lielāka, nekā vidēji populācijā, kas arī tika plaši akceptēts (Dluhy et al., 1994; Nahed et al., 2007; Wyckoff et al., 2000).

### **Gēnu saistība ar intrakraniālām aneirismām.**

Zinātniskajā literatūrā vispārpieņemts ir fakts, ka ekstracellulārā matricas remodelācijai ir vadošā loma intrakraniālu aneirismu patoģenēzē (Krex et al., 2003; Nahed et al., 2007; Todor et al., 1998). Ekstracellulārā matricas dinamiskās remodelācijas kļūdas viennozīmīgi ietekmē asinsvada sienīgas izturību, izmainot tās aktīvo un pasīvo iestiepšanas rezistenci. Šo pieņēmumu apliecina tas, ka intrakraniālas aneirismas sienīgas galvenās sastāvdaļas – kolagēns un elastīns – vienmēr ir strukturāli izmainīti. Tāpēc visvairāk, saistībā ar intrakraniālām aneirismām, tiek pētīti gēni, kas ekspresē proteīnus, iesaistītus kolagēna un / vai elastīna metabolismā.

Dažu gēnu-kandidātu polimorfisma saistība ar intrakraniālām aneirismām pie līdzīgiem pētījuma dizainiem, izradās absolūti atšķirīga (endoglinā (Takenaka et al., 1999; Onda et al., 2003), un transformējošā augšanas faktora -  $\beta$  receptoru mutācijas (Loeys et al., 2005; Loeys et al., 2006; Nahed et al., 2007)). Bet citu gēnu polimorfisms (elastīna, elastāzes,  $\alpha 1$  -antitripsīna, slāpekļa oksīda sintāzes gēni) tiešām ir saistīts ar intrakraniālu aneirismu patoģenēzi atsevišķām populācijām, vai etniskām grupām.

**Elastīna gēns.** 2001. gadā Japānā tika veikts pētījums, kurā tika iesaistīti 102 sibliņu pāris ar angiogrāfiski (konvencionāli, ar CT, vai MR tehniku) pierādītām intrakraniālām aneirismām (Onda et al., 2001). Izmeklēts tika viss genoms ar mērķi identificēt vietu, kuras polimorfisms ir maksimāli saistīts ar intrakraniālām aneirismām. Tāda saistība tika identificētas vairākas allēles, taču statistiski ticama korelācija tika konstatēta hromosomas 5q22-31 apvidū (maksimālais starpības indeksa logaritma skaits – 3.22). Korelācijas maksimums tika konstatēts elastīna gēna apvidū, kur *ELN* gēna polimorfisms haplotipā starp 20. un 23. intronu ir saistīts ar intrakraniālām aneirismām ar varbūtības līmeni  $p = 000000.381$  un 4.39 reizes palielinātu

intrakraniālu aneirismu veidošanās risku homozigotiem pacientiem. Šos rezultātus apliecināja līdzīga dizaina *Farnhama* pētījums (Farnham et al., 2004), kurā tika iekļauti 13 ciltskoki ar kopskaitā 39 dokumentētiem intrakraniālu aneirismu gadījumiem. Te SAH un elastīna gēna polimorfisma korelācija tika apliecināta ar varbūtības līmeni  $p = 0.001$ .

Vēlāk japāņu un korejiešu zinātnieku grupa, turpinot pētīt ELN gēna saistību ar intrakraniālām aneirismām, definēja arī konkrētu nukleotīdu polimorfismu, kuru kombinācija ir ar maksimālu intrakraniālu aneirismu veidošanas risku ( $p = 0.000012$ ) Korejas populācijai (Akagawa et al., 2006).

Līdzīgi rezultāti tika iegūti Nīderlandē 2004. gadā pētījumā (Ruigrok et al., 2004) „*dutch*” populācijā, kurā tika mērķtiecīgi pētīta tieši elastīna gena viena-nukleotīda polimorfisma (SNPs) haplotipa korelācija ar sporādiskām intrakraniālām aneirismām. Pētījumā tika iekļauti 167 SAH pacienti un 167 kontroles pacienti, kuriem tika veikta elastīna gēna genotipēšana. Rezultātā statistiski ticama SAH korelācija tika konstatēta pacientiem ar nukleotīdas polimorfismu elastīna gēna 22. eksona ( $p = 0.004$ ). Vēl jo vairāk elastīna gēna mutācijas saistību ar SAH apliecina secīgs statistiskās ticamības kāpums attiecīgi pie 2, vai 3 gēnā iekļautām polimorfām nukleotīdām.

Atsevišķos pētījumos elastīna gēna haplotipa, vai vienas nukleotīdas polimorfisma saistība ar intrakraniālu aneirismu attīstību. Nemot vērā, ka šajos pētījumos tika analizēts kaukāziešu populācijas ģenētiskais materiāls, jādodomā, ka tai, atšķirībā no japāņu populācijas ir raksturīgi citi elastīna gēna varianti, kuri saistīti ar intrakraniālām aneirismām (Krex et al., 2004).

**Elastāze un  $\alpha$ -antitripsīns.** Elastāze ir proteolītisks ferments, kas sašķeļ ekstracelullārā matricas komponentes – kolagēnu, elastīnu un citus proteīnus (McDonald et al., 1980; Plow, 1982). Šo fermentu izdala polimorfonukleārie leukocīti un tas tiek inaktivēts, saistoties ar  $\alpha$ -

antitripsīnu, veidojot stabilu seruma kompleksu (Remold-O'Donnell et al., 1989; Watanabe et al., 1990). Tāpēc tika pieļauts, ka bilances izjaukšana starp aktīvo un inaktivēto elastāzi var būt saistīta ar intrakraniālu aneirismu veidošanos (Schievink et al., 1996; St Jean et al., 1996). Biežākā vaskulārā  $\alpha$ -antitripsīna deficīta komplikācija ir artēriju, tai skaitā arī intrakraniālu artēriju disekcija (Schievink et al., 1998; Schievink et al., 1994; Pezzini et al., 2002). Ir zināms arī tas, ka pacientiem ar spontānu brahiocefālo artēriju disekciju ir paaugstināts intrakraniālu aneirismu risks (Schievink et al., 1992; Schievink et al., 1991). Pieņēmums, ka  $\alpha$ -antitripsīna deficīts ir saistīts ar intrakraniālām aneirismām balstās uz klīnisku gadījumu aprakstiem. Pie tām vairākos no šādiem klīniskiem gadījumiem patoloģija ir kompleksa un ietver multiplu atsevišķu nozoloģiju kombināciju (Schievink et al., 1996; Schievink et al., 1994; Plaschke et al., 1996). Pašreiz plašākais ir 1996. gada Meijo klīnikas pētījums (Schievink et al., 1996), kurā intrakraniālu aneirismu pacientu  $\alpha$ -antitripsīna fenotips (100 pacienti) tika salīdzināts ar populācijas fenotipu (904 cilvēki) un ar augstu statistisku ticamību ( $p = 0.005$ ) pierādīja  $\alpha$ -antitripsīna heterozigotiskā deficīta fenotipu tieši intrakraniālas aneirismas pacientiem (16% / 7%). Atsevišķos pētījumos ar relatīvi nelielu pacientu skaitu tika pierādīta arī elastāzes līmeņa paaugstināšanās intrakraniālo aneirismu pacientiem (Baker et al., 1995; Connolly et al., 1997).

**Endotelija slāpekļa oksīda sintāze (*eNOS*).** Ir labi zināma *eNOS* gēna polimorfisma korelācija ar paaugstinātu kardiovaskulāru slimību incidenci (Wang et al., 2000). Vairākos eksperimentālajos pētījumos uz dzīvniekiem tika pierādīta arī dažādu slāpekļa oksīda sintāzes paveidu loma ekstra- un intrakraniālu aneirismu attīstībā (Fukada et al., 2000; Johanning et al., 2001).

Viens no pirmajiem pētījumiem, kas mēģināja pierādīt *eNOS* gēna polimorfisma un intrakraniālas aneirismas ruptūras korelāciju cilvēkiem tika veikts Meijo klīnikā. 2003. gadā tika

publicēti dati, saskaņā ar kuriem ticama *eNOS* gēna polimorfisma biežuma atšķirība pacientiem ar rupturētu intrakraniālu aneirismu un kontroles grupu netika atrasta, taču tika konstatēta cita likumsakarība: ar augstu statistisku ticamību ( $p = 0.03$ ) tika pierādīts, ka *eNOS* T-786 genotips nosaka intrakraniālas aneirismas diametru pie kura tā plīst. Heterozigotiem pacientiem intrakraniālas aneirismas plīst, sasniedzot daudz lielāku diametru, nekā homozigotiem (Khurana et al., 2003). Vēlāk šī paša zinātnieku grupa, turpinot pētīt *eNOS* gēna polimorfisma kombinācijas, atrada, ka pieaugot gēna vienas nukleotīdas mutāciju skaitam specifiskās pozīcijās, secīgi pieaug arī intrakraniālu aneirismu tendence plīst pie mazāka diametra (Khurana et al., 2005).

Vēlāk veiktie plašākie pētījumi ar Japānas un Korejas populācijām nav atraduši ticamu korelāciju starp *eNOS* gēna polimorfismu un intrakraniālo aneirismu tieksmi plīst pie mazākiem izmēriem (Song et al., 2006; Akagawa et al., 2005; Krichek et al., 2006). Šāda rezultātu nesakrītība liek domāt par to, ka dažādas rases populācijām slāpekļa oksīda sintāzes mutācijām ir atšķirīgas bioķīmiskās un klīniskās sekas.

### **Iegūtie riska faktori**

Vienlaikus ar riska faktoriem, kas paaugstina intrakraniālu aneirismu prevalenci un ruptūras incidenci, ir atrasti arī daži protekcijas faktori, kas attiecīgi mazina intrakraniālu aneirismu prevalenci un plīsuma incidenci populācijā.

### **Risku paaugstinošie faktori**

Jautājums par to, kādi iegūtie faktori paaugstina SAH risku ir būtisks. Īpaši cilvēkiem ar ģenētisku predispozīciju un cilvēkiem ar gadījuma atradnes neliela izmēra intrakraniālu

aneirismu. Pirmie lielie prospektīvie pētījumi par riska faktoriem tika publicēti tikai pagājušā gadsimta 70. gadu beigās (Petitti et al., 1978), bet pirmā literatūras datu meta-analīze tika publicēta tikai 1996. gadā. Šajā publikācijā pēc universāliem kritērijiem tika analizēti tikai prospektīvie riska faktoru pētījumi, kas tika publicēti Lielbritānijas medicīnas žurnālos (Teunissen et al., 1996). Vēlāk, 2005. gadā, šī paša zinātnieku grupa nopublicēja jaunu apkopojumu, kurā tika ietverti 3044 *case-control* pētījumu gadījumi un 9 223 763 cilvēka novērošanas gadu no kohortas pētījumiem (Feigin et al., 2005). Pēc šīs meta-analīzes rezultātiem, par svarīgākiem iegūtiem SAH riska faktoriem tika atzīta smēķēšana, arteriālā hipertensija un pārlietu alkohola lietošana.

**Smēķēšana.** Smēķēšana ir sen atzīta par intrakraniālas aneirismas ruptūras riska faktoru. Pirmais kohortas pētījums tika publicēts 1978. gadā (Petitti et al., 1978) un kopš tā laika smēķēšanas ietekme uz SAH risku tika pētīta vairākos kohortas un prospektīvi dizainētos *case-control* pētījumos. Kohortas pētījumos starpības koeficients (*odds ratio, OR*) smēķētājiem svārstās no 1.75 (Kurth et al., 2003) līdz 5.7 (Petitti et al., 1978), bet *case-control* pētījumos relatīvā riska svārstības atrodas robežās no 2.7 (Fogelholm et al., 1987) līdz 7.3 (Juvola et al., 1993). Atsevišķos pētījumos tika pierādīta arī relatīva riska kāpums līdz ar izsmēķējamo cigarešu daudzuma palielinājumu (Bonita, 1986; Kubota et al., 2001), ka arī SAH riska mazināšanās, atmetot smēķēšanu (Isaksen et al., 2002; Kowachi et al., 1993; Kurth et al., 2003). 2005. gada literatūras datu meta-analīzē (Feigin et al., 2005) tika izsecināts, ka SAH risks smēķētājiem, salīdzinot ar nesmēķējošiem ir lielāks 2.2 – 3.1 reizēs un pēc kohortas pētījumu datiem smēķējošām sievietēm SAH risks ir divreiz lielāks, nekā smēķējošiem vīriešiem.

Vadošais patoģenētiskais mehānisms, kas paaugstina intrakraniālas aneirismas ruptūras risku, acīmredzot ir saistīts ar  $\alpha 1$  -antitripsīna aktivitātes samazināšanos smēķētājiem. Šis enzīms

ir viens no svarīgākiem elastāzes inhibitoriem. Paaugstinoties elastāzes koncentrācijai audos, tiek pātrināti kolagēna un elastīna katabolisma procesi, kas smēķētājiem primāri nosaka plaušu stromas alterāciju ar sekojošu plaušu emfizēmas attīstību (Gaetani et al., 1996). Antitripsīna aktivitāte mazinās ne tikai lokāli plaušās, bet arī asins plazmā, tātad smēķēšana inducē sistēmisku antitripsīna deficītu, kas savukārt izjauc kolagēna un elastīna katabolisma / anabolisma līdzsvaru asinsvadu sienīnās (Fogelholm et al., 1987; Gaetani et al., 1996), būtiski paaugstinot intrakraniālas aneirismas ruptūras risku.

**Arteriālā hipertensija.** Vēsturiski hipertensija ilgi tika uzskatīta par galveno SAH riska faktoru (Inman, 1979). Tas arī ir viens no vislabāk izpētītiem riska faktoriem, jo hemodinamiskais stress, ko rāda hipertensija ir acīmredzami saistīts ar intrakraniālu aneirismu ruptūru (Ohkuma et al., 2003; Kleinpeter et al., 2002). Šīs apgalvojums tika vairakkārt apliecināts prospektīvajos pētījumos: kohortas pētījumos starpības koeficients svārstās robežās no ~2 līdz 3.2 (Yano et al., 1989; Knekt et al., 1991; Feigin et al., 2005), toties *case-control* hipertensijas relatīvā riska svārstības ir ievērojamākas – no ~1.5 (Anderson et al., 2003; Kunze et al., 2000; Juvela et al., 1993) līdz >6 (Inman, 1979; Canhão et al., 1994). Taču vidēji SAH riska pieaugums hipertensīviem pacientiem sastāda ~2.5 reizes (Feigin et al., 2005).

Ja hipertensija kombinējas ar smēķēšanu, SAH relatīvais risks pieaug eksponenciāli līdz 15-18 reizēm (Bonita, 1986; Knekt et al., 1991), salīdzinot ar nesmēķējošiem normotensīviem cilvēkiem. Ir zināms arī tas, ka sievietēm hipertensija, kā intrakraniālas aneirismas ruptūras riska faktors ir ~30% bīstamāks, nekā vīriešiem (Feigin et al., 2005).

**Alkohola lietošana.** Pirmais *case-control* pētījums, kurā alkohola lietošana tika definēta par neatkarīgu subarahnoidālā saasiņojuma riska faktoru, tika publicēta 1992. gadā (Longstreth et

al., 1992; Juvela et al., 1993). Šis secinājums vēlāk tika apliecināts gan plašākos *case-control* pētījumos (Longstreth et al., 1992; Juvela et al., 1993; Kissela et al., 2002), gan arī kohortas pētījumos (Donahue et al., 1986; Sankai et al., 2000; Stampfer et al., 1988). Atsevišķos pētījumos par alkohola lietošanu kā par neatkarīgu SAH riska faktoru nerasniedza nepieciešamu statistisku būtiskuma līmeni (Klatsky et al., 2002; Gill et al., 1991; Qureshi et al., 2001; Anderson et al., 2003), taču praktiski visos šajos pētījumos tika parādīts SAH riska kāpums, palielinoties dienas alkohola devai. Pie tām mērena alkohola lietošana atsevišķās publikācijās tika atzīta par protektīvu faktoru attiecībā uz SAH (Longstreth et al., 1992; Kissela et al., 2002). Pārsniedzot noteikto sliekšni (~150 g/nedēļā), SAH risks, salīdzinot ar kontroles populācijas datiem, divkārtojas (Feigin et al., 2005). Alkohola lietošana pasliktina arī prognozi attiecībā uz rerpūrtūras risku un vēlīnās smadzeņu išēmijas risku.

Pētījuma dizains ir galvenais šādu pētījumu limitējošs faktors, jo, bieži vien kohortas pētījumi iekļauj nepietiekošu cilvēku skaitu, lai statistiski ticami atdalītu vienu no pārējiem iespējamiem riska faktoriem, piemēram, smēķēšanu no alkohola lietošanas. Savukārt *case-control* pētījumu trūkumi ir saistāmi ar kontroles grupas selekciju. Vēl grūtāk prospektīvi paredzēt un izvērtēt iespējamās izmaiņas alkohola lietošanas ieradumos. Ir acīmredzams arī tas, ka tieši smagi alkohola lietotāji, kuriem SAH risks visticamāk ir ievērojami augstāks, ir tā cilvēku populācija, kuras kontrole ir visgrūtāk realizējama. Praktiski nevar prospektīvi izvērtēt alkohola lietošanas periodiskumu un pīķus, kas arī var izrādīties svarīgi SAH riska faktori.

### **Risku pazeminošie faktori**

Dažādā laikā dažādi faktori tika atzīti par protektīviem attiecībā uz intrakraniālas aneirismas SAH:

- perorālā kontracepcija (Bonita, 1986)



- smaga fiziskā aktivitāte (Abbott et al., 1994)
- samazināts ķermeņa masas indekss (Suh et al., 2001)
- cukura diabēts (Kunze et al., 2000)
- hormonu aizstājējterapija (Longstreth et al., 1994)
- hiperholesterinēmija (Ohkuma et al., 2003)

Katrs no minētiem faktoriem izraisījis plašās diskusijas zinātniskajā literatūrā; tika veikti lieli epidemioloģiskie pētījumi, kas mēģināja precizēt protektīvā efekta stabilitāti dažādās populācijās, dažādās dzimuma un vecuma grupās. Šobrīd var uzskatīt ka tikai pēdējie trīs no minētiem faktoriem parāda stabilu (kaut arī ne vienmēr statistiski ticamu) SAH riska pazeminošo efektu vairākos konsekventos epidemioloģiskos pētījumos. Pārējo faktoru korelācija ar SAH prevalenci izmekētajās populācijās ir ļoti variabla – no statistiski nenozīmīgas līdz negatīvajam efektam: tā pēc Pasaules Veselības organizācijas datiem, publicētiem 1996. gadā (WHO report, 1996), perorālās kontracepcijas lietošana bija saistīta ar minimālu SAH riska palielināšanos atsevišķām sievietu vecuma grupām. Smaga fiziskā aktivitāte divos pieejamos plašos *case-control* pētījumos, izrādījās ar pilnīgi pretējiem efektiem uz SAH risku (Fann et al., 2000; Anderson et al., 2004). Arī samazināts ķermeņa masas indekss divos pieejamos *case-control* pētījumos izrādījās bez (Longstreth et al., 1994), vai arī ar vāji izteiktu SAH riska palielinošu ietekmi (Kissela et al., 2002).

**Hormonu aizstājējterapija.** Sievietēm vecumā no 50 līdz 59 gadiem intrakraniālu aneirismu ruptūras incidence sasniedz maksimumu (Stober et al., 1985). Par cik šis laika periods sakrīt ar pēcmenopauzes periodu, tika uzskatīts, ka estrogēna deficīts ir saistīts ar paaugstinātu intrakraniālu aneirismu veidošanas un ruptūras risku. Šī teorija tika veiksmīgi pārbaudīta uz

dzīvnieku modeļa (Jamous et al, 2005). Attiecīgi, kompensējot hormonu deficītu postmenopauzes periodā, ir iespējams reducēt augstākminētus riskus. Šo hipotēzi ar dažādām statistiskās ticamības pakāpēm apliecina vairāki prospektīvie pētījumi, no kuriem plašākie ir 1994. gada *Longstreth*, un 2001. gada *Ni Mchuru* pētījumi. Abos šajos *case-control* pētījumos intrakraniālas aneirismas SAH risks sievietēm pēcmenopauzes periodā, pielietojot hormonu aizstājterapiju tika reducēts apmēram divas reizes.

**Hiperholesterinēmija.** Hiperholesterinēmija ir labi zināms koronārās sirds slimības riska faktors. Attiecībā par smadzeņu insultiem šāda saistība pētījumos vai nu netika atrasta, vai arī bija ļoti vāja (Piechowski-Józwiak et al., 2004; Thrift, 2004; Donnan et al., 2004). Viens no iespējamiem izskaidrojumiem ir, ka vairākās šādās publikācijās smadzeņu insults netika iedalīts išēmiskajā, hemorāģiskajā un SAH formā. Tāda indifferenta pieeja nav pieļaujama, jo sēruma holesterīna līmenim iespējams ir atšķirīga ietekme uz dažādiem insulta paveidu riskiem. Tā Honolulu sirds programmas (Yano et al., 1989) kohortas pētījumā tika apstiprināts, ka išēmiskā, hemorāģiskā un subarahnoidālā saasiņojuma atkarība no holesterīna līmeņa būtiski atšķīrās. Tika pierādīta statistiski ticama hemorāģiskā insulta riska negatīvā korelācija ar kopējo holesterīna līmeni. Līdzīgi rezultāti tika iegūti arī par SAH, taču, atšķirībā no hemorāģiskā insulta, augstākā holesterīna līmeņa kvintīlē SAH risks strauji kāpa. Rezultātā lineārās korelācijas būtiskuma līmenis starp SAH un holesterīna līmeni izrādījās nepietiekošs, taču autori uzsver, ka, iespējams, attiecībā uz šiem faktoriem ir spēkā U-veida regresija. Līdzīga U-veida SAH / holesterīna līmeņa regresija tika parādīta dažos agrāk veiktajos pētījumos (Lin et al., 1984; Ueda et al., 1988). Līdzīgā dizaina kohortas pētījumā no Korejas SAH saistība ar sēruma holesterīna līmeni netika pierādīta (Suh et al., 2001).

Vienīgais plašais *case-control* pētījums, kas ar augstu ticamību ir pierādījis negatīvu korelāciju starp hiperholesterinēmiju un SAH, ir Japānas pētījums, kas apkopojā Aomori prefektūras SAH epidemioloģiskus datus par 10 gadu laika periodu. Jāatzīmē, ka pēc šī pētījuma metodoloģijas apraksta hiperholesterinēmija pacientiem netika laboratoriski pierādīta un pamatojās uz anamnēzes datiem. Pēc pētījuma rezultātiem SAH relatīvais risks pie hiperholesterinēmijas sastādīja 0.41 (Ohkuma et al., 2003), kas ir ievērojami zemāk par citiem līdzīgā mēroga prospektīviem *case-control* pētījumu rezultātiem (Kubota et al., 2001; Canhão et al., 1994).

Augstākminētais liek domāt par to, ka sēruma holesterīna līmeņa saistība ar SAH nav lineāra, vai arī hiperholesterinēmijas protektīvais efekts nav vienādi izteikts dažādās populācijās.

**Cukura diabēts.** Šobrīd literatūrā ir pieejami daži *case-control* pētījumi, kas statistiski ticami pierāda cukurdiabēta protektīvu efektu attiecībā uz SAH. Tā Kunzes pētījumā (Kunze et al., 2000) tiek definēts, ka SAH risks diabēta pacientiem, salīdzinot ar vispārīgu populāciju, ir reducēts >95%. Taču mazas statistiskās ticamības dēļ (pētījumā tika iekļauti tikai 44 SAH pacienti), šie rezultāti nevar tikt uzskatīti par augsti ticamiem. Andersona pētījumā (Anderson et al., 2004), tika iekļauts daudz lielāks pacientu skaits (432 SAH pacienti un 473 kontroles pacienti), taču galvenais pētījuma mērķis bija pierādīt smēķēšanas efektu uz SAH risku, un cukura diabēta protektīvais efekts, kas pēc šīs publikācijas datiem vēlāk tika aprēķināts citā meta-analīzē (Feigin et al., 2005), oriģinālpublikācijā nebija pat minēts. Vēl vienā *case-control* pētījumā, kas apkopo datus par 247 SAH pacientiem, un kas pierāda cukura diabēta statistiski ticamo protektīvo efektu (Inagawa, 2005), ir kritizējams par to, ka no 247 SAH gadījumiem, iekļautiem analīzē, intrakraniālas aneirisma ruptūra tika pierādīta tikai 219 gadījumos.

Lielākā daļā citu kohortas un *case-control* pētījumos netika sasniegts nepieciešams statistiskais būtiskuma līmenis, lai ticami liecinātu par cukura diabēta protektīvu efektu (Kissela et al., 2002; Ohkuma et al., 2003; Kubota et al., 2001; Qureshi et al., 2001; Knekt et al., 1991), kaut arī visos šajos pētījumos SAH pacientu populācijā cukura diabēta prevalence ir zemāka, nekā kontroles izlasē. Feigina 2005. gada meta-analīzē (Feigin et al., 2005), kas apkopoja un reanalizēja uz to laiku pieejamus publikāciju datus, tika pierādīts, ka pēc *case-control* pētījumu rezultātiem ir novērojama 30% SAH riska redukcija cukura diabēta pacientiem.

Ticamākais minētu rezultātu skaidrojums ir tas, ka cukura diabēta pacienti ir pakļauti ievērojami augstākam sirds un smadzeņu infarkta riskam, ka arī citām patoloģijām, kas būtiski samazina šo pacientu dzīvildzi. Cukura diabēta pacienti vienkārši nenodzīvo līdz intrakraniālas aneirismas ruptūrai. Citi autori (Adams et al., 1984) uzsver faktu, ka sekundārās profilakses pasākumi diabēta pacientiem pozitīvi ietekmē citus SAH riska faktoros, piem. hipertensiju, vai smēķēšanu.

## Intrakraniālu intrakraniālu aneirismu epidemioloģija

Intrakraniālu aneirismu epidemioloģiskie pētījumi apkopo dažādu reģionu, vai valsts datus par intrakraniālu aneirismu prevalenci un ruptūras incidenci, ka arī sadala pētāmās populācijās pēc dzimuma, rases, vai etniskās piederības.

Par cik jutīgu un specifisku metožu pielietošana tiešai intrakraniālu aneirismu atklāšanai populācijā nav ekonomiski pamatota, priekšstatu par intrakraniālas aneirismas ruptūras incidenci valsts līmenī bieži iegūst netiešā ceļā. Intrakraniālas aneirismas plīsums praktiski vienmēr klīniski izpaužas kā SAH un šī etioloģija SAH struktūrā ir konstanta, tādēļ vairāki epidemioloģiskie pētījumi operē tieši ar SAH, nevis ar pieradītu intrakraniālu aneirismu skaitu. Modernās attēldiagnostikas metodes (galvas CT) ir ar pietiekoši augstu jutību un specifiskumu SAH diagnosticēšanā.

Precīzāka informācija par intrakraniālām aneirismām tiek iegūta speciāli šīm nolūkam dizainētajos pētījumos ar daudz mazāku cilvēku skaitu (parasti daži tūkstoši speciāli atlasīti pacienti). Intrakraniālas aneirismas prevalenci atsevišķās vecuma grupās, to augšanu, plīsumu un iespējamās reruptūras apraksta ar jēdzienu „intrakraniālas aneirismas dabīgā vēsture” (*intracranial aneurysmal natural history*).

**Dzimuma piederība.** Par SAH incidences atšķirībām starp vīriešiem un sievietēm, dažādos pasaules reģionos veiktie epidemioloģiskie pētījumi norāda uz līdzīgām tendencēm: vidējā SAH incidence vīriešiem atrodas robežās no 3.1 līdz 6.5/100 000, bet sievietēm – no 4.9 līdz 10/100 000, ar attiecīgi 1.24-2 reizes lielāku SAH risku sievietēm, (Ayala et al., 2002; de Rooij et al., 2007; The ACROSS Group, 2000; Thrift et al., 2001). Pie tam SAH incidences dinamika dažādās vecuma grupās būtiski atšķiras pēc dzimuma: ja sievietēm SAH incidence ar vecumu palielinās vienmērīgi, tad vīriešiem ir vērojams bimodāls sadalījums – ar incidences

mazināšanos vecumā no 55 līdz 65 gadiem (The ACROSS Group, 2000). Līdz ar to vecuma grupās līdz ~55 gadiem SAH incidences atšķirības dažādiem dzimumiem nav būtiskas un parādās tikai pēc šī vecuma (The ACROSS Group, 2000; de Rooij et al., 2007; Kolominsky-Rabas et al., 1998). Ja izolēti izrēķina SAH incidences atšķirības tikai vecuma grupās pēc 55 gadiem, var secināt, ka intrakraniālas aneirismas ruptūras risks sievietēm pēc šī vecuma ir vismaz 2 reizes lielāks, nekā vīriešiem.

Vienā no plašākiem SAH incidences Pasaules Veselības organizācijas epidemioloģiskiem pētījumiem, kas aptvēra 11 populācijas un analizēja 3368 SAH gadījumus, tika definēts, ka dzimuma predispozīcija nav pastāvīga atšķirīgās populācijas, un ka dažās populācijās (piem., Somijā un Krievijā, Maskavā) vīriešiem SAH notiek biežāk, nekā sievietēm (Ingall et al., 2000). Jādomā, ka tādi rezultāti ir izskaidrojami ar to, ka pētījumā tika iekļauti SAH gadījumi vecuma grupās no 25 līdz 64 gadiem, tādējādi izslēdzot lielāku daļu no SAH gadījumiem vecuma grupās, kurās sieviešu pārsvars ir lielāks.

Vēl viens SAH epidemioloģisks aspekts, kas acīmredzot ir atšķirīgs dažāda dzimuma pārstāvjiem ir mirstība pēc saasiņojuma. Atsevišķos pētījumos tiek uzsvērts, ka sievietes mirstības incidence SAH dēļ ir lielāka, nekā vīriešiem (Ayala et al., 2002).

**Rases piederība.** Terminam „race” joprojām nav zinātniskās definīcijas, taču literatūrā to plaši pielieto. Vairāku epidemioloģisku pētījumu diferencēšana starp rasēm pamatojas uz ASV 1997. gadā pieņemto Federālā Reģistra klasifikāciju (US Office of Management and Budget, 1997), saskaņā ar kuru visi cilvēki tiek sadalīti 7 kategorijās: baltie, Āfrikas amerikāņi, Amerikas indiāņi / Aļaskas natīvie iedzīvotāji, aziāti, Havaju un citu klusā okeāna salu iedzīvotāji, citas rases cilvēki un jauktās rases cilvēki.

Ir pieejamas vairākas publikācijas, kurās ir dokumentētas būtiskas atšķirības insultu incidencē dažādas rases pārstāvjiem (Howard et al., 1994; Gillum, 1995), taču ne vienmēr SAH

šajās publikācijās tiek izdalīts kā atsevišķs insulta paveids. Viens no lielākiem pētījumiem, kas apkopo epidemioloģiskus datus par dažāda insulta paveidu incidenci atšķirīgās rases pārstāvjiem laika posmā no 1995. līdz 1998. gadam, tika publicēts 2001 gadā (Ayala et al., 2001). Kopskaitā pētījumā tika analizēti 632 299 nāves gadījumi cilvēkiem vecumā >25 gadiem, tai skaitā arī 27,334 nāves gadījumi SAH dēļ. Pētījuma rezultāti norāda uz to, ka melnās rases cilvēkiem, salīdzinot ar baltiem, visās vecuma grupās SAH incidence ir statistiski ticami augstāka, ar vislielāko relatīvā riska diferenci (RR = 2,2) jaunāku cilvēku vecuma grupā (25-44 gadi) un pakāpenisku diferences izzušanu vecākajās grupās. Līdzīgi rezultāti tika iegūti arī citos epidemioloģiskos pētījumos (Schievink et al., 2004; Ayala et al., 2002; Broderick et al., 1992; Labovicz et al., 2006; Howard et al., 1994). Āziātu rases pārstāvjiem SAH risks arī ir augstāks, nekā baltās rases cilvēkiem, taču incidences starpība nav tik liela, kā salīdzinājumā ar melnās rases cilvēkiem (Schievink et al., 2004).

Faktam, ka melnās rases cilvēku mirstība SAH ir augstāka, nekā baltiem cilvēkiem, var būt divi izskaidrojumi: augstāka SAH incidence un augstākāks mirstības koeficients melnās rases pārstāvjiem (Otten et al., 1990). Šis jautājums vairāku iemeslu dēļ ir īpaši aktuāls ASV, kur vienā no valsts veselības programmām ir definēts, ka 2010. gadā ir plānots eliminēt insulta mirstības atšķirības dažādās rases cilvēkiem (Healthy People, 2010). Pēc vairāku mērķtiecīgu pētījumu datiem var uzskatīt ka šis jautājums praktiski ir atrisināts un ir skaidrs, ka augstāka mirstība no insulta melnās ādas cilvēkiem ir augstākās SAH incidences dēļ (Kennedy et al., 2002; Kissela et al., 2004; Broderick et al., 1992).

### **Intrakraniālas aneirismas SAH incidence un mirstība no SAH dažādās valstīs.**

Dažādu valsts pētījumu dati par intrakraniālas aneirismas SAH incidenci ievērojami variē, taču vairāku pētījumu rezultāti nevar tikt uzskatīti par ticamiem, metodoloģisku trūkumu dēļ. Lai pētījumu varētu uzskatīt par korektu, ir jābūt izpildītiem dažiem nosacījumiem:

- 30-50% nāve pēc SAH iestājas vēl pirms pacients iekļūst medicīnas iestādē, tādēļ pētījumā ir absolūti nepieciešams iekļaut visu neskaidru nāves gadījumu patanatomisku rezultātu pārskatu. Tāpēc SAH incidences pētījumu rezultāti no valstīm, kurās reliģisku, vai kādu citu iemeslu dēļ (piem., Ķīna, Indija) patanatomiskā sekcija praktiski netiek veikta, nevar tikt uzskatīti par ticamiem.
- SAH biežums pieaug līdz ar vecumu, tāpēc, lai varētu savstarpēji salīdzināt dažādu avotu datus, metodoloģijā ir jābūt norādītam pētījumā iekļauto vecuma intervālam un cilvēku īpatsvara proporcijas atsevišķās vecuma grupās.
- SAH ir relatīvi rets insulta paveids, līdz ar to tā incidences izvērtēšanas statistiskai ticamībai ir nepieciešams relatīvi plašas populācijas skrīnings.

Zemāk redzamajā tabulā ir atspoguļoti intrakraniālas aneirismas SAH incidences rādītāji dažādās valstīs, kas bija publicēti citējamajos medicīnas žurnālos un kas atbilst augstākminētiem kritērijiem.

**Tabula Nr.1.** SAH incidences dažādās valstīs

<b>Valsts</b>	<b>Ziņotā incidence (uz 100 000)</b>	<b>Publikācijas</b>
Japāna	23,0-25,0	Van Gijn et al., 2001; Tanizaki et al., 2000; Inagawa et al., 1995; Tanaka et al., 1981
Somija	14,6-29,8	Van Gijn et al., 2001; Ingall et al., 2000; Sarti et al., 1991; Numminen et al., 1996
Zviedrija	6,0-19,1	Ingall et al., 2000; Jerntorp et al., 1992
Norvēģija	19,0	Elekjaer et al., 1997
Jaunzēlande	8,1-23	The ACROSS group, 2000; Feigin et al., 2005
Austrālija	17	Thrift et al., 2001
ASV	5,9-16	Williams, 2001; Sacco et al., 1998; Kissela et al., 2004; Gross et al., 1984
Anglija	2,8-16	Bamford et al., 1990; Wolfer et al., 2000; Wolfe et al., 2002
Krievija	6,6-23	Sudlow et al., 1997; Ingall et al., 2000
Dānija	7,0-10,9	Ingall et al., 2000; Jørgensen et al., 1992
Polija	10,0	Ingall et al., 2000
Itālija	5,0-15	Ingall et al., 2000; Lauria et al., 1995
Lietuva	9,8	Ingall et al., 2000



Grieķija	8,2	Vemmos et al., 1999
Vācija	5,0-6,0	Ingall et al., 2000; Kolominsky-Rabas et al., 1998; Wolfer et al., 2000
Francija	2,0-4,0	Giroud et al., 1991; Wolfer et al., 2000

Pēc dotiem datiem SAH incidence starp Franciju un Japānu atšķirās 6-10 reizēs, ko nevar izskaidrot ar metodoloģiskām kļūdām. Acīmredzot SAH incidence ievērojami atšķirās dažādu valstu populācijās. Pasaulē augstākā SAH incidence ir novērojama Australāzijas reģionā un dažās Skandināvijas valstīs, bet zemāka – Rietumeiropas valstīs. Savukārt ASV, kuras populācija faktiski sastāv no iebraucējiem, uzrāda vidējos SAH incidences rādītājus.

2000. gadā tika publicēti dati par 28 dienu mirstību pēc SAH Pasaules Veselības organizācijas MONICA projekta ietveros (Ingall et al., 2000). Pētījumā tika apkopoti dati par 3368 SAH gadījumiem 11 valstīs un summāri reprezentē 35.9 miljonu personas-gadu ilgu novērošanu. Visās valstīs pētījums norisinājās pēc vienas metodes. Tabulā Nr.2 ir parādīti mirstības koeficients (%) un veikto autopsiju biežums dažādās valstīs.

**Tabula Nr.2** Mirstības koeficients un autopsiju biežums dažādās valstīs pēc MONICA pētījuma datiem (Ingall et al., 2000)

Valsts	28 dienu mirstības koef. (%)	Autopsiju biežums (%)
Ķīna – Pekina	23	0
Zviedrija – Gēteborga	26	55
Ziemeļzviedrija	26	48
Itālija – Friuli	33	44
Dānija – Glostrupa	36	60
Somija	39	83
Polija – Varšava	41	68
Austrumvācija	41	92
Lietuva – Kauņa	43	100
Krievija – Maskava	46	96

Šie dati ļoti uzskatāmi reprezentē faktu, ka SAH incidences un SAH mirstības rādītāji lielā mērā ir atkarīgi no autopsijas biežuma. Vidēji mirstība pēc intrakraniālas aneirisma SAH

pirmajā mēnesī sastāda ~ 50%. Un šie mirstības rādītāji pēdējo 20-30 gadu laikā praktiski nav mainījušies (The ACROSS Group, 2000; Longstreth et al., 1993).

**Intrakraniālo aneirismu prevalence.** 1998. gadā *Stroke* žurnālā tika publicēta meta-analīze, kas apkopojā intrakraniālas aneirismas prevalences datus pieejamus uz to brīdi (Rinkel et al., 1998). Viens no publikācijas secinājumiem apgalvoja, ka intrakraniālo aneirismu prevalence cilvēku populācijai bez riska faktoriem vidēji sastāda 2%. Šīm rakstam bija liela rezonanse zinātniskajā literatūrā, to bieži citē un šobrīd 2% intrakraniālu aneirismu prevalence kļuva par savā ziņā „zinātnisko stereotipu” pie kura ir ļoti ērti pieturēties un izmantot kalkulācijās. Tomēr intrakraniālo aneirismu prevalences būtība ir ļoti sarežģīta un, ņemot vērā būtiskās SAH incidences variācijas dažādās valstīs, noteikti atšķīrās dažādām populācijām un vecuma grupām.

Pacientu skaita ziņā plašākie intrakraniālu aneirismu prevalences pētījumi pamatojas uz retrospektīviem autopsiju datiem. Tā MakKormika pētījumā tika iekļauti 13 058 autopsijas slēdzienu dati (McCormick et al., 1965), *Housepian* pētījumā – 8 663 slēdzienu dati (Housepian et al., 1958), bet Inagavas pētījumā – 10 259 slēdzienu dati (Inagawa et al., 1990). Visās šajās publikācijās intrakraniālu aneirismu prevalence nepārsniedz 0.8%, kas ir ievērojami zemāk par prevalences līmeni referēto prospektīvos autopsijas pētījumos (Iwamoto et al., 1999; McCormick et al., 1970) un angiogrāfiskajos pētījumos (Ujiie et al., 1993; Nagashima et al., 1993). Rutīnas autopsija ir ar augstu specifiskumu, bet nav jūtīga metode nerupturēto intrakraniālu aneirismu atklāšanā, īpaši, ja dati tiek apkopoti retrospektīvi.

Atsevišķās retrospektīvās MR studijās tiek ziņots par incidentālo intrakraniālo aneirismu atradni nekompromitētām pacientu grupām ar prevalenci līdz 1.7% (Vernooij et al., 2007). Tomēr daži šo pētījumu metodoloģiskie aspekti – biezs šķērsriezuma slānis (5 mm), un bez kontrasta MR – liek domāt par to, ka izvēlētā metodika nebija pietiekoši jūtīga, lai atklātu visas

intrakraniālas aneirismas. Arī tas, ka ziņotais šajās publikācijās atklāto intrakraniālu aneirismu izmēru spektrs (lielākā daļa > 10 mm) (Vernooij et al., 2007; Yue et al., 1997) netieši liecina par izvēlētās metodikas nepietiekošu sensitivitāti nelielu intrakraniālu aneirismu atklāšanā.

Konvencionālā angiogrāfija joprojām ir „zelta standarts” intrakraniālo aneirismu atklāšanā, taču tie intrakraniālu aneirismu prevalences pētījumi, kas izmanto angiogrāfiju intrakraniālu aneirismu atklāšanai bieži tiek kompromitēti ar nekorektu pacientu atlasī. Daļa no pētījumiem apkopo datus par angiogrāfijām veiktām pacientiem ar predispozīciju intrakraniālas aneirismas ruptūrai, piemēram nieru policistozes slimniekiem (Chapman et al., 1992; Ruggieri et al., 1994), vai pacientiem ar intrakraniālo aneirismu ģimenes formu (Nakagawa et al., 1999; Leblanc et al., 1995; Ronkainen et al., 1995; Crawley, et al., 1999). Prevalences līmeņi, kas referēti šajos pētījumos ir robežās no 4% līdz 50% un acīmredzami reprezentē lielāku prevalences līmeni, nekā ir kopējā populācijā. Citās publikācijās ir atspoguļoti incidentālo intrakraniālu aneirismu prevalence pacientiem ar miega artēriju aterosklerozi (Griffits et al., 1996), vai smadzeņu audzējiem. Par cik ne artēriju ateroskleroze, ne smadzeņu audzēji nav atzīti par pierādītām intrakraniālas aneirismas SAH riska faktoriem, šie pētījumi vislabāk atspoguļo reālo intrakraniālas aneirismas prevalenci attiecīgu vecuma grupu populācijās. Angiogrāfijas pētījumos saistītos ar miega un koronāro artēriju aterosklerozi (Ujii et al., 1993; Nagashima et al., 1993; Griffits et al., 1996; Iwata et al., 1991) referētā prevalence atrodas robežās no 2.7% (Ujii et al., 1993) līdz 9.0% (Griffits et al., 1996) ar vidējo prevalenci 5.3 (Rinkel et al., 1998). Savukārt pētījumos saistītos ar galvas smadzeņu audzējiem referētā prevalence ir robežās no 1% (Atkinson et al., 1989) retrospektīvajā angiogrāfiju analīzē līdz 7.4% (Wakai et al., 1979) saistībā ar hipofīzes adenomu. Jāatzīmē, ka daži autori uzskata, ka hipofīzes adenoma ir saistīta ar augstāku intrakraniālo aneirismu veidošanas risku (Pant et al., 1997; Weir, 1992). Ja no analīzes izslēdz pētījumus, kuros angiogrāfija bija veiktā saistībā ar hipofīzes adenomu, tad vidējā intrakraniālu

aneirismu prevalence pacientiem ar citiem smadzeņu audzējiem sastāda 2.3% (Rinkel et al., 1998).

Jāņem vērā arī tas fakts, ka angiogrāfijas studijās ļoti reti tiek iekļauti jauni cilvēki <20 g. veci. Par cik intrakraniālu aneirismu SAH šai vecuma grupā praktiski nenotiek, jādomā, ka arī intrakraniālu aneirismu prevalence šai vecuma grupā ir mazāka, nekā vecākajās pacientu grupās. Līdz ar to reālai intrakraniālo aneirismu prevalencei vispārīgā populācijā ir jābūt nedaudz zemākai par 2.3%.

Zināmu skepsi rada arī tas fakts, ka liela daļa no intrakraniālu aneirismu prevalences pētījumiem tika veikti Japānā vai Somijā (Ohkuma et al., 2003; Inagawa et al., 1995; Iwamoto et al., 1999; Ujiie et al., 1993; Nagashima et al., 1993; Sugai et al., 1994; Wakai et al., 1979; Ronkainen et al., 1995; Pant et al., 1997), kur intrakraniālas aneirismas SAH incidences ir lielākās, nekā citur pasaulē.

Balstoties uz minēto zinātnisko publikāciju kopu, var uzskatīt, ka Eiropas populācijai intrakraniālo aneirismu prevalence atrodas 2-4% intervālā.

### **Intrakraniālo aneirismu dabīgā vēsture**

Intrakraniālo aneirismu veidošanās, augšanas un plīsuma iemeslu zināšana ir pilnīgi nepieciešama, lai izstrādātu zinātniski pamatotu terapijas algoritmu. Nelielās intrakraniālu aneirismu prevalences unniecīgās ruptūras incidences dēļ, atbildi uz šiem svarīgiem jautājumiem var sniegt tikai prospektīvie pētījumi ar novērošanas periodu, kas ilgst vairākus gadus un gadu desmitus.

**Nerupturēto intrakraniālu aneirismu augšana.** Intrakraniālas aneirismas augšanas ātrumu nevar paredzēt un tas nav vienmērīgs. Šis pieņēmums tika vairākkārt pierādīts

prospektīvos pētījumos: 67 pacienti ar 82 intrakraniālām aneirismām tika angiogrāfiski novēroti vairākus gadus (līdz 10). 38 pacientiem novērojuma laikā notika intrakraniālas aneirismas ruptūras un veiktā angiogrāfija atklāja intrakraniālas aneirismas maisa palielināšanos 68% un 35% – maisa samazināšanos izmēros, salīdzinot ar pre-ruptūras angiogrāfijas datiem. Citā pētījumā kontroles angiogrāfijas 20 nerupturētām intrakraniālām aneirismām tika veiktas no 1 līdz 20 gadu laika periodā. Rezultātā no 6 strauji augošām (>8% gadā) intrakraniālām aneirismām 4 novērošanas periodā rupturēja. Savukārt pārējās 14 lēni augošās intrakraniālas aneirismas palika intaktas. Pie tām ticama korelācija starp intrakraniālas aneirismas maisa augšanu un hipertensiju, pacienta vecumu, vai intrakraniālas aneirismas lokalizāciju netika pierādīta.

Juvela un kolēģi ilgstošā laika posmā (1.2 – 38.9 gadus) novēroja 142 pacientus ar 181 intrakraniālām aneirismām no kurām 113 intrakraniālas aneirismas bija nerupturētas. Šai laika periodā 45% aneirisma ir pieaugusi izmēros >1 mm un 36% - >3 mm. Intrakraniālu aneirismu ruptūras ar augstu statistisku ticamību ( $p < 0.001$ ) bija saistīta ar maisa augšanu. Šī intrakraniālas aneirismas augšana savukārt izrādījās ticami saistīta tikai ar smēķēšanu (OR 3.48) (Juvela et al., 2000; Juvela, 2001; Juvela et al., 2002). Šajā pašā pētījumu sērijā tika iekļauti arī 7 pacienti ar *de-novo* intrakraniālām aneirismām, kas tika novēroti 18.9 gadus. Statistiski ticami ( $p < 0.05$ ) tika pierādīta intrakraniālu aneirismu veidošanās saistība gan ar smēķēšanu (OR 4.07), gan ar sieviešu dzimtu (OR 4.73)

**SAH anamnēzē.** Gan retrospektīvā ISUIA (Wiebers, 1998), gan prospektīvā ISUIA (Wiebers et al., 2003) pētījuma daļā visi iekļautie pacienti ir sadalīti divās grupās – bez SAH anamnēzes un ar iepriekšējo SAH no citas lokalizācijas intrakraniālas aneirismas. Pēdējā grupā kopā tika iekļauti 615 pacienti un abās šajās publikācijās tika parādīts, ka pacientiem ar SAH anamnēzi no citas intrakraniālas aneirismas arī nerupturētas intrakraniālas aneirismas risks ir augstāks. Prospektīvā ISUIA daļa *a priori* reprezentē ticamākus datus un te ticams ruptūras riska

pieaugums tika pierādīts tikai mazā izmēra intrakraniālām aneirismām (<7 mm). Šie dati ir parādīti Tabula Nr.3:

**Tabula Nr.3.** Piecu gadu ruptūras kumulatīvais risks intrakraniālām aneirismām <7 mm diametrā pēc ISUIA-II datiem (Wiebers et al., 2003)

Lokalizācija	SAH kumulatīvais risks (%)	
	Bez SAH anamnēzes	Ar SAH anamnēzi
ACI kavernoza daļa	0	0
Priekšējā cirkulācija	0	1.5
Mugurējā cirkulācija	2.5	3.4

Šī ir vienīgā publikācija, kas reprezentē *case-control* datus par nerupturētās intrakraniālas aneirismas plīsuma risku pacientiem ar un bez SAH anamnēzes. Citas publikācijas, kas pēta līdzīgu pacientu populāciju ir retrospektīvas un faktiski parāda tikai kumulatīvo ruptūras risku (no 10.5 (Juvēla et al., 2001) līdz 11.5% (Heiskanen, 1981) 10 gadu laikā). Ņemot vērā variablu intrakraniālu aneirismu SAH incidenci dažādās populācijās un faktu, ka multiplas intrakraniālās aneirismas ir raksturīgas ģimenes intrakraniālu aneirismu formai, kurai ir ievērojami agresīvāka patoloģijas gaita, šie pētījumi nevar tikt interpretēti korekti un faktiski nesniedz informāciju par SAH anamnēzes ietekmi uz nerupturētās intrakraniālas aneirismas ruptūras risku (Raymond et al., 2008; Juvēla et al., 2001).

### **Intrakraniālu aneirismu anatomija**

Ilgstoši par vienīgo pierādīto intrakraniālas aneirismas ruptūras prognostisko faktoru tika uzskatīts intrakraniālas aneirismas maisa maksimālais izmērs (Wiebers, 1998). Tomēr pakāpeniski kļuva skaidrs, ka ruptūras riska noteikšanā ne mazāka loma ir arī citiem ar intrakraniālas aneirismas maisa anatomiju saistītiem faktoriem – intrakraniālas aneirismas

lokalizācijai (Forget et al., 2001), intrakraniālas aneirismas kakliņa un maisa formai (Weir et al., 2003).

### **Intrakraniālu aneirismu lokalizācija**

Dažādas lokalizācijas intrakraniālām aneirismām pie vienāda izmēra ir atšķirīgs ruptūras risks. Viszemākais ruptūras risks ir saistīts ar ACI kavernoza segmenta intrakraniālām aneirismām (Weir et al., 2003) un viens no augstākiem – AComA intrakraniālām aneirismām (Weir et al., 2002). Tāpēc rupturēto un nerupturēto intrakraniālu aneirismu anatomiskās lokalizācijas procentuālais sadalījums būtiski atšķirās.

**Nerupturētās intrakraniālās intrakraniālas aneirismas.** Viens no plašākiem nerupturēto intrakraniālu intrakraniālu aneirismu pētījumiem, kas apkopo datus par intrakraniālu intrakraniālu aneirismu lokalizāciju, ir 1998. gadā publicētais ISUIA-I (Wiebers, 1998). Pētījuma retrospektīvajā komponentē tika iekļauti visi pacienti ar nerupturētām intrakraniālām aneirismām, kuras atrada laika periodā no 1970 līdz 1991. Visas šo pacientu intrakraniālas aneirismas tika pierādītas ar konvencionālo angiogrāfiju.

**Tabula Nr.4.** Nerupturēto intrakraniālu aneirismu anatomiskā lokalizācija pēc ISUIA pētījuma datiem pacientiem bez SAH anamnēzē.

<b>Anatomiskā lokalizācija</b>	<b>Intrakraniālu aneirismu skaits</b>	<b>Procents (%)</b>
ACI (C2-C3; C5-C6)	242	24.8
ACM	222	22.7
ACI kavernoza segments	165	16.9
PCoMA	136	13.9
ACA, vai AComA	98	10.0
PICA, AICA, SCA, a. basilaris stumbrs	64	6.6
A. basilaris bifurkācija	50	5.1
<b>Kopā</b>	<b>977</b>	<b>100</b>

Jāatzīmē, ka 42% no visām atrastām nerupturētām intrakraniālām aneirismām atrodas ACI C2-C6 segmentos un pieder pie tā saucama „pasargāta” (*protected*) intrakraniālu aneirismu tipa – intrakraniālām aneirismām, kas atrodas kaulainā kanālā, vai ir piesegtas ar *dura mater* un līdz ar to, retāk plīst (Kupersmith et al., 1992), (Berenstein et al., 1999).

Līdzīgie dati tika iegūti arī lokālos nerupturēto intrakraniālu aneirismu pētījumos (Okuyama et al., 2004; ANAES, 2000).

No incidentālām atradnēm ~75 pacientu procentiem tā ir vienīgā intrakraniālā aneirisma, bet 25% atrod vairākās intrakraniālās aneirismas reizē (Wiebers, 1998).

**Rupturētās intrakraniālas aneirismas.** Atšķirībā no nerupturētām, plīsušās intrakraniālas aneirismas pārsvarā atrodas ACA baseinā (10-13% vs. 40-45%) (Wiebers, 1998; Okuyama et al., 2004; Weir et al., 2002).

ISAT (The International Subarachnoid Hemorrhage Trial) (Molyneux et al., 2002) referētā rupturēto intrakraniālu aneirismu lokalizācija nevar tikt uzskatīta par patieso, jo viens no pacienta iekļaušanas kritērijiem bija empīrisks pieņēmums, ka intrakraniāla aneirisma var tikt embolizēta un klipēta ar vienādu manipulācijas risku. Līdz ar to mugurējās cirkulācijas intrakraniālas aneirismas, kuru neiroķirurģiskā klipācija ir ar zināmu augstāku risku, netika iekļautas pētījumā (mugurējās cirkulācijas intrakraniālas aneirismas prevalence te bija 2.7% (Molyneux et al., 2002))

Literatūras datu apkopojums par rupturēto intrakraniālu aneirismu anatomisku lokalizāciju ir parādīts Tabulā Nr.5.



**Tabula Nr.5.** Rupturētu intrakraniālu aneirismu anatomiskā lokalizācija

Reference	Referētais procents (%)					
	ACI	PCoMA	ACA	ACoMA	ACM	VB
Brisman, 2006	3.5	25	11.5	30	20	10
Iwamoto, 1999		11	15	30	31	12
Rinne, 1996		24	-	30	39	7
Okuyama, 1999		24.2	8.8	29.4	25.7	11.8

Priekšējās un mugurējās cirkulācijas rupturējušu intrakraniālu aneirismu sadalījums sastāda attiecīgi ~85-90% un ~10-15%, kas būtiski no augstākminētā nerupturēto intrakraniālu aneirismu sadalījuma. Tas arī liek domāt, ka ISUIA-1 slēdziens attiecība uz ļoti augstu vertebro-bazilārā baseina intrakraniālu aneirismu ruptūras relatīvu risku (RR = 13.6) (Wiebers, 1998) ir apšaubāms un, iespējams, ir saistīts ar iekļauto lokalizāciju disproporciju (Berenstein et al., 1999). Izteiktākās atšķirības starp rupturētām un nerupturētām intrakraniālām aneirismām ir vērojamas ACoMA un ACI C2-C6 segmentu lokalizācijā. Tas netiešā veidā apliecina uzskatu par to, ka priekšējās komunikantās artērijas intrakraniālas aneirismas ir ar vislielāko tendenci uz plīsumu (Forget et al., 2001) un attiecīgi iekšējās miega artērijas intrakraniālā segmenta intrakraniālas aneirismas (izņemot PCoMA intrakraniālas aneirismas) ir ar vislabdabīgāko gaitu (Kupersmith et al., 1992).

### **Intrakraniālu aneirismu izmērs**

Intrakraniālas aneirismas izmērs ir viens no pirmajiem definētiem faktoriem, kurš nosaka intrakraniālas aneirismas ruptūras risku. Īpaša loma šīs problēmas izpētei ir Meijo klīnikai un Dr. Vebersam, kura vadībā tika veikti un publicēti vairāki prospektīvi nerupturēto intrakraniālu aneirismu ruptūras risku noteicošie pētījumi (Wiebers et al., 1981; Wiebers et al., 1987); tai skaitā arī ISUIA (Wiebers, 1998). Visās šajās publikācijās par galveno ruptūras riska faktoru tika atzīts intrakraniālas aneirismas izmērs. Pie tām pēc viņa datiem intrakraniālas aneirismas ar

diametru <10 mm plīst ļoti reti (Wiebers et al., 1987), cilvēkiem bez SAH anamnēzes gadā nepārsniedzot 0.05% (Wiebers, 1998).

Šie prospektīvie pētījumi absolūti neatbilst retrospektīviem datiem iegūtiem no pacientiem ar rupturētām intrakraniālām aneirismām. Lielākai daļai šādu pacientu (77,0-85.6%) ar intrakraniālas aneirismas SAH, neatkarīgi no tās anatomiskās lokalizācijas, atrod intrakraniālu aneirismu ar izmēriem <10 mm (Forget et al., 2001; Ohashi et al., 2004; Weir et al., 2002; Weir et al., 2003). Un vidējais rupturētās intrakraniālas aneirismas izmērs šādos retrospektīvajos pētījumos svārstās robežās no 6.1 līdz 8.3 mm (Ohashi et al., 2004; Beck et al., 2006; Okuyama et al., 2004). Arī pēc ISAT datiem 52% no iekļautām pētījumā aneirismām bija <5 mm diametrā (Molyneux et al., 2002).

Atšķirīgu risku viena izmēra intrakraniālām aneirismām atšķirīgās lokalizācijās pamato atšķirības rupturēto un nerupturēto intrakraniālu aneirismu lokalizācijas procentuālā sadalījumā (Weir et al., 2002). No biežākām lokalizācijām īpaši predisponētas ruptūrai pie maziem maisa izmēriem ir ACA baseina intrakraniālas aneirismas (Ohashi et al., 2004): maksimālais plīsušās AComA intrakraniālas aneirismas izmērs vienā no sērijām sastādīja 4.8 mm (Okuyama et al., 2004); citā plašāka sērijā 94.4% no šīs lokalizācijas rupturētām intrakraniālām aneirismām bija <10 mm diametrā (Forget et al., 2001). Līdzīgie dati tika referēti arī par citu anatomisku lokalizāciju rupturētām intrakraniālām aneirismām: PICA (Carter et al., 2006), PComA (Forget et al., 2001), ACA (Ohashi et al., 2004). Tas liek domāt, ka arī mazā izmēra intrakraniālas aneirismas nav „drošas” un ka izmērs nevar būt vienīgais kritērijs terapijas izvēlei (Forget et al., 2001; Orz et al., 1997).

Viens no iespējamiem izskaidrojumiem intrakraniālu aneirismu lokalizācijas korelācijai ar izmēru pie kura tā plīst pamatojas uz Laplasa likumu, saskaņa ar kuru intrakraniālas aneirismas „kritiskais” izmērs pie kura notiek ruptūra ir atkarīgs no tās artērijas sienīgas biezuma, no kuras šī

aneirisma aug (Carter et al., 2006). Tas labi saskan ar praktisku atradni: A2-3, M2-3, P2-3 segmentu intrakraniālas aneirismas ir ticami mazākas, nekā PICA intrakraniālas aneirismas, kas savukārt ir mazākas, nekā ACM bifurkācijas, bazilārās bifurkācijas, vai ACI intrakraniālas aneirismas, resp., rupturētas maza izmēra intrakraniālas aneirismas parasti lokalizējas distālāk par liela izmēra intrakraniālām aneirismām (Carter et al., 2006).

### **Intrakraniālu aneirismu morfoloģiskais tips**

Intrakraniālas aneirismas maisa izmēri nav vienīgais faktors, kas nosaka tā ruptūras potenciālu. Iespējams pat lielāka loma ir arī intrakraniālas aneirismas maisa ģeometriskai formai (Ma et al., 2004; Raghavan et al., 2005), jo tieši maisa ģeometrija un lokalizācija ir galvenie intraaneirismātiskā hemodinamiskā profila noteicēji (Cebral et al., 2005; Kerber et al., 1999; Shojima et al., 2004). Tāpēc teorija par intrakraniālas aneirismas lineāru, vai nelineāru izmēru saistību ar ruptūras risku tika aktīvi pētīta pēdējo divu dekāžu laikā.

Lai izvērtētu intrakraniālas aneirismas maisa ģeometriju, piedāvāti vairāki izmēri, indeksi un koeficienti – no elementāriem lineāriem (maisā garums, maisā augstums, kakliņa-velves indekss u.c.) līdz sarežģītiem sintētiskiem rādītājiem, kas tiek izrēķināti pēc intrakraniālas aneirismas 3D datiem (izoperimetriskais indekss, konveksitātes koeficients) (Ma et al., 2004). Attiecinot šos rādītājus uz konkrētu pacientu intrakraniālām aneirismām tika konstatēts, ka daži tiešām korelē ar ruptūras risku.

Viens no vislabāk izpētītiem indeksiem ir tā saucamais kakliņa-velves (*dome / neck*), vai aspekta indekss, kuru iegūst intrakraniālas aneirismas maisā šķērsdiametru sadalot ar intrakraniālas aneirismas kakliņa diametru. Vairākās sērijās tika pierādīts, ka zems kakliņa-velves indekss (mazāks par 1.0-1.8) ir raksturīgs nerupturētām intrakraniālām aneirismām (Weir et al., 2003; Beck et al., 2003; Ujiie et al., 2001; Nader-Sepahi et al., 2004) un attiecīgi lielāks indekss

(>2.7) ir statistiski ticami saistīts ar rupturētām intrakraniālām aneirismām, (Weir et al., 2003; Beck et al., 2003; Ujiie et al., 2001; Hoh et al., 2007; Nader-Sepahi et al., 2004). Atsevišķos pētījumos ar *ROC* metodi ir pierādīts, ka kakliņa-velves indeksam ir augstāka ruptūras prediktīvā vērtība, nekā maksimālajam intrakraniālas aneirismas maisa izmēram (*ROC* laukumi attiecīgi 0.785 un 0.619 (Weir et al., 2003)).

Citi lielumi, tādi kā izejas artērijas (*parent artery*) diametrs, pudeles kakliņa (*bottleneck*) faktors un intrakraniālas aneirismas izmēra – izejas artērijas koeficients, arī parāda statistiski ticamu korelāciju ar intrakraniālas aneirismas tendenci uz ruptūru (Hoh et al., 2007), taču to specifiskumu un jutības noskaidrošanai ir nepieciešami plašāki pētījumi.

No kategoriskiem rādītājiem svarīgākais ir intrakraniālas aneirismas maisa lobulēšanās. Ir zināms, ka rupturētās intrakraniālas aneirismas ~2 reizes biežāk ir ar sadalītu (lobulētu) maisu (Beck et al., 2003). Ja tādi maisi ir izteikti asimetriski, tad mazāko ir pieņemts apzīmēt par meitas intrakraniālu aneirismu (*daughter sac*) un to uzskata par draudošu preruptūras stāvokli (Beck et al., 2003), (Chung et al., 1999).

## **Intrakraniālu aneirismu diagnostika un novērošana**

### **Simptomātiskās nerupturētās intrakraniālas aneirismas**

Simptomi, ko var provocēt nerupturētās intrakraniālas aneirismas ir atkarīgi no intrakraniālas aneirismas lokalizācijas. Pirmajā Apvienotajā Intrakraniālu aneirismu pētījumā (*First Cooperative Aneurysm Study*, Locksley, 1966) no 3321 kopējā nerupturētu intrakraniālu aneirismu 331 (10%) bija simptomātiskās intrakraniālas aneirismas. Pēc šī plašā pētījuma datiem nerupturētās PComA intrakraniālas aneirismas izsauc kraniālo nervu parēzi 87%, galvassāpes

85% un acs ābola sāpes 59% gadījumā; ACI intrakraniālas aneirismas, kas atiet no C6 segmenta (*a. ophthalmica* atzarošanas līmenī) nosaka galvassāpes 61%, acs ābola sāpes 32%, redzes deficītu 29%, III kraniālā nerva parēzi 19%, IV kraniālā nerva parēzi 10%, trigeminālo simptomātiku – 13% un nespēka sajūtu 13%. Citi retāk sastopami nerupturētās intrakraniālas aneirismas simptomi ir: išēmija, smadzeņu stumbra disfunkcija, kavernoza sīnusa sindroms, epilepsijas lēkmes un hipotalāma-hipofīzes disfunkcija (Ecker et al., 2004), (Friedman et al., 2001; Schievink et al., 1997). Lielākā daļa no intrakraniālām aneirismām iekļautām Apvienotajā Intrakraniālu aneirismu pētījumā tika ārstēta, taču neliela daļa – 34 gadījumi – tika novērota laika periodā no 10 līdz 36 mēnešiem. Šai periodā 9 cilvēkiem (26%) notika intrakraniālas aneirismas ruptūras, pie tām visos gadījumos ar fatālu iznākumu (Nishioka et al., 1984). SAH biežums simptomātiskām nerupturētām intrakraniālām aneirismām atkarībā no lokalizācijas sadalījās sekojoši: PComA – 57%; ACI (OphA) – 22% un ACM – 0%. Pie tām visos gadījumos rupturētās intrakraniālas aneirismas bija <10 mm diametrā (Locksley, 1966).

Fridmane ziņoja par 15 pacientiem no 97 ar nerupturētām intrakraniālām aneirismām mazākām par 1 cm, kas tika novēroti Meijo klīnikā laika periodā no 1980 līdz 1991 (Friedman et al., 2001). Salīdzinot šos datus ar oriģinālo ISUIA publikāciju (Wiebers, 1998), autori secina, ka 7% no visām nerupturētām intrakraniālām aneirismām ir simptomātiskas pirms ruptūras. Svarīgs ir fakts, ka neviens no šiem pacientiem netika iekļauts ISUIA pētījumā (Ecker et al., 2004), kas savukārt var būt par atlases aizsprieduma (*selection bias*) iemeslu attiecībā uz nerupturēto intrakraniālu aneirismu dabīgās vēstures pētījumu rezultātiem (Chang, 2006) un to interpretāciju (Friedman et al., 2001).

## **Intrakraniālas aneirismas ruptūras (plīsuma) klīniskā aina un gaita**

Lielākoties intrakraniālas aneirismas ir asimptomātiskas līdz ruptūras brīdim. Pati ruptūra bieži ir saistīta ar fizisku piepūli, vai stresu, kaut arī ir iespējama jebkurā brīdī (Schievink et al., 1989; Matsuda et al., 2007). Klasiski intrakraniālas aneirismas ruptūras klīniski izpaužas ar pēkšņām stipram galvassāpēm, kas bieži kombinējas ar sliktu dūšu, vemšanu un samaņas zudumu (Edlow et al., 2000). No 30 līdz 50% pacienti atzīmē pirms SAH neparastas stipras galvassāpes, kas parādās dažas dienas vai nedēļas pirms ruptūras (Leblanc, 1987). Šīs prodromas galvassāpes saista ar iniciālām intrakraniālas aneirismas maisa disekcijām, vai nelieliem asinsizplūdumiem subarahnoidālajā telpā, kas pilnībā pāriet dažu minūšu vai stundu laikā (de Falco, 2004; Beck et al., 2006; Polmear, 2003). Klīnicisti šos simptomus saista ar migrēnas galvassāpēm, sinusītiem, akūto respiratoro augšējo elpceļu vīrusu infekciju vai pat simulāciju (Schievink et al., 1988; Kowalski et al., 2004). Intrakraniālās aneirismas SAH var kombinēties ar intraventrikulāru, intracerebrālu vai subdurālu asinsizplūdumu. Retos gadījumos ruptūra izpaužas izolēti ar kādu no minētiem asinsizplūdumiem bez SAH (Schievink et al., 1997).

Bez vispārīgās vai fokālās neiroloģiskās simptomātiskas saistītas ar SAH, atkarībā no asinsizplūduma smaguma un lokalizācijas, patognomi ir arī pozitīvie meningeālie simptomi un intraokulārs asinsizplūdums. Meningeālie simptomi, ko atrod praktiski visiem akūtā SAH pacientiem saista ar asins produktu degradāciju subarahnoidālajā telpā. Tie iestājas tikai dažas stundas pēc SAH brīža un tie var būt negatīvi pacientiem komā (van Gijn et al., 2001).

Intrakraniālas aneirismas ruptūras diagnoze ir grūtāka, ja anamnēzē nav pēkšņas galvassāpes vai dominē citi simptomi: epilepsijas lēkme, apziņas traucējumi, vai pacienta iestāšanās sakarā ar galvas traumu. Akūts SAH šajos gadījumos netiek atpazīts līdz 50% (Suarez et al., 2006). Pacienti bez klasiskiem akūtā SAH simptomiem pārsvarā ir bez neiroloģiskās simptomātikas un relatīvi vieglākā vispārīgā stāvoklī. Tomēr vēlāk ~50% no šiem pacientiem

iestājas vēlīnās komplikācijas (intrakraniālas aneirismas reruptūra, vazospazma, hidrocefālija) ar augstu mirstības un invaliditātes risku (Edlow et al., 2000; Kowalski et al., 2004).

Epileptiskā lēkme intrakraniālas aneirismas SAH laikā ir sastopama 6-16% (Szaflarski et al., 2007; Velioğlu et al., 2001; Hart et al., 1981). Parasti ep intrakraniālas aneirismas ruptūras izraisītas epilēkmes pacientiem ir neparasti stipras galvassāpes, kas palīdz diferencēdiagnostikā.

1-2% pacienti ar SAH iestājas ar akūtiem apziņas traucējumiem un nesūdzas par galvassāpēm (Reijneveld et al., 2000). Ātra SAH diagnostikas uzstādīšana šādiem pacientiem ir apgrūtināta, jo akūto apziņas traucējumu diferencēdiagnostika ir ļoti plaša. Tomēr anamnēzes dati – pēkšņs simptomu sākums, fokāls neiroloģisks deficīts, psihisku traucējumu iztrūkums anamnēzē – ļauj indicēt galvas CT izmeklējumu un ātri diferencēt SAH (Benbadis et al., 1994).

Intrakraniālas aneirismasPacientiem, kuriem plīsusi intrakraniāla aneirisma, bet iestājušies it kā ar galvas traumu nav retums. Īpaši bieži galvas traumu iegūst pacienti, kas intrakraniālas aneirismas ruptūras rezultātā zaudē samaņu, vai vada braukšana līdzekli – automašīnu, vai riteni (Sakas et al., 1995). Ir atsevišķi norādījumi, ka primārā galvas trauma arī var izraisīt esošās intrakraniālās aneirismas ruptūru (Cumminngs et al., 2000; Hsieh et al., 2007).

### **Akūtā subarahnoidāla asinsizplūduma un intrakraniālu aneirismu diagnosticēšanas metodes.**

**Konvencionālā angiogrāfija.** Intrakraniālo asinsvadu digitālās subtrakcijas angiogrāfija (DSA) tiek uzskatīta par „zelta standartu” intrakraniālu aneirismu diagnostikā. Tieši DSA metodes sensitivitāte un specifitāte tiek pieņemta par standarta referenci pētījumos, kuros izvērtētē citu metožu (MRA, CTA, TCD) efektivitāti intrakraniālu aneirismu diagnostikā. Arī akūtā SAH patoģenēzes dif-diagnostikā priekšroka tiek dota DSA metodei (Anxionnat et al., 2001).

Salīdzinot ar neinvazīvām metodēm, (CTA, MRA) veicot intrakraniālu artēriju DSA, pastāv nopietns ar procedūru saistīts komplikāciju risks: cerebrāls infarkts, punkcijas vietas hematoma, pseidoaneirisma, nieru mazspēja. Pēc pētījumu datiem mirstība pie brahiocefālu artēriju DSA ir zem 0.1%, bet pārejoši neiroloģiski simptomi – 0,5% (Dion et al., 1987).

Īpaši liela metožu jutības starpība paradās pie mazu (<3 mm) intrakraniālu aneirismu, ka arī ACI sifona intrakraniālu aneirismu diagnostikas (Philip et al., 2001; Stock et al., 1995). Detalizētai un augsti ticamai informācijai par intrakraniālas aneirismas lokalizāciju, telpisku orientāciju, izmēriem, kakliņu un attiecībām ar pievadošo artēriju, ko iegūst, pielietojot augstas izšķirtspējas DSA, ir būtiska loma pacientu korektai selekcijai radikālai ārstēšanai (Anxionnat et al., 2001).

3D DSA ir konvencionālās angiogrāfijas evolucionārs metodes paveids, kas no rotācijas angiogrāfijas datiem ļauj atvasināt aksiālu attēlu datu kopu (līdzīgi CT) un pēc izmeklējuma veikt iegūto datu 3D-rekonstrukciju. 3D DSA ir vēl jutīgāka, nekā konvencionālā angiogrāfija mazu intrakraniālu aneirismu atklāšanā, tā ir par 71% precīzāka aneirisma kakliņa izmēru noteikšanā un 45% jutīgāka mātes asinsvadu un efferento asinsvadu attiecību vizualizācijā (Hochmuth et al., 2002).

**Datortomogrāfija(CT)** . Galvas datortomogrāfijas izmeklējums bez kontrastvielas ievadīšanas ir uzskatāms par augsti ticamu metodi akūta subarahnoidāla asinsizplūduma diagnostikā un ir pirmās izvēles metode dažāda veida intrakraniālu hemorāģiju diferenciāldiagnozē (Schievink et al., 1997; Edlow et al., 2000).

Galvas CT bez kontrastvielas ievadīšanas jutamība ir tieši atkarīga no laika, kas ir pagājis kopš subarahnoidāla asinsizplūduma: pirmo 12 stundu laikā pēc simptomu sākuma iespējams atklāt līdz 100 %, vienas diennakts laikā līdz 95%, pēc 3 dienām – līdz 80%, pēc 5 dienām līdz



70%, pēc nedēļas līdz 50%, pēc divām nedēļām līdz 30% (Suarez et al., 2006). Papildus metode sniedz informāciju arī par SAH komplikācijām – intracerebrālu un intraventriculāru asins izlaušanos, hidrocefāliju, smadzeņu tūsku un išēmiju. Bez tam SAH lokalizācija bieži ļauj izteikt aizdomas par rupturētās intrakraniālas aneirismas anatomisku piederību, kas ir īpaši svarīgi pie multiplām intrakraniālām aneirismām (van der Jagt et al., 1999).

CT galvai natīvā ir ātra un ērta metode SAH diagnosticēšanā, tomēr intrakraniālu aneirismu diagnosticēšanai tā nav sensitīva (Bederson et al., 2000).

**Datortomogrāfijas angiogrāfija (CTA).** Intrakraniālu artēriju CT-angiogrāfijas laikā pacientam intravenozi bolus veidā tiek ievadīts neliels (~100 ml) kontrastvielas daudzums un pašu izmeklējumu veic arteriālajā fāzē. Rekonstruējot iegūto datu masīvu, ir iespējams detalizēti izvērtēt asinsvadu topogrāfiju un patoloģiju, uzlabojot ķirurģisku planošanu intrakraniālu intrakraniālu aneirismu ārstēšanā (Schievink et al., 1997).

21 publikāciju meta-analīzē par CTA un DSA metodes jūtīguma salīdzinājumu tika apkopoti dati par 1251 pacientu (Chappell et al., 2003). Tika konstatēts, ka CTA metodes jutība ir 93,3% (75,4-100%), specifiskums 87,8% (0-100%). Pēc šo datu apkopojuma secināts, ka DSA joprojām paliek standarta metode. Tomēr daudzi speciālisti, kuri izmanto CTA metodi, atdzīst, ka intrakraniālu aneirismu diagnostikā CTA ir labāka par DSA, turklāt saistīta ar mazāku risku un diskomfortu pacientam, kā arī lētāka un vienkāršāk veicama (Jayaraman et al., 2004; Westerlaan et al., 2007).

Salīdzinošā CTA un MRA metožu jutamības pētījumu apskatā tika secināts, ka būtiskās atšķirības starp tām nav (attiecīgi 90% un 89%), taču saglabājās korelācija starp metožu sensitivitāti un intrakraniālu aneirismu izmēriem:  $\leq 3\text{mm}$  - 61%,  $>3\text{mm}$  - 96%. Diagnostikas

precizitāte ir vienāda gan priekšējās, gan mugurējās cirkulācijas intrakraniālām aneirismām (White et al., 2000).

**Magnētiskā rezonanse (MR) un magnētiskās rezonanses angiogrāfija (MRA).** Akūtās SAH diagnostikā MR nav izvēles metode, taču subakūtās un hroniskās SAH diagnosticēšanā tās loma būtiski pieaug (Ogawa et al., 1995). Intrakraniālu aneirismu diagnostikā, MRA jutība ir zemāka par DSA metodi un līdzīga CT-angiogrāfijas metodei (Stock et al., 1995; Philip et al., 2001; White et al., 2000). Ar MRA metodi iespējams diagnosticēt intrakraniālas aneirismas sākot no 3mm diametrā, tomēr dažos prospektīvos pētījumos par kritisku intrakraniālas aneirismas izmēru tiek uzskatīti 5 mm (Huston et al., 1994).

Intrakraniālu aneirismu diagnosticēšanas precizitāte lielā mērā ir atkarīga no radiologa pieredzes līmeņa: pētījumā, kurā vienādu MRA 3D-TOF attēlu analīzi veica dažādas pieredzes un specializācijas ārsti, metodes jutības svārstības bija ievērojamas: 79% neiroradiologiem, 75% pieredzējušiem neiroķirurģiem, 63% plaša profila radiologiem, 60% radioloģijas rezidentiem. Visās grupās diagnosticēšanas jutība bija zemāka intrakraniālām aneirismām, kas ir mazākas par 3mm, un kas atrodas ACI vai ACA baseinā (Okahara et al., 2003).

Liela izmēra intrakraniālas aneirismas ar 3D-TOF MRA vizualizē sliktāk nekā ar intravenozas kontrastvielas MRA vai 3D-TOF ar intravenozu kontrastvielas ievadīšanu. Savukārt MR angiogrāfijas attēliem ir lielāka diagnostiskā vērtība, nekā kontrasta 3D-TOF attēliem (Jager et al., 2000). Tādēļ uzskata, ka 3D-TOF MRA ir labāk piemērota intrakraniālo aneirismu skrīningam, īpaši pacientiem ar paaugstinātu risku (White et al., 2000).

MRA ir vērtīga alternatīva invazīvām diagnostiskām metodēm un metodēm, kurās tiek izmantots jonizējošais stārojums. MRA ir kontrindicēta cilvēkiem ar kardiostimulātoriem un implantētiem feromagnētiskiem klipšiem.

**Transkraniālā doplerogrāfija (TCD).** Transkraniāla doplerogrāfija – metode, kura parasti netiek mērķtiecīgi izmantota intrakraniālu aneirismu diagnostikā, jo metodei ir vairāki ierobežojošie faktori: operatora pieredze, attēlu apgrūtināta un neviennozīmīga interpretācija, zema jutība, diagnosticējot intrakraniālas aneirismas < 6 mm, artefakti, kas rodas pie tuvu novietotiem asinsvadu segmentiem, kā arī ierobežojumi, kaistīti ar transkraniālu logu īpatnībām konkrētiem indivīdiem (Klotzsch et al., 1999).

TCD intrakraniālā aneirisma redzama kā apaļas vai ovālas formas masa, kas sastāv no 2 zonām ar atšķirīgu plūsmas virzienu. Mērķtiecīgi pielietojot TDC metodi 27 pacientiem ar iepriekš pierādītu vidējā izmēra intrakraniālu aneirismu, to izdevās diagnosticēt 23 cilvēkiem (85%) (Baumgartner et al., 1994). Citās publikācijās metodes jutība nepārsniedza 80%, kas ir būtiski zemāk, nekā DSA, CTA, vai MRA, tādēļ TDC nav piemērots primārai intrakraniālo aneirismu diagnosticēšanai (White et al., 2000).

Salīdzinoši jauna un perspektīva intrakraniālu aneirismu diagnosticēšanas metode ir 3D TCD ar eho-kontrastvielu, kuras sensitivitāte pat mazu (>3 mm) intrakraniālu aneirismu diagnostikā ir salīdzināma ar konvencionālu DSA (97%) (Klotzsch et al., 1999).

Būtiskāka TCD loma ir intrakraniālo artēriju vazospazmu novērtēšanā un monitorings. Parasti vazospazma attīstās 3-12 dienas pēc akūtas SAH, un ir viens no svarīgākiem klīniskā iznākuma prognostiskajiem rādītājiem (Brisman et al., 2006).

## **Intrakraniālu aneirismu ārstēšanas metodes**

### **Intrakraniālu aneirismu neiroķirurģiskā ārstēšana**

Galvas smadzeņu asinsvadu intrakraniālu aneirismu ķirurģija ir viena no grūtākajām un aktuālākajām problēmām neiroķirurģijā.

Par galvas smadzeņu intrakraniālām aneirismām zināja jau senā pagātnē. XIV gadsimtā p.m.ē. senie ēģiptieši bija aprakstījuši intrakraniālas aneirismas ruptūrai līdzīgu klīnisko ainu. 1961. gadā D. De Maulins demonstrēja sena ēģiptiešu papirusa kopiju, kurā, pēc viņa domām, tika pieminēts vārds, kuru mūsdienās traktē kā aneirisma.

Pirmo veiksmīgo operāciju, intrakraniālas aneirismas plīsuma gadījumā, veica W. Dotts 1931. gada 22. aprīlī (Dott, et al., 1990). Operācijas laikā rupturēja M1 segmenta aneirisma, bet ķirurgs to apklāja ar muskuļu audiem un veiksmīgi apturēja asiņošanu. Pēc operācijas pacients izveseļojās. 1937. gadā W.E. Dandijs pirmo reizi, lai izslēgtu intrakraniālas aneirismas maisu no asinsrites, izmantoja metāla klipu (Horwitz, 1997).

Intrakraniālas aneirismas operācijas mērķis ir ne tikai tās izslēgšana no asinsrites, saglabājot asins plūsmu asinsvadā, kurā ir aneirisma, kā arī blakus esošos asinsvados, bet arī, saasiņojuma šķidrās un recekļu daļas evakuācija no galvas smadzeņu bazālām cisternām un, ja ir, intracerebrālas hematomas rūpīga evakuācija. Ir pierādīts, ka asinsvadu spazmu un smadzeņu išēmiju izraisa asins sabrukšanas produkti likvora telpās, tāpēc ir svarīgi maksimāli atbrīvot bazālās cisternas no asins recekļiem (Ljunggren et al., 1985).

Operācija jāveic ar minimālu galvas smadzeņu traumatizāciju, kuru var panākt izmantojot mikroneiroķirurģisko tehniku (operācijas mikroskopu un mikroneiroķirurģiskus instrumentus). Mikroskopa pielietošana ļauj ne tikai vizualizēt palielinājumā mazās smadzeņu struktūras,

asinsvadus, pašu intrakraniālu aneirismu un tās atsevišķās daļas, bet arī, šo struktūru savstarpējo saistību, un saistību ar apkārtējiem asinsvadiem, kuru saglabāšana veicina labāku ķirurģiskās ārstēšanas rezultātu attiecībā uz pacienta izdzīvošanas prognozi un neiroloģisko deficītu. Mikroskopa pielietošana palīdz veikt saudzējošu cerebrotomiju (no 3-5 līdz 10mm) un caur šo cerebrotomijas vietu evakuēt intracerebrālu hematomu, palīdz saudzīgi pārdalīt arahnoidālos salīpumus un saugumus (Maurice-Williams, 2004).

Ķirurģisko ārstēšanu iesaka veikt pirmajās 72 stundās pēc intrakraniālas aneirismas plīsuma, kamēr nav sācies ģeneralizēts vazospazms, kas izraisa smadzeņu tūsku un ievērojami apgrūtina operācijas gaitu un palielina pēcoperācijas komplikāciju risku.

Mūsu laikos izmantojamās ķirurģiskās metodes ir:

- 1) intrakraniālas aneirismas kakliņa oklūzija,
- 2) intrakraniālas aneirismas maisa nostiprināšana,
- 3) barojošā asinsvada proksimāla liģēšana.

Plaši pielietojamā metode ir intrakraniālas aneirismas kakliņa oklūzija ar metālisko klipsi, tādejādi izolējot intrakraniālu aneirismu no asins cirkulācijas. Tas mazina intrakraniālas aneirismas plīsuma risku. Operācijas tehnikas izvēle ir atkarīga no intrakraniālas aneirismas lokalizācijas, ka arī hematomas plašuma un lokalizācijas.

i

### **Intrakraniālu aneirismu endovaskulāra ārstēšana**

Mūsdienās tiek pielietotas dažādas direktas endovaskulāras intrakraniālu aneirismu ārstēšanas metodes. Kā vēsturiski viena no pirmām ir atdalāmo balonu pielietošana kam seko embolizācija ar platīna spirālēm un šķidrām embolizācijas sistēmām.

**Pievadošās artērijas oklūzija ar atdalāmu balonu.** Pirmais intrakraniālu aneirismu endovaskulāru ārstēšanu aprakstīja F. Serbiņenko. Izmantojot paša konstruētus lateksa vai silikona atdalāmus balonus un koaksiālu katetru sistēmu, sekmīgi tika veiktas pievadošās artērijas oklūzijas distāli un proksimāli no intrakraniālas aneirismas kakliņa (Serbinenko, 1971; Serbinenko, 1974). Metode izrādījās pietīkoši efektīva un ar samērā zemu komplikāciju risku. Atsevišķos gadījumos endovaskulāru pievadošā artērijas oklūziju sekmīgu pielieto arī mūsdienās pie gigantiskām plata kakliņa *a. carotis interna* sifona intrakraniālām aneirismām (Larson et al., 1987; Fox et al., 1987; Field et al., 2003; Lubricz et al., 2003).

**Embolizācija ar metāliskām spirālēm.** Platīna spirāļu tehnoloģijas ieviešana intrakraniālu intrakraniālu aneirismu ārstēšanā 1991. gadā bija jauns revolucionārs pavērsiens.(Guglielmi et al., 1991; Guglielmi et al., 1992). Metodes būtība ir sekojoša: visbiežāk pacientam atrodies vispārējā anestēzijā, pēc Seldingera metodes tiek punktēta virspusējā vai kopējā femorālā artērija. Artērijā tiek ievadītas speciālas ievadslūžas caur kuru ar vadītājkatetru kateterizē iekšējo miega artēriju vai mugurkaula artēriju atkarībā no intrakraniālas aneirismas lokalizācijas. Fluoroskopijas kontrolē caur vadītājkatetru tiek ievadīts mikrokatetrs, kurš ar mikrovadītājistīgas palīdzību tiek virzīts līdz intrakraniālas aneirismas maisam un tā distālais gals tiek pozicionēts intrakraniālas aneirismas maisā. Pēc anierismas maisa kateterizācijas caur mikrokatetru tiek ievadītas platīna spirāles tādejādi tiek panākta tās trombozēšanās. Platīna spirāļu tehnoloģiskais risinājums ir sarežģīts. Spirāle sastāv no primārā vijuma un sekundārā. Gan primārā, gan sekundārā vijuma diametrs ir noteikts. Sekundārā vijuma diametrs nosaka spirāles diametru kādu tā ieņems pēc izstumšanas no mikrokatetra. Primārais diametrs nosaka spirāles cietību.

Šobrīd pasaulē ir izstrādāti dažādi tehnoloģiskie risinājumi spirāļu atdalīšanai pēc ievietošanas intrakraniālas aneirismas maisā. Izplatītākie no tiem ir elektrolītiskais, hidrauliskais (Yan et al., 2006) un mehāniskais (Murphy et al., 2001). Visu šo risinājumu galvenā būtība ir nodrošināt stabilu un kontrolētu spirāles atdalīšanu pēc ievietošanas intrakraniālas aneirismas maisā. Līdz brīdim, kamēr spirāle nav atdalīta no bīdītāja, to var brīvi atvilkt un repozicionēt. Spirāļu ievadīšana aneirismā tiek turpināta līdz intrakraniālas aneirismas maisa oklūzijai, kuru kontrolē angiogrāfiski.

Metodes efektivitāti apliecināja vairāki multicentru pētījumi (Johnston, 2006; Koivisto et al., 2000; Rabinstein et al., 2003; Vinuela et al., 1997; Wiebers et al., 2003; Johnston et al., 1999; Eskridge et al., 1998), tai skaitā arī Starptautiskais Subarahnoidālo intrakraniālu aneirismu pētījums (*ISAT*). Pēc to rezultātiem abas metodes – gan neiroķirurģiskā klipēšana, gan endovaskulārā embolizēšana tika atzītas par efektīvām, taču pirmā pēcoperācijas gada mortalitāte (Molyneux et al., 2002) un epilepsijas attīstības risks (Molyneux et al., 2005) endovaskulārās embolizācijas grupā izrādījās mazāks. Šo pētījumu rezultāti un pēdējo gadu desmitu moderno tehnoloģiju ekspansija invazīvajā radioloģijā (Murayama et al., 2001; Pouratian et al., 2006; Gaba et al., 2006; Turner et al., 2005; Raymond et al., 2003; Ribourtout et al., 2004) krasi izmainīja rupturēto intrakraniālo aneirismu terapijas taktiku, it īpaši Eiropas valstīs – endovaskulārās embolizācijas indikācijas arvien paplašinās un tā bieži kļūst par pirmās izvēles metodi (van der Berg et al., 2003; Lanzino et al., 2006; Vindlacheruvu et al., 2003).

**Embolizācija ar šķidro embolizācijas sistēmu.** *Onyx* (Micro Therapeutics, Inc., Irvine, CA) ir šķidrā embolizācijas materiāls paredzēts endovaskulārai lietošanai. Tas ir etilēna vinil alkohola kopolimērs. Kad materiāls nonāk kontaktā ar ūdeni saturošu šķīdumu tas polimerizējas un veido mīkstu sūkļveida polimēra veidojumu. Ārstējot intrakraniālas aneirismas materiāls tiek

caur mikrokatetru ievadīts intrakraniālas aneirismas maisā īslaicīgi okludējot artēriju intrakraniālas aneirismas kakliņa līmenī ar speciālu balonkatetru. Materiāls pilnīgi sacietē apmēram 10 minūšu laikā. *Onyx* klīniskā pielietošana sākās 1999. gadā pēc eksperimentu sekmīgiem rezultātiem. (Molyneux et al., 2004) Indikācijas šķidrās embolizācijas sistēmas pielietošanai ir:

1. intrakraniālas aneirismas, kuru ārstēšana ar konvencionālām embolizācijas tehnikām vai klipēšanu ir apgrūtināta
2. rekanalizācija pēc embolizācijas ar spirālēm
3. neizdevusies ārstēšana ar spirālēm vai ķirurģiska klipēšana.

### **Intrakraniālas aneirismas subarahnoidāla asinizplūduma medikamentozā terapija**

Pie intrakraniālas aneirismas SAH izolētā medikamentozā terapija bez radikālās ārstēšanas nav pieļaujama, tomēr kombinācijā ar embolizēšanu, vai klipēšanu tā var būtiski uzlabot klīnisku iznākumu.

A pakāpes, 1+ līmeņa pētījuma rezultāti (Dorhout et al., 1999) norāda uz ticamu novēlotās išēmijas un ar to saistītas morbiditātes riska mazināšanos (RR = 0.81) pie nimodipīna perorālās lietošanas. Citu kalcija antagonistu lietošana, vai nimodipīna intravenozā ievadīšana neparādīja ticamu riska mazināšanos.

C pakāpes, 2+ līmeņa pētījums (Vermeij et al., 1998) apliecina novēlotās smadzeņu išēmijas primārās profilakses efektivitāti ar masīvu hidratācijas terapiju (>3 litri 0.9% nātrija hlorīda šķīduma dienā). Šīm ārstēšanas veids ir relatīvi kontrindicēts kardiāliem pacientiem sirds nepietiekamības riska attīstības dēļ.



B pakāpes, 1++ līmeņa pētījums (Amaragiri et al., 2000) apliecināja, ka kāju dziļo vēnu trombozes primārā profilakse ir ar augstu efektivitāti pacientiem bezsamaņā, vai parciāli imobilizētiem pacientiem ( $p < 0.00001$ ), tai skaitā arī intrakraniālas aneirismas SAH pacientiem.

Medikamentozā terapija ar plazmas aizvietošanu, antihipertensīviem līdzekļiem (Rinkel et al., 2000) un antifibrinolītiskiem medikamentiem (Roy et al., 1997) ticami neuzlaboja klīnisku iznākumu pēc SAH

### **Radikālās ārstēšanas komplikācijas un iznākums**

Endovaskulārās embolizācijastehnika un neiroradioloģijas laboratoriju aprīkojums pēdējo divu gadu desmitu laikā attīstījās daudz straujāk, nekā neiroķirurģiskās klipēšanas tehnika. Tāpēc nerupturētu un rupturētu intrakraniālu aneirismu radikālās ārstēšanas metožu salīdzinājuma pētījumus, kas atspoguļo rezultātus iegūtus pirms 2000. gada ir jāuztver kritiski – endovaskulārā embolizācijas embolizēšanate tika veikta ar pirmās paaudzes spirālēm, kuru sortiments un fizikālās īpašības bija ļoti ierobežotas. Arī neiroradioloģijas laboratoriju aprīkojums ar ļoti retiem izņēmumiem neļāva veikt iejaukšanos biplanāri un izmantot rotācijas angiogrāfiju.

### **Nerupturētu intrakraniālu aneirismu ārstēšanas klīniskais iznākums**

Jautājums par radikālu nerupturētu intrakraniālu aneirismu ārstēšanas indikācijām ir viens no aktuālākiem mūsdienu medicīnā, jo potenciāls ārstējamo pacientu skaits ir ļoti ievērojams. Pie tām ar endovaskulārās embolizācijas metodes ieviešanu jautājums par to, „vai ir jāārstē?” ir kļuvis vēl sarežģītāks, un pārveidojies par jautājumu: „ja ir jāārstē, tad ar kādu metodi?” Atbildi uz pirmo jautājumu mēģina sniegt intrakraniālu aneirismu dabīgās anamnēzes pētījumi, kā ISUIA (Wiebers, 1998; Wiebers et al., 2003), vai daži citi pētījumi (Ecker et al., 2004; Da Costa et al.,

2004), bet atbildi uz otro – klīniskā iznākuma pētījumi. Šo klīnisko pētījumu rezultāti ir jāvērtē ļoti kritiski, jo pacientu atlasīšana tajos nevar būt pilnīgi randomizēta.

ISUIA-2 pētījumā paši autori atzīmē, ka tiešā morbiditātes un mortalitātes salīdzināšana starp embolizācijas un klipēšanas grupām nav iespējama ievērojamu preoperatīvu klīnisku datu atšķirību dēļ (Wermer et al., 2003). Tāpēc pētījuma klīniskā iznākuma datiem ir aprakstošs raksturs – autori nenorāda statistiskas atšķirības būtiskuma līmeni, atzīmējot, ka endovaskulārās embolizācijas grupas klīniskā iznākuma rezultāti ar lielu varbūtību ir labāki, nekā ir parādīts rakstā, jo, salīdzinot ar klipēšanas grupu, pacientu vecums un intrakraniālas aneirismas vidējais lielums embolizācijas grupā bija ievērojami ( $p < 0.05$ ) lielāks. Arī mugurējās cirkulācijas intrakraniālu aneirismu proporcija endovaskulārās ārstēšanas grupā bija ticami lielāka, nekā neiroķirurģiskā (Wiebers et al., 2003). Līdzīgi pacientu atlases trūkumi ir arī citiem mazākā mēroga pētījumiem par nerupturētu intrakraniālu aneirismu radikālu ārstēšanu..

2003. gadā *Neurosurgery* žurnālā tika publicēts raksts no Beļģijas klīnikas, kura rezultāti norāda uz labāku klīnisku iznākumu pēc nerupturētās intrakraniālas aneirismas klipēšanas (39 pacienti), salīdzinot ar endovaskulāru embolizāciju (38 pacienti) (Raftopoulos et al., 2003), noradot uz augstu embolizācijas embolizācijas operācijas neveiksmju risku (29.3% palika perfuzēts intrakraniālas aneirismas maiss un 15% netika implantēts neviens coils). Pēc šī pētījuma rezultātiem embolizācijas operācijas tehnisks iznākums līdzinās neiroķirurģiskajam tikai pie kakliņa-maisa indeksa, kas ir  $> 2.5$ . Tomēr jāatzīmē, ka rakstā prospektīvi tika apkopoti dati par laika periodu no 1996 līdz 2001. gadam un embolizēšanai embolizācijai netika izmantoti ne jaunās spirāles, ne intrakraniālas aneirismas kakliņa balona remodelējošā tehnika. Pie tām ķirurģiskā grupas iznākuma rezultāti tika kompromitēti ar 6 pacientiem (12.4%) pēc neveiksmīgās embolizācijas procedūras. Statistiski ticamas permanentā neiroloģiskā deficīta atšķirības starp embolizācijas un klipēšanas grupām netika atrastas.

Johnston 2000. gada pētījumā tika apkopoti rezultāti par 255 endovaskulārās embolizēšanas un 2357 neiroķirurģiskās klipēšanas gadījumiem no 60 ASV hospitāļiem (Johnston et al., 2000). Neskatoties uz to, ka pacientu atlasīšanu „akli” nodrošināja divi neatkarīgi kliniķi, pre-operatīvie klīniskie dati grupās būtiski atšķīrās: neiroķirurģiskās klipēšanas grupa bija jaunāka un ar lielāku afroamerikāņu rases prevalenci. Tomēr multivariantā analīzē definēja labākus klīniskus iznākumus embolizācijas grupā gan morbiditātes ziņā (OR 1.9;  $p = 0.002$ ), gan mortalitātes ziņā (OR 6.1;  $p = 0.07$ ), ka arī par 5 dienām īsāku hospitalizācijas laiku un mazākas izmaksas saistībā ar endovaskulārās embolizācijas grupu (vidēji 33.400\$ vs. 38.000\$ par katru pacientu).

2007. gadā tika publicēti retrospektīvi kohortas analīzes dati par 2535 pacientiem ar nerupturētām intrakraniālām aneirismām laika periodā no 1998. līdz 2000. gadam (Higashida et al., 2007). Šī ir viena no plašākām retrospektīvām analīzēm un tā aptver 429 hospitaļu, 18 ASV štatu datus, un reprezentē 58% no ASV populācijas. Rezultāti norāda uz statistiski ticami labākiem rezultātiem embolizācijas grupā ( $p < 0.05$ ), salīdzinot ar klipēšanu: retāku pēcooperācijas morbiditāti (6.6% vs. 13.2%), mortalitāti (0.9% vs. 2.5%), īsāku stacionēšanas periodu (4.5 vs. 7.4 dienas) un mazākām izmaksām (42.044\$ vs. 47.567\$). Jāatzīmē arī tas, ka šī pētījuma dizains izslēdza iespēju uzzināt ārstētās intrakraniālas aneirismas lokalizāciju un pacientu ilgtermiņa ārstēšanas rezultātus.

### **Rupturētu intrakraniālu aneirismu ārstēšanas klīniskais iznākums**

Pētījums, kurš lielā mērā noteica un stimulēja invazīvās neiroradioloģijas attīstību bija 2002. un 2005. gadā *Lancet* žurnālā publicētais ISAT (**I**nternational **S**ubarachnoid **A**neurysm **T**rial). Pētījuma pilota fāze tika uzsākta 1994. gadā, bet pilnā apjomā projektu sāka 1997. gadā. Pētījumā tika iniciāli iesaistīti 9559 pacienti, no kuriem randomizēti bija tikai 2143. Tik liels

neiekļautu pacientu skaits ir skaidrojams gan ar cilvēku atteikšanos no piedalīšanās pētījumā (671 pacients), gan arī ar ļoti striktiem pacientu iekļaušanas kritērijiem. Viens no svarīgākiem iekļaušanas kritērijiem bija neuroķirurga un neiroradiologa slēdziens par to, ka intrakraniālas aneirismas var tikt gan klipēta, gan endovaskulāri embolizēta. Stingri bija arī centru akreditācijas noteikumi: ikgadējai rupturētu intrakraniālu aneirismu pacientu plūsmai attiecīgajās nodaļās bija jābūt virs 60 pacientiem, ka arī neiroradiologam pirms viņš varēja piedalīties ISAT, bija jāizpilda vismaz 30. intrakraniālu aneirismu embolizācijas procedūras. Pacientu randomizācijai bija izmantots speciāls algoritms, kas samazināja pre-operācijas epidemioloģisku faktoru un klīniskā stāvokļa atšķirības starp klipēšanas un embolizācijas grupām. Galvenā ISAT atradne bija statistiski ticama ( $p=0.0019$ ) viena gada klīniskā iznākuma rezultātu atšķirība starp ārstēšanas metodēm: embolizācijas grupā 1 gadu pēc ārstēšanas 23.7% pacientu bija miruši, vai palikuši atkarīgi (modificētā Rankina skala  $>3$ ) pret 30.6% klipēšanas grupā, ar relatīvā morbiditātes un mortalitātes riska redukciju embolizācijas grupā līdz 22.6% (Molyneux et al., 2002).

2005. gada publikācija ISAT pētnieku grupa publicēja detalizētākus rezultātus, saskaņā ar kuriem morbiditātes un mortalitātes riska ticama samazināšanās saglabājās visu novērojuma periodu (7 gadus), ka arī epilepsijas attīstības risks embolizācijas grupā bija ticami zemāks. Novēlotās rehemorāģijas risks pēc embolizācijas bija ļoti zems, taču biežāks, nekā pēc neuroķirurģiskās klipācijas (Molyneux et al., 2005). Tika publicēti arī detalizēti dati par relatīvā morbiditātes / mortalitātes riska redukciju pie dažādās lokalizācijas intrakraniālām aneirismām. Tā ACM intrakraniālas aneirismas bija ar absolūti vienādu risku gan embolizācijai, gan klipēšanai; ACA / AComA intrakraniālas aneirismas bija ar mērenu riska redukciju, nesasniedzot statistisku ticamības līmeni  $p<0.05$ , bet ACI intrakraniālas aneirismas un mugurējās cirkulācijas intrakraniālas aneirismas bija ar ticami labākiem embolizācijas rezultātiem pēc 1 gada follow-up datiem (Molyneux et al., 2005).

ISAT pētījuma rezultāti ir ļoti kategoriski, tāpēc, neskatoties uz pētījuma augstu ticamību (1. pakāpes ticamība (Derdeyn et al., 2003)) tā dizains un metodoloģija tika plaši kritizēta, it īpaši no ASV neiroķirurģu puses. Tā ISAT tika kritizēts par to, ka iesaistīti pētījumā neiroķirurģi nebija specializējušies vaskulārajās patoloģijās (Kirkpatrick et al., 2003), taču faktiski prasības pret ISAT iesaistītiem neiroķirurģiem bija augstākas, nekā pret neiroradiologiem: gandrīz visos neiroķirurģijas centros SAH pacientu plūsma gadā bija lielāka par 120, savukārt neiroradiologam, lai piedalītos ISAT bija nepieciešams pirms tam veikt tikai 30 embolizācijas procedūras (Bardach et al., 2002). Tāpēc uzskats, ka Ziemeļamerikai būtu nepieciešams cits plašs pētījums, kas salīdzinātu intrakraniālas aneirismas radikālās ārstēšanas klīnisku iznākumu, nav pamatots, jo tas pieprasītu daudz finanšu, laika, un tā rezultāti parādītos tikai pēc 5-10 gadiem. Ņemot vērā endovaskulārās embolizācijas tehnikas aktīvu attīstību, pētījuma rezultāti ar lielāku varbūtību parādītu vēl lielāku embolizācijas pārsvaru, salīdzinot ar klipēšanu (Derdeyn et al., 2003).

Citās kritiskajās publikācijās tika uzsvērts, ka ISAT rezultāti nav attiecināmi uz jebkuras lokalizācijas intrakraniālām aneirismām, jo randomizācijā prevalēja priekšējās cirkulācijas mazas intrakraniālas aneirismas. Tomēr jau pirms ISAT vairākos medicīnas centros mugurējās cirkulācijas intrakraniālu aneirismu pirmās izvēles ārstēšanai tika izvēlēta endovazālā embolizēšana, jo šādu intrakraniālu aneirismu klipācija ir saistīta ar palielinātu morbiditāti un mortalitāti (Pandey et al., 2007; Lusseveld et al., 2002). Vēl viens kritisks aspekts ir endovaskulārās embolizācijas attālinātie rezultāti, kas pēc dažu autoru uzskata nav izpētīti (Kirkpatrick et al., 2003). Tomēr jau uzsākot ISAT 1995. gadā, bija pieejami dati par 8 embolizācijas rezultātu novērojuma gadiem, kas liecināja, ka reruptūras risks pēc šīs procedūras nepārsniedz 0.16% gadā. Tai pašā laikā, lai totāli kompromitētu pētījuma atradni, tām būtu jābūt ~6% līmenī (Sellar, 2005).

**Intervāls starp intrakraniālas aneirismas ruptūru un ārstēšanos.** Rupturētās intrakraniālas aneirismas izslēgšanu no cirkulācijas vienmēr cenšas veikt pēc iespējas ātrāk, lai samazinātu reruptūras risku. Parasti tas notiek 3-4 dienas pēc ruptūras brīža (Al-Shahi et al., 2006). B ticamības pakāpes, 1+ līmeņa pētījumā arī pierādīts, ka vēlīnā neiroķirurģiskā klipācija (~2 nedēļas pēc ruptūras) ir saistīta ar augstāku morbiditāti un vazospazmas izraisītu išēmiju, nekā pie agrīnās klipēšanas (Whitfield et al., 2001). Attiecībā uz endovaskulāru embolizēšanu C ticamības pakāpes, 2+ līmeņa pētījumā līdzīgi dati par morbiditātes pieaugumu vēlīni embolizētiem pacientiem netika iegūti (Baltsavias et al., 2000).

### **Literatūras apskata kopsavilkums**

Pēdējās dekādes zinātniskie pētījumi norāda uz sarežģīto intrakraniālo aneirismu etiopatogēnēzi: jau pie agrāk zināmiem intrakraniālu aneirismu morfofunkcionāliem riska faktoriem, tādiem kā palielināts arteriālais spiediens, vai Villīzija loka atipiski varianti, klāt nakuši jauni novērojumi, kas liecina par šīs patoloģijas saistību ar dažādiem iedzimtības faktoriem (intrakraniālu aneirismu ģimenes formas, ticami augstāka patoloģijas prevalence atsevišķās populācijās), kuru pamatā ir vairāku gēnu mutācija. Tika pierādīta šīs patoloģijas saistība ar elastīna, elastāzes,  $\alpha$ -antitripsīna un e-NOS gēnu polimorfismu konkrētām cilvēku populācijām. Tomēr pārliecinošu datu par unikālā gēna mutācijas saistību ar intrakraniālu aneirismu patoloģiju, kas radītu stabilu korelāciju visās cilvēku populācijās un rasēs joprojām nav. Turklāt tika precizēta dažu „jaunu” riska faktoru saistība ar šo patoloģiju: tā tika zinātniski pamatota smēķēšanas un alkohola lietošanas faktora loma.

Līdz ar jaunām neinvazīvām diagnostikas metodēm tika iegūti nozīmīgi rezultāti par intrakraniālo aneirismu patoloģijas dabīgu gaitu. Kļuva skaidrs, ka intrakraniālās aneirismas maksimālais šķērsizmērs nav vienīgais ruptūras riska noteicošais faktors, jo arvien vairāk pētījumu liecina par aneirismas lokalizācijas prognostisku vērtību un paša aneirismasa maisa morfometrisku rādītāju (kakliņa-velves indeksa) lomu ruptūras riska noteikšanā.

Jaunāko pētījumu rezultāti ļauj pārskatīt vecās pieejas nerupturētu aneirismu ārstēšanā, precizējot kritērijus pacientu atlasei radikālai ārstēšanai, ka arī nosakot efektīvāku ārstēšanas veidu katrā konkrētā gadījumā. Tas ir īpaši aktuāli saistībā ar pieaugošo nerupturētu intrakraniālu aneirismu proporciju attiecībā pret rupturētām aneirismām, kas ir saistīta ar labāku intrakraniālu patoloģiju diagnostiku, plaši ieviešot CTA un MRA.

Vēl pirms tika publicēti ISAT rezultāti, zinātniskajā literatūrā tika atzīts, ka vairumā gadījumos plīsušu vertebro-bazilārā baseina intrakraniālu aneirismu ārstēšana ir drošāka, izmantojot endovaskulāru embolizācijas metodi. Šis fakts tika atzīts arī neiroķirurģu akadēmiskajā vidē. Tomēr, līdz ar ISAT rezultātu publicēšanu kļuva skaidrs, ka arī citu lokalizāciju intrakraniālu aneirismu (ACA, ACI, AComA) embolizācijas ir zemāki morbiditātes un mortalitātes rādītāji, salīdzinot ar neiroķirurģisku klipēšanu, 1. pēcoperācijas gadā.

Pēc ISAT publikācijas ir pagājuši jau vairāk nekā 5 gadi. Ir iegūti jauni pierādījumi par embolizācijas ilgtermiņa efektivitāti intrakraniālu aneirismu reruptūras novēršanā. Embolizācijas tehnika ir būtiski attīstījusies un papildināta: kļuvušas pieejamas jaunas 3D un ar polimēru pārklātas embolizācijas spirāles, kā arī ir ieviestas dažādas intrakraniālās aneirismas kakliņa remodelējošās tehnikas (balona remodelējošā tehnika, stenta remodelējošā tehnika), kas izradījās efektīvas sarežģītu morfoloģiju aneirismu ārstēšanā. ISAT līdzīga mēroga pētījuma realizācija šo jaunu metožu aprobācijai vairs nav iedomājama vairāku iemeslu dēļ, taču tā arī nav nepieciešama. Vesela virkne prospektīvi dizainētu pētījumu šo jaunu metožu efektivitātes

pārbaudei norāda uz to, ka rupturētu sarežģītas anatomijas intrakraniālu aneirismu endovaskulāra ārstēšana kļūst arvien efektīvāka un embolizācijai ir dodama priekšroka ne tikai šaura kakliņa intrakraniālu aneirismu ārstēšanā, bet arī plata kakliņa un infundibulāru aneirismu ārstēšanā.

Uzkrātā fundamentālā pieredze par aneirismu etiopatoģenēzi un aneirismas ārstēšanas rezultātiem ļautu būtiski precizēt esošos algoritmus intrakraniālu aneirismu pacientu terapijas taktikā.



## **Aizstāvēšanai izvirzītās tēzes**

- Plīsušas intrakraniālas aneirismas anatomiskā lokalizācija ir viens no svarīgākiem morbiditātes un mortalitātes prognostiskiem faktoriem
- Dažādu anatomisku lokalizāciju intrakraniālu aneirismu embolizēšanai un klipēšanai ir atšķirīgi klīniski iznākumi.
- Izvēloties kādu no intrakraniālu aneirismu radikālām ārstēšanas metodēm, ir jāņem vērā gan intrakraniālas aneirismas lokalizācijas un morfoloģijas īpatnības, gan pacienta klīniskais stāvoklis, gan arī paredzamās intraoperatīvās un pēcooperācijas perioda komplikācijas

## **Darba mērķis**

- Zinātniski pamatot intrakraniālu aneirismu radikālas ārstēšanas iznākumu un izstrādāt intrakraniālu aneirismu ārstēšanas algoritmu.
- Apkopot un izanalizēt arī savā klīniskā praksē uzkrāto pieredzi.

## **Darba hipotēze**

Pamatojoties uz vispārējiem attēlu diagnostikas un klīniskajiem datiem izveidotais algoritms dos iespēju izvēlēties optimālo metodi intrakraniālas aneirismas ārstēšanai samazināt letalitāti un paliekošas neiroloģiskās komplikācijas.

## **Darba uzdevumi**

Promocijas darba izvirzītās tēzes, mērķi un hipotēze ir noteikuši pētījuma uzdevumus:

- atrast likumsakarības starp intrakraniālu aneirismu topogrāfiskiem, morfometriskiem datiem, pacienta klīniskā stāvokļa datiem un operāciju tehniskā un klīniskā iznākuma rezultātiem
- uzlabot intrakraniālo intrakraniālu aneirismu savlaicīgas diagnostikas un adekvātas ārstēšanas iespējas.
- izstrādāt algoritmu, kas zinātniski pamatotu rekomendācijas, kurai metodei, endovaskulārai vai ķirurģiskai, būtu dodama priekšroka pie noteiktas aneirismas lokalizācijas un pacienta klīniskā stāvokļa

## **Materiāli un metodes**

### **Pētījuma tips**

Pētījums sastāv no retrospektīvās un prospektīvās daļas.

Retrospektīvi tika analizēti visu ķirurģiski ārstētu pacientu dati, ka arī līdz 2006. gadam endovaskulāri embolizētu pacientu dati: intrakraniālu aneirismu diagnostikas un ārstēšanas laika intervāli, intrakraniālu aneirismu morfoloģijas detāļas, SAH smaguma pakāpe pēc Fišera skalas un klīniskais iznākums izrakstoties no stacionāra.

Prospektīvi tika apkopoti dati par visu endovaskulāri embolizētu pacientu epidemioloģiju, klīniskā stāvokļa izvērtējumu pēc Hanta-Hesa skalas, kā arī atsevišķi dati par klīnisku stāvokli pacientiem izrakstoties no stacionāra.

2006. gadā P.Stradiņa slimnīcā tika atklāta jauna invazīvās radioloģijas laboratorija un tika ieviesta datorizēta prospektīvi orientēta visu endovaskulāri embolizēto pacientu datu ievadīšana, kuras pamatā ir *Microsoft Access 2003* datubāze. Kopš šī brīža visi pacientu epidemioloģiski, preoperācijas klīniski dati un dati par operācijas gaitu un iznākumu tika fiksēti prospektīvi pēc vienota parauga.

### **Pētījuma populācija**

Pētījumā tika iekļauti visi P. Stradiņa KUS slimnīcas pacienti, kuriem tika veikta radikāla vienas vai vairāku intrakraniālu aneirismu radikālā ārstēšana (endovaskulāra embolizācija, vai klipēšana) laika periodā no 2003. līdz 2007. gadam.

Piekrišana operatīvai ārstēšanai (embolizācijai, vai klipēšanai), tika saņemta pēc slimnīcā pieņemtā standartprotokola – pacientam parakstot attiecīgo formu, vai, ja pacienta stāvoklis to neatļauj, saņemot piekrišanu no pacienta radniekiem.

## **Datu apkopošanas metodes**

Retrospektīvo datu apkopošana pamatojas uz slimības vēstures, vai epikrīzes un slimnīcas arhīvā esošu attēlu analīzi. Prospektīvā – uz attiecīgo datu ievadīšanu *Microsoft Access 2003* datubāzē. Datubāze atbilst trešajai normalizācijas formai (Boisa-Kodda normālā forma), kas ļauj praktiski izslēgt dubultu datu ievadīšanas iespēju, maksimāli atvieglot datu primāru statistisku apstrādi un datu eksportu uz SPSS vidi detalizētai statistiskai analīzei. Gala rezultātā visi (gan retrospektīvie, gan prospektīvie) dati tika apkopotī *Access* datubāzē.

Datu apkopošana no slimības vēsturēm un epikrīzēm ir saistītā ar retrospektīvai analīzei raksturīgiem trūkumiem: datu nepilnību, pretrunībām un kļūdām. Ja bija iespējams, trūkstoši dati tika atvasināti no esošiem pēc sekojošā principa:

- Pacienti tika pieskaitīti pie SAH-pozitīviem tikai tādos gadījumos, kad SAH diagnozi apliecināja galvas CT izmeklējums, vai lumbālpunkcija.
- Intrakraniālas aneirismas lokalizācija tika noteikta pēc 3D-DSA, DSA, vai CT-angiogrāfijas rezultātiem. Ja attiecīgu izmeklējumu attēli nebija pieejami slimnīcas PACS, vai invazīvās radioloģijas laboratorijas izmeklējumu arhīvā, vadījās pēc radiologa slēdziena, vai operācijas aprakstā minētām intrakraniālu aneirismu lokalizācijām. Gadījumā, ja ģimenes ārsta, vai citas medicīnas iestādes izrakstā minētā lokalizācija nesakrita, tā tika ignorēta.

- Trūkstošie dati par intrakraniālu aneirismu izmēriem tika atvasināti no slimnīcas PACS pieejamiem attēliem, radiologa-diagnosta slēdziena, vai operācijas apraksta. Citas izcelsmes dati tika ignorēti.
- Gadījumā, ja pacientam iestājoties, viņa neiroloģisks stāvoklis netika izvērtēts pēc Hanta-Hesa skalas, tas tika atvasināts no neuroķirurga apskates ieraksta.
- SAH smaguma izvērtējums pēc Fišera skalas tika noteikts pēc natīvā galvas CT-izmeklējuma, vai, ja tas nebija pieejams slimnīcas PACS arhīvā, pēc radiologa slēdziena. Ja pirms operācijas tika veiktas vairākas galvas datortomogrāfijas, vadījās pēc pašā pirmā izmeklējuma rezultātiem.
- Operācijas tehnisks rezultāts klipēšanas grupā tika vērtēts kā „neveiksmīgs”, ja netika veikta radikāla ārstēšana, respektīvi, klips netika uzlikts. Tātad, šai grupā ir pieskaitāmi visi gadījumi, kad operācija ierobežojās ar hematomas evakuāciju, intrakraniālas aneirismas maisa izpreparēšanu un maisa aplikāciju ar sašķaidītu muskuļu masu, vai sintētiskiem materiāliem.
- Operācijas tehnisks rezultāts embolizācijas grupā tika vērtēts kā „neveiksmīgs”, ja operācijas rezultātā intrakraniālas aneirismas maisā neizdevās implantēt nevienu embolizācijas spirāli.
- Embolizācijas operācijas tehnisks iznākums primāri tika vērtēts pēc operācijas beigās iegūtiem DSA datiem, vai 3D-DSA datiem. Ja šādi attēli nebija pieejami, slēdzienu par operācijas tehnisku iznākumu ieguva no operācijas apraksta.
- Tā kā Glazgovas iznākuma skala (GOS), vai kāda cita ārstēšanas iznākuma skala netika plaši lietota neuroķirurģijas nodaļās, informācija par klīnisku iznākumu pacientam izrakstoties, tika reducēta līdz triju baļļu sistēmai:

1. „Exitus letalis”

2. „Rupjš neiroloģisks defekts”. Ja operācijas rezultātā, vai pēcoperācijas periodā komplikāciju dēļ ir izveidojies rupjš motors deficīts, runas, vai redzes funkcijas smagi traucējumi
  3. „Tranzitora, viegla, vai iztrūkstoša neiroloģiskā simptomātika”. Ja pēcoperācijas periodā ir saglabājušās galvassāpes, SAH rezultātā iegūts kraniālu nervu deficīts (visbiežāk n. oculomotorius deficīts), vai arī, ja neiroloģiski simptomi ir mazinājušies, vai izzuda.
- Trūkstošie uzskaites rezultāti par embolizēto intrakraniālu aneirismu stāvokli tika iegūti no slimnīcas arhīvā saglabātiem MRA, vai DSA izmeklējumiem, vai arī 3D-DSA attēliem.

## **Datu apstrādes statistiskās metodes**

**Datu statistiskās apstrādes posmi** ir sekojoši:

1. *Microsoft Access* datubāzes pieprasījuma noformēšana un pārbaude
2. Sagatavotu *Access* pieprasījumu imports SPSS 16 vidē
3. Specifiskā statistiskā apstrāde SPSS 16 programmā

**Statistisku datu izcelsme.** Tā kā intrakraniālu aneirismu pacientu slimības anamnēze mēdz būt ļoti sarežģīta (katram pacientam var būt vairākas intrakraniālas aneirismas; katra intrakraniāla aneirisma var tikt operēta vairākas reizes un ar vairākām metodēm), parādās vairāki „speciāli gadījumi”, kuru izcelsmei ir nepieciešami detalizēti paskaidrojumi:

- Ja pacients tiek vairākkārt operēts ar vienu radikālu metodi, viņa personas dati (piem., vecums, dzimums) un klīniski dati (SAH anamnēze, pirms operācijas klīnisks stāvoklis) netiek dublētas. Ja vienam un tam pašam pacientam aneirisma (as) tiek

ārstēta gan ar endovaskulāru embolizācijas, gan ar klipēšanas metodi, viņa personas un klīniskie dati attiecīgu metožu izvērtēšanai, tiek dublēti.

- Par radikālu operāciju ir uzskatāma jebkāda iznākuma operatīvā iejaukšanās ar mērķi endovaskulāri embolizēt, vai ķirurģiski klipēt intrakraniālu aneirismu. Ja vienam un tam pašam pacientam intrakraniālas aneirismas ārstēšanai tika veiktas vairākas radikālas operācijas, katra no šādām manipulācijām ir uzskatama par atsevišķu procedūru ar savu neatkarīgu tehnisku iznākumu.
- Ja SAH-pozitīvajam pacientam diagnosticē vairākas intrakraniālas aneirismas, jautājumu par to, kura no tām ir rupturējusi, atrisina, vadoties pēc intrakraniālas aneirismas izmēra, morfoloģiskām īpatnībām (multilobulārā forma, meitas intrakraniālas aneirismas, garas intrakraniālas aneirismas ar šauru kakliņu) un hematomas lokalizācijas.
- Vērtējot pacientu vecuma sadalījumu, attiecīgus datus iegūst, atņemot no operācijas datuma dzimšanas datumu. Ja viens un tas pats pacients tiek operēts vairākas reizes, katrs no šādiem gadījumiem tiek reģistrēts kā atsevišķs.
- Par intrakraniālas aneirismas diagnozes datumu uzskata attiecīgā izmeklējuma (CT-angiogrāfija, DSA, MR-angiogrāfija) veikšanas dienu, kad aneirisma tika atrasta pirmo reizi, neatkarīgi no tā, kurā vietā šis izmeklējums tika veikts.
- Par SAH diagnozes datumu uzskata tuvāko SAH brīdim dienu, kad tika veikta galvas CT, vai lumbālpunkcija, neatkarīgi no tā, kurā vietā šis izmeklējums tika veikts.
- Ja intrakraniāla aneirisma tika operēta vairākas reizes, dati par tās lokalizāciju netika dublēti.
- Lai veiktu ar intrakraniālu aneirismu lokalizāciju saistītu statistisku analīzi, lokalizācijas tika reducētas līdz 7 grupām

1. ACI sifona (C4-6 segmentu) un ACI bifurkācijas intrakraniālas aneirismas
  2. ACM M1 segmenta un ACM M1 bifurkācijas intrakraniālas aneirismas
  3. PComA intrakraniālas aneirismas
  4. A. basilaris stumbra un bifurkācijas intrakraniālas aneirismas
  5. ACA A1 un AComA intrakraniālas aneirismas
  6. Perifērās intrakraniālas aneirismas (ACA, ACM un ACP 2-4 pakāpes segmentu intrakraniālas aneirismas)
  7. Cerebellārās intrakraniālas aneirismas (PICA, AICA, SCA intrakraniālas aneirismas)
- Ja SAH-pozitīvs pacients atkārtoti iestājas slimnīcā intrakraniālas aneirismas operācijai, vai reoperācijai, viņa SAH statuss nemainās. Savukārt visi klīniski pirms operācijas dati (GCS, Hanta-Hesa skala, Fišera skala) izmainās atbilstoši aktuālajam stāvoklim.

**Statistiskā datu apstrāde.** Visa statistiskā apstrāde notika SPSS 16 darba vidē. Parametrisku datu salīdzināšanai tika izmantots atkarīgu un neatkarīgu izlašu t-tests ar obligātu dispersijas homogenitātes Līvena testu ar būtiskuma līmeni  $p = 0.1$ . Neparametrisku datu salīdzināšanai tika izmantots  $\chi^2$  tests. Gan parametrisku, gan neparametrisku datu salīdzinājuma statistiskais būtiskuma līmenis ir  $p < 0.05$ . Ja ir nepieciešams, datu statistiskai reprezentācijai, tika norādīts vidējais, vai mediāna, standartnovirze no vidējā, vai vidējā 95% ticamības intervāls. Parametrisku datu masīvu savstarpējai salīdzināšanai tiek izmantota ANOVA analīzes LSD tests, bet neparametrisku datu masīvu salīdzināšanai – ANOVA Tamhanes tests.

Visi aprēķini saistīti ar laiku (pacienta vecuma un laika intervālu subtrakcijai, operācijas garuma aprēķiniem) tiek veikti ar standarta SPSS programmas ierīcēm.



Datu statistiskā sadalījuma izvērtēšanai tika izmantots Kolmogorova-Smirnova tests ar būtiskuma līmeni  $p = 0.1$

Datu izmaiņu dinamikas izvērtēšanai tika izmantota SPSS standarta regresijas līknes aprēķina ierīce ar iegūtās regresijas līknes ekstrapolāciju uz to, vai citu regresijas modeli, vadoties pēc Pirsona korelācijas koeficienta ar būtiskuma līmeņi  $p < 0.05$

Datu grafiskajam atspoguļojumam pēc noklusējuma tiek norādīts 95% ticamības intervāls.

## Rezultāti

### Izoperētu pacientu un intrakraniālu aneirismu skaits

Kopskaitā tika izoperētas 341 intrakraniālas aneirismas 290 pacientiem

247 pacientiem tika izoperēta 1 intrakraniālas aneirismas

37 pacientiem tika izoperētas 2 intrakraniālas aneirismas

4 pacientiem tika izoperētas 3 intrakraniālas aneirismas

2 pacientiem tika izoperētas 4 intrakraniālas aneirismas

290 pacientiem tika veiktas 307 operācijas: 180 endovaskulārās embolizācijas procedūras un 127 neiroķirurģiskās klipēšanas operācijas. 17 pacientiem pēc primārās operācijas bija nepieciešama atkārtotā embolizēšana.

Pamatdati par intrakraniālas aneirismas stāvokli un pacientu SAH-anamnēzi ir apkopoti Tabulās Nr.6. un Nr.7.

**Tabula Nr.6.** Izoperētu intrakraniālu aneirismu proporcijas (plīsušas vs. neplīsušas)

		Frekvence	Procents (%)
Intrakraniālas aneirismas stāvoklis	rupturēta	252	73.9
	nerupturēta	89	26.1
	<b>Kopā</b>	<b>341</b>	<b>100.0</b>

**Tabula Nr.7.** Izoperētu pacientu proporcijas (ar SAH anamnēzi vs. bez SAH anamnēzes)

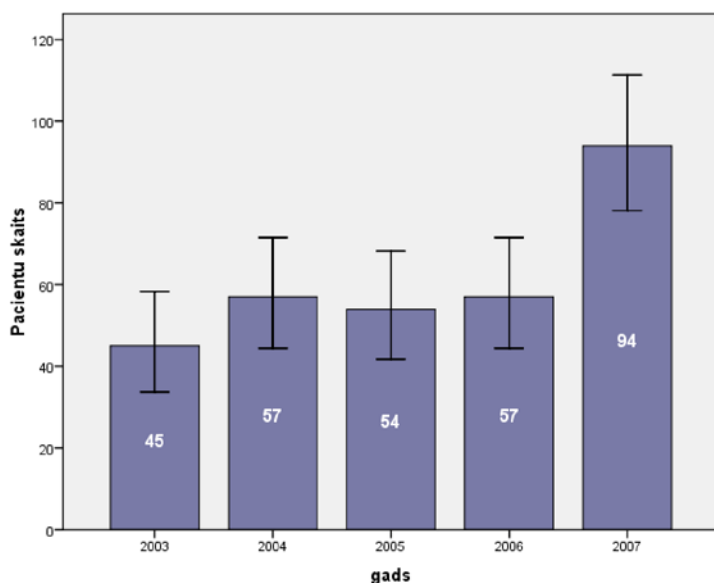
		Frekvence	Procents (%)
SAH anamnēze	pozitīva	252	86.9
	negatīva	38	13.1
	<b>Kopā</b>	<b>290</b>	<b>100.0</b>

## Izoperētu intrakraniālu aneirismu pacientu skaita dinamika

Kopējo radikāli operēto intrakraniālo aneirismu pacientu skaita dinamika 2003-2007 g ir atspoguļota Tabulā Nr.8. un Attēlos Nr.1. un Nr.2.

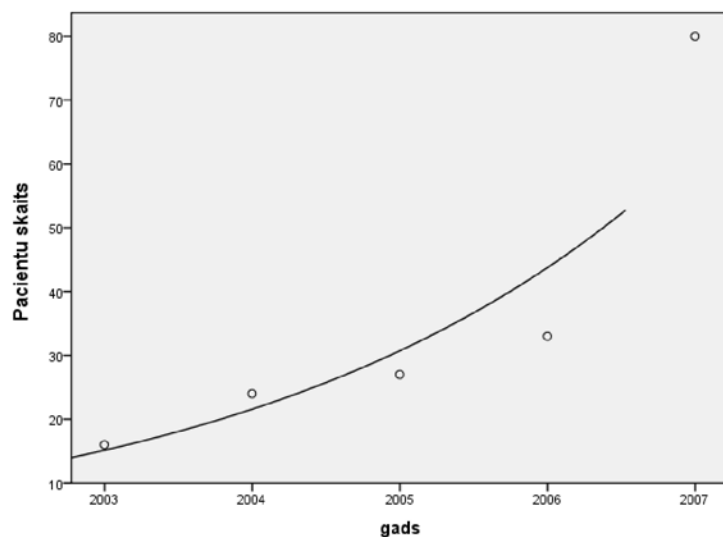
**Tabula Nr.8.** Pacientu absolūtais un relatīvais skaits klipēšanas un embolizācijas grupās P. Stradiņa KUS laika periodā no 2003 līdz 2007 gadam.

			embolizēšana	klipēšana	Kopā
gads	2003	Skaitis	16	29	45
		% gadā	35.6%	64.4%	100.0%
2004	Skaitis	24	33	57	
	% gadā	42.1%	57.9%	100.0%	
2005	Skaitis	27	27	54	
	% gadā	50.0%	50.0%	100.0%	
2006	Skaitis	33	24	57	
	% gadā	57.9%	42.1%	100.0%	
2007	Skaitis	80	14	94	
	% gadā	85.1%	14.9%	100.0%	
Kopā	Skaitis	180	127	307	
	% gadā	58.6%	41.4%	100.0%	



**Attēls Nr.1.** Operētu (gan embolizētu, gan klipētu) pacientu absolūtā skaita dinamika laika posmā no 2003 līdz 2007. gadam

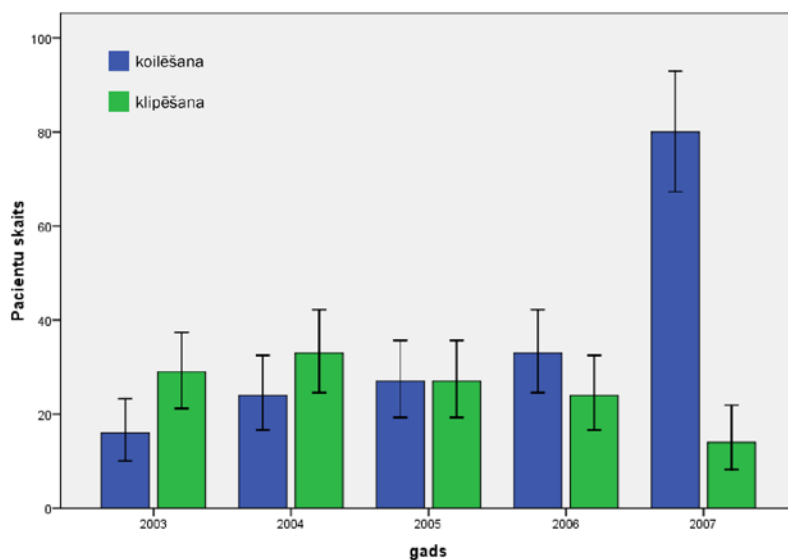
Kā ir redzams 2007. gadā ir noticis ticams operētu pacientu absolūtā skaita pieaugums, salīdzinot ar iepriekšējiem gadiem ( $p = 0.0001$ ).



**Attēls Nr.2.** Endovadskulāri Embolizētu pacientu skaita dinamika novērota laika periodā no 2003. līdz 2007. gadam

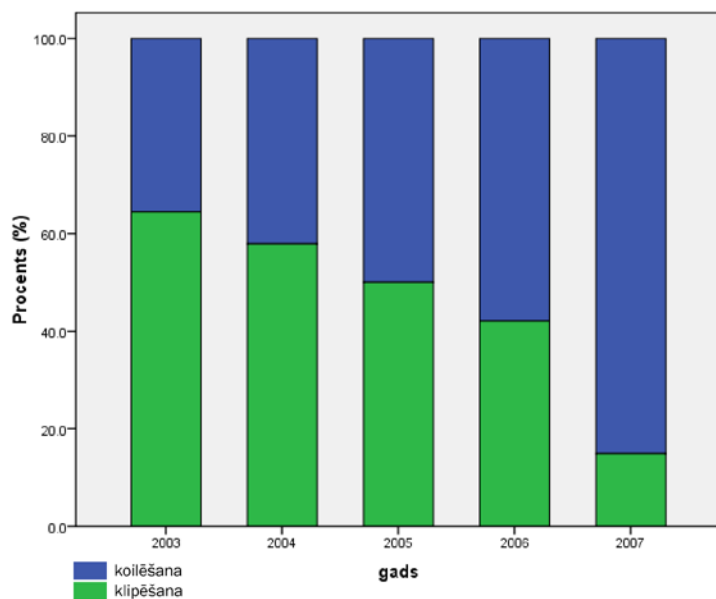
Pacientu skaita regresijas analīze aplūkotajā periodā ir ar tendenci uz eksponenciālo regresijas modeli ( $R^2$  koeficients – 0.879;  $p = 0.019$ )

**Intrakraniālu aneirismu embolizēšana vs. klipēšana.** Pacientu skaita dinamika periodā no 2003. līdz 2007. gadam ir atspoguļota Attēlos Nr.3, Nr.4. un Nr.5.

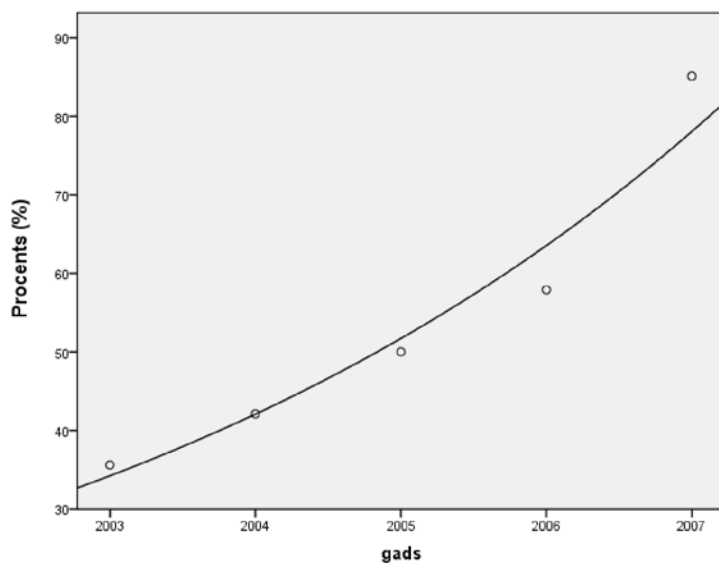


**Attēls Nr.3.** Embolizētu un klipētu pacientu absolūtā skaita izmaiņas laika posmā no 2003. līdz 2007. gadam.

2003-2004 gadā klipēto pacientu bija ticami vairāk, nekā embolizēto. Savukārt 2006-2007 – embolizētu pacientu bija ievērojami vairāk, nekā klipētu.



**Attēls Nr.4.** Klipēto vs. embolizēto pacientu procentuālais sadalījums pa gadiem (no 2003. līdz 2007.)



**Attēls Nr.5.** Embolizētu pacientu skaita relatīvā dinamika attiecībā pret klipētiem pacientiem.

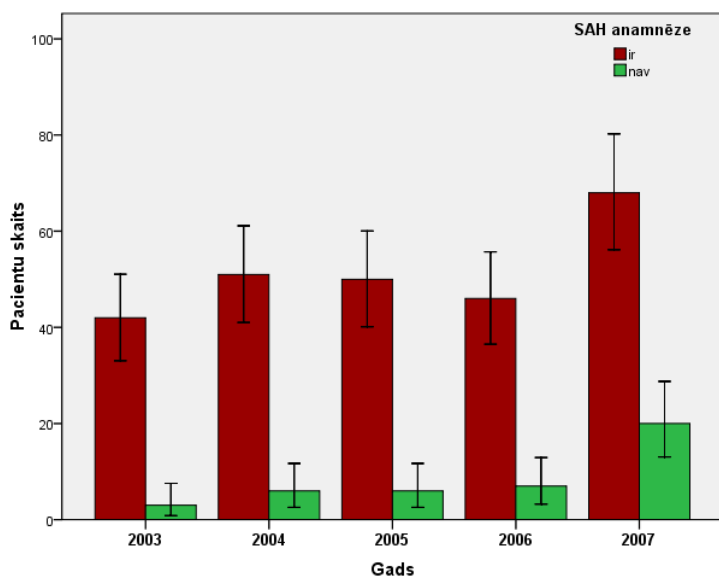
Dotajā laika posmā iegūtā procentuālā pacientu sadalījuma regresija (embolizēšana vs. klipēšana) ir ar maksimālu tieksmi uz S-veida regresijas modeli ( $R^2$  koeficients – 0.99;  $p = 0.0001$ )

**SAH-pozitīvu un SAH-negatīvu pacientu skaita dinamika** ir parādīta Tabulā Nr.9., un atspoguļota Attēlā Nr.6., Nr.7. un Nr.8.

**Tabula Nr.9.** Pacientu skaita dinamika ar un bez SAH anamnēzes laika posmā no 2003. līdz 2007. gadam.

Gads		SAH anamnēze		
		ir	nav	Kopā
2003	Skaitis	42	3	45
	% gadā	93.3%	6.7%	100.0%
2004	Skaitis	51	6	57
	% gadā	89.5%	10.5%	100.0%
2005	Skaitis	50	6	56
	% gadā	89.3%	10.7%	100.0%
2006	Skaitis	46	7	53
	% gadā	86.8%	13.2%	100.0%
2007	Skaitis	68	20	88
	% gadā	77.3%	22.7%	100.0%
Kopā	Skaitis	257	42	299
	% gadā	86.0%	14.0%	100.0%

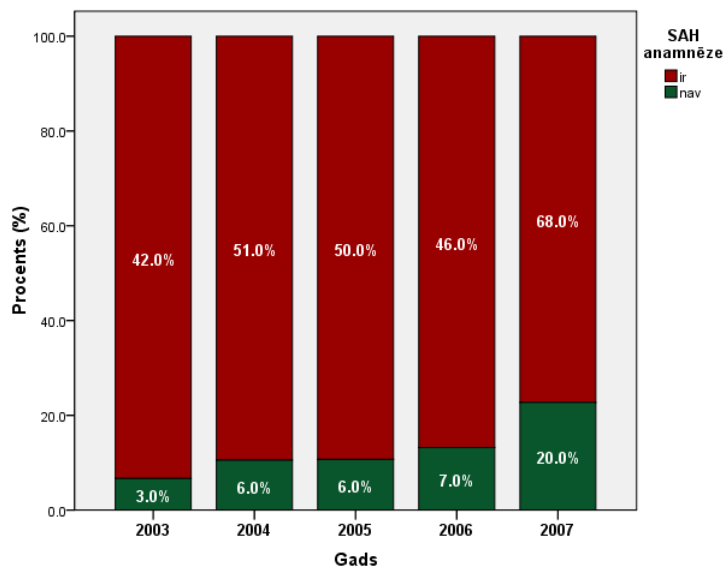
Līdz ar kopējo operatīvi ārstētu pacientu skaita pieaugumu, novēro arī pakāpenisku nerupturētu intrakraniālas aneirismas pacientu skaita augšanas tendenci. Šī tendence ir vērojama gan absolūtos skaitļos, gan arī relatīvos attiecībā pret pacientiem ar rupturētām intrakraniālām aneirismām.



**Attēls Nr.6.** Absolūtā SAH pozitīvu un SAH negatīvu pacientu skaita dināmika laika posmā no 2003. līdz 2007. gadam

SAH-pozitīvu pacientu skaita regresijas analīze norāda uz relatīvi ticamu skaita pieaugumu (Pirsona  $R^2 = 0.56$ ), taču ANOVA būtiskuma līmenis atrodas ārpus statistiski ticamās robežas ( $p = 0.146$ )

Salīdzinot ar SAH-pozitīvo pacientu skaitu, operētu SAH-negatīvu pacientu skaita pieauguma dinamika ir vienmērīgāka, ko uzskatāmāk reprezentē SAH-pozitīvu un SAH-negatīvu pacientu proporciju dinamika attiecīgajos gados:



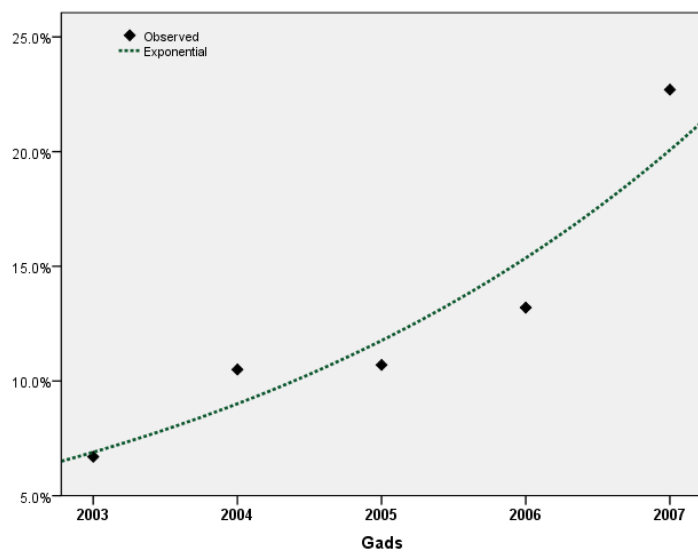
**Attēls Nr.7.** SAH pozitīvu un SAH-negatīvu pacientu proporciju dinamika laika posmā no 2003. līdz 2007. gadam.

Iegūtās relatīvās SAH-negatīvu pacientu proporcijas regresijas analīze norāda uz ticamu augšanas dinamiku (ANOVA  $p = 0.030$ ). Iegūtās regresijas Pirsona korelācijas koeficienti lineārai un eksponenciālai regresijas līknei norāda uz SAH-negatīvu pacientu absolūtā skaita pieaugumu pēc eksponenciālā modeļa tipa ( $R^2$  koeficienti lineārai un eksponenciālai regresijai ir attiecīgi 0.691 vs. 0.836). Šie dati ir apkopoti Tabulā Nr.10. un atspoguļoti Attēlā Nr.8.

**Tabula Nr.10.** SAH-negatīvu pacientu absolūto un parciālo daļu augšanas dinamika atbilstoši eksponenciālai ekstrapolācijas līknei

	Pirsona korelācijas koeficients ( $R^2$ )	Koeficienta standartā kļūda	ANOVA p-vērtība
Absolūtā skaita regresija	.836	.320	0.030
Relatīvā skaita regresija*	.909	.154	0.012

\* attiecībā pret kopējo pacientu skaitu attiecīgajos gados



**Attēls Nr.8.** SAH-negatīvu pacientu parciālu daļu augšanas dinamika ar eksponenciālu ekstrapolācijas likmi

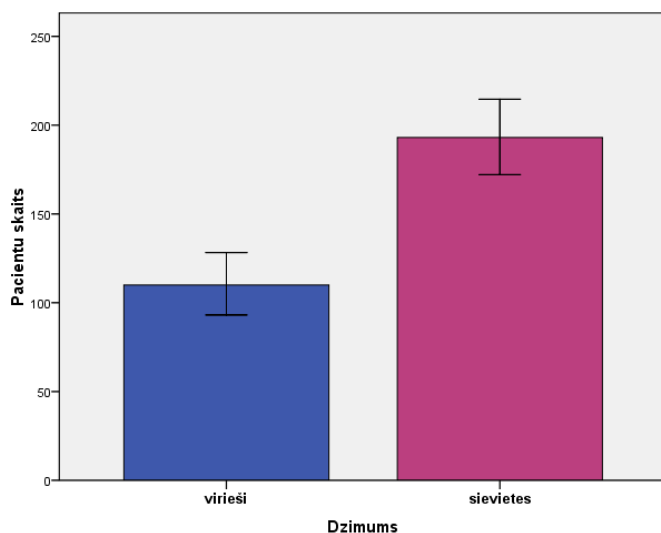


## Izoperētu intrakraniālu aneirismu pacientu dzimuma proporcijas

Izoperēto pacientu sadalījums pēc dzimuma no 2003. līdz 2007. gadam ir parādīts Tabulā Nr.11. un atspoguļots Attēlā Nr.9.

**Tabula Nr.11.** Pacientu sadalījums pēc dzimuma

		Frekvence	Procents (%)
Dzimums	Vīriešu	110	36.3
	Sieviešu	193	63.7
	Kopā	303	100.0



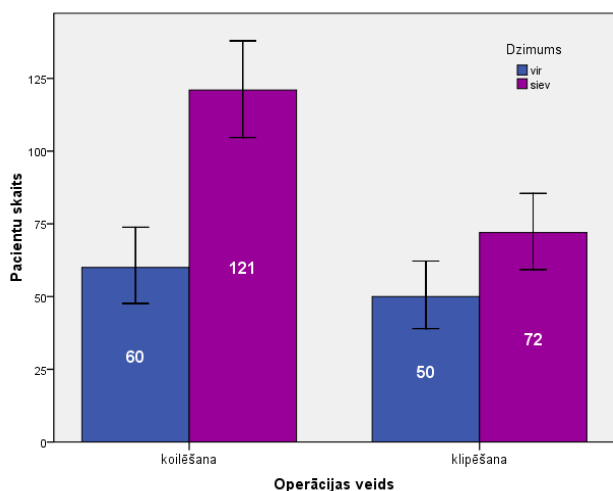
**Attēls Nr.9.** Kopīgs vīriešu un sieviešu skaits laika posmā no 2003. līdz 2007. gadam.

Dzimuma sadalījuma atšķirību pārbaude ar  $\chi^2$  testu parādīja būtiskuma līmeni  $p < 0.0001$ , tātad, ar ļoti augstu ticamības pakāpi var apgalvot, ka intrakraniālu aneirismu sastopamība nav vienāda dažāda dzimuma pārstāvjiem. Aptuvenas proporcijas starp vīriešiem un sievietēm dotā laika periodā sastādīja attiecīgi 1 : 1.75

**Endovaskulāri embolizēto un ķirurģiski klipēto pacientu sadalījums pēc dzimuma laika posmā no 2003. līdz 2007, gadam** ir apkopots Tabulā Nr.12. un Nr.13., kā arī atspoguļots Attēlos Nr.10 un Nr.11

**Tabula Nr.12.** Dzimuma sadalījums atkarība no operācijas tipa

		vīrieši	sievietes	Kopā	
Operācijas veids	embolizēšana	Skaitis	60	120	180
		% embolizācijas grupā	33.3%	66.3%	100.0%
	Klipēšana	Skaitis	50	72	122
		% klipēšanas grupā	41.0%	59.0%	100.0%
Kopā	Skaitis	110	193	303	
		% abās grupās	36.3%	63.7%	100.0%

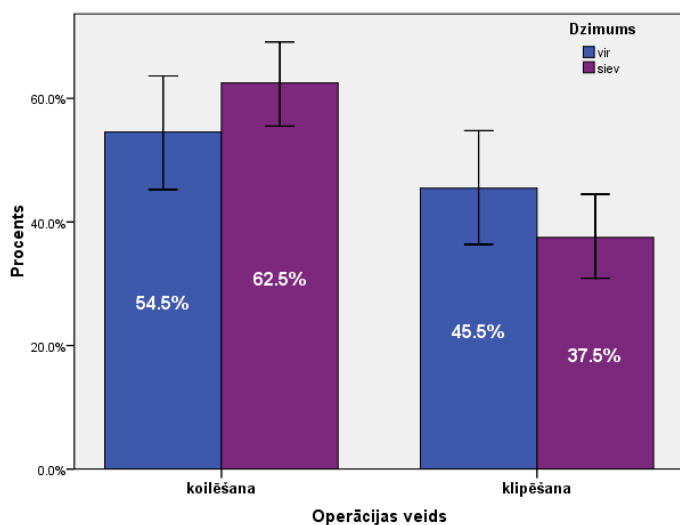


**Attēls Nr.10.** Embolizētu un klipētu pacientu dzimuma sadalījuma grafiks

Ir redzams, ka sieviešu dzimtas pacienti ar intrakraniālām aneirismām tiek pārsvarā virzītas neiroradioloģijas nodaļā ( $\chi^2$  testa  $p < 0.0001$ ). Ņemot vērā kopējo intrakraniālas aneirismas pacientu dzimuma īpatsvaru diferenci, relatīvā dzimumu disproporcija starp klipētiem un embolizētiem pacientiem ir vēl lielāka:

**Tabula Nr.13.** Dzimuma proporcijas embolizācijas un klipēšanas grupās

		Operācijas veids		
		embolizēšan	klipēšana	Kopā
vīrieši	Skaitis	60	50	110
	% starp vīriešiem	54.5%	45.5%	100.0%
sievietes	Skaitis	120	72	192
	% starp sievietēm	62.5%	37.5%	100.0%



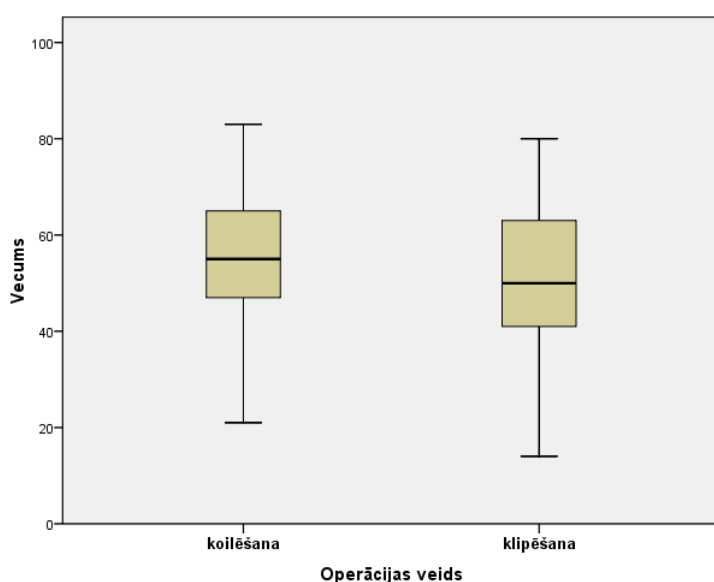
**Attēls Nr.11.** Vīriešu un sieviešu proporcijas embolizācijas un klipēšanas grupās (viena dzimuma pacienti sastāda 100%)

## Izoperētu intrakraniālu aneirismu pacientu sadalījums pēc vecuma

**Pacientu sadalījums pēc vecuma** gan embolizācijas, gan klipēšanas grupās laika posmā no 2003. līdz 2007. gadam ir parādīts Tabulā Nr.14. un atspoguļots Attēlā Nr.12.

**Tabula Nr.14.** Radikāli izoperētu pacientu vecums

	Vidēji	Max	Min	Ticamības intervāls 95%
<b>embolizēšana</b>	54.95	83	12	47.34 – 53.54
<b>klipēšana</b>	50.34	80	14	38.57 – 47.11
<b>Kopā</b>	53.07	83	12	



**Attēls Nr.12.** Dati par pacientu vidējo vecumu, 95% vidējā ticamības intervālu, kā arī maksimālo un minimālo vecumu embolizācijas un klipēšanas grupās

Vidējā vecuma salīdzinājuma rezultāti embolizācijas un klipēšanas grupās ar neatkarīgu izlašu t-testu ir parādīti Tabulā Nr.15.

**Tabula Nr.15.** T-tests neatkarīgām izlasēm ar homogēnām dispersijām

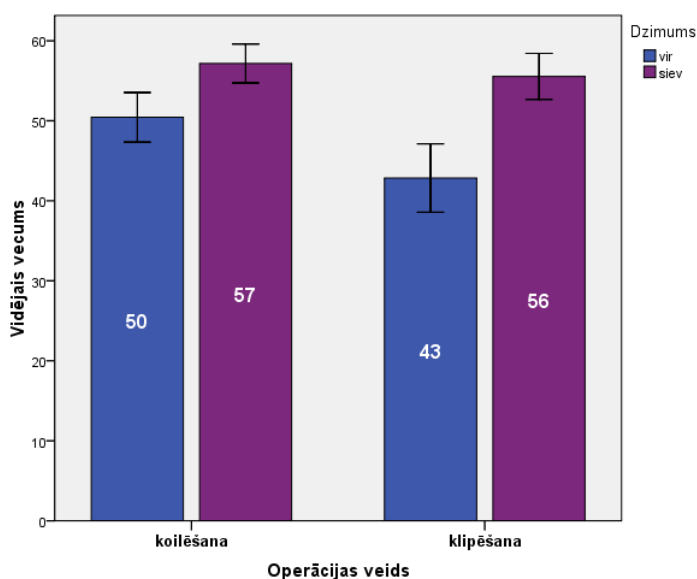
Livena tests uz vecuma dispersiju līdzību embolizācijas un klipēšanas grupās		Vidējo vecumu t-tests (embolizēšana vs. klipēšana)		
F	Būtiskuma līmenis.	t	df	p-vērtība (abpusējā)
3.211	.074	2.865	241.639	.006

Tā kā Livena testu uz dispersijas līdzību dotās izlases neizturēja ( $p < 0.1$ ), tiek parādīti tikai tā testa daļa, kas atbilst izlasēm ar atšķirīgām dispersijām. Šī testa p-vērtība ir 0.006, tātad ar augstu statistisku ticamību var apgalvot, ka aplūkotajā laika periodā embolizācijas grupā pacientu vecums bija lielāks, nekā klipēšanas grupā.

**Vecuma sadalījums endovaskulārās embolizācijas un neiroķirurģiskās klipēšanas grupās atkarībā no pacientu dzimuma ir parādīts Tabulā Nr.16. un attēlots Attēlā Nr.13.**

**Tabula Nr.16.** Vecuma un dzimuma sadalījums atkarībā no operācijas tipa

		Vidēji	Min.	Max.	Std. novirze
embolizēšana	vīrieši	50.44	16	75	11.889
	sievietes	57.17	12	83	13.360
klipēšana	vīrieši	42.84	16	75	15.012
	sievietes	55.54	14	80	12.247



**Attēls Nr.13.** Vidējais vecums sievietēm un vīriešiem atkarībā no operācijas veida

Vīriešu un sieviešu vidējā vecuma salīdzinājuma rezultāti radikālo operāciju veidiem ir parādīti Tabulā Nr.17.

**Tabula Nr.17.** Vidējo salīdzinājums ar neatkarīgo izlašu t-testu

		Livena tests uz vecuma dispersiju līdzību embolizācijas un klipēšanas grupās		t-tests (embolizēšana vs. klipēšana)		
		F	Būtiskuma līmenis	t	df	p-vērtība
<b>Vīrieši</b>	dispersijas atšķirīgas	3.926	.05	2.893	92.788	.005
<b>Sievietes</b>	dispersijas vienādas	.062	.804	.841	189	.401

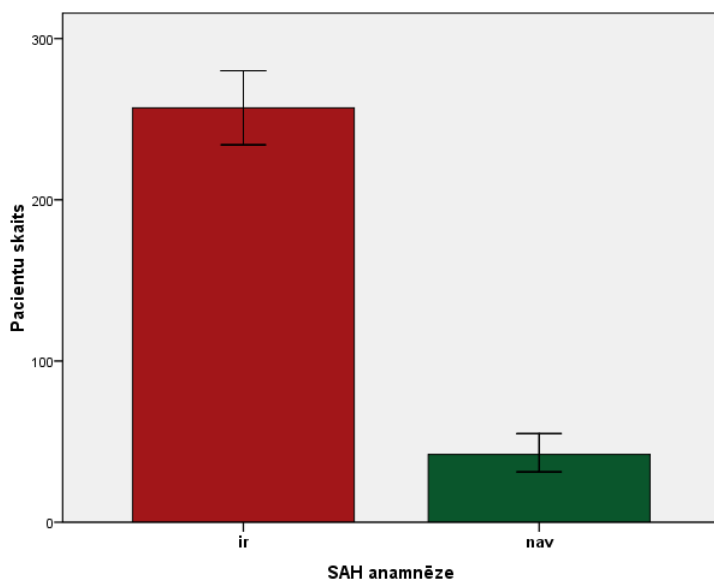
T-testa rezultāti norāda uz to, ka starp klipēšanu un embolizēšanu pastāv būtiskās atšķirības ( $p = 0.005$ ) vīriešu dzimuma pacientu vidējā vecumā. Relatīvi jaunākiem vīriešiem klipēšana tiek veikta ievērojami biežāk, nekā embolizēšana. Sieviešu grupā šāda diference netika atrasta ( $p = 0.4$ )

## SAH-pozitīvu un SAH-negatīvu pacientu raksturojums

Izoperētu SAH-pozitīvu un SAH-negatīvu pacientu proporcija ir parādīta Tabulā Nr.18. un atspoguļota Attēlā Nr.14.

**Tabula Nr.18.** SAH-pozitīvu un SAH-negatīvu pacientu proporcijas

		Pacientu skaits	Procents (%)
SAH anamnēzē	<b>ir</b>	257	86
	<b>nav</b>	42	14
	<b>Kopā</b>	299	100.0



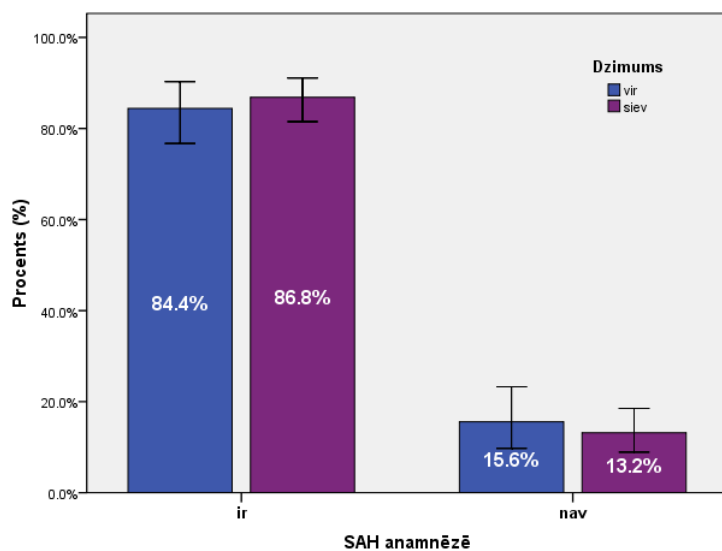
**Attēls Nr.14.** SAH-pozitīvu un SAH-negatīvu pacientu proporcijas

$\chi^2$  tests, ir parādījis statistisku būtiskuma līmeni  $p < 0.0001$ , kas ir redzams arī vizuāli pēc grafika. Novērotā proporcija starp SAH-pozitīviem un SAH-negatīviem pacientiem sastāda attiecīgi 1 : ~6.12

**Dzimuma proporcijas starp SAH-pozitīviem un SAH-negatīviem pacientiem** ir parādītas Tabulā Nr.19. un atspoguļoti Attēlā Nr.15

**Tabula Nr.19.** Akūtā SAH pacientu īpatsvars vīriešu un sieviešu grupās

		SAH anamnēzē			
		ir	nav	Kopā	
Dzimums	vīriešu	Skaitis	92	17	109
		% vīriešiem	84.4%	15.6%	100.0%
sieviešu		Skaitis	165	25	190
		% sievietēm	86.8%	13.2%	100.0%



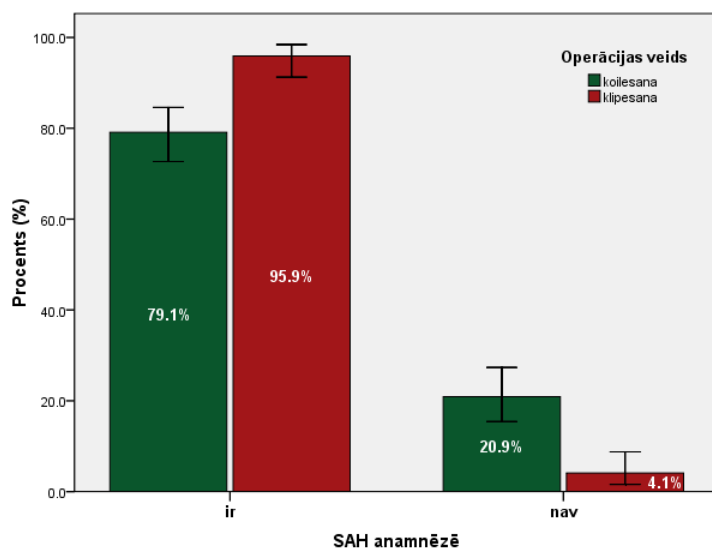
**Attēls Nr.15.** Vīriešu un sieviešu īpatsvars SAH-positīvu un SAH-negatīvu pacientu grupās

Pacientu īpatsvars ar un bez SAH anamnēzes sievietēm un vīriešiem būtiski neatšķīrās

**SAH-positīvu un SAH-negatīvu pacientu proporcijas embolizācijas un klipēšanas grupās** ir parādītas Tabulā Nr.20. un Attēlā Nr.16.

**Tabula Nr.20.** Akūtā SAH pacientu proporcijas embolizācijas un klipēšanas grupās

			SAH anamnēzē		
			ir	nav	Kopā
Operācijas veids	embolizēšana	Skaits	140	37	177
		% embolizācijas grupā	79.1%	20.9%	100.0%
klipēšana	Skaits		117	5	122
		% klipēšanas grupā	95.9%	4.1%	100.0%



**Attēls Nr.16.** Pacientu īpatsvars ar un bez SAH anamnēzes embolizācijas un klipēšanas grupās.

Pēc  $\chi^2$ -testa rezultātiem, endovaskulārās embolizācijas grupā pacientu īpatsvars ar nerupturētām intrakraniālām aneirismām ir ticami lielāks ( $p < 0.0001$ ), nekā neuroķirurģiskas klipēšanas grupā.

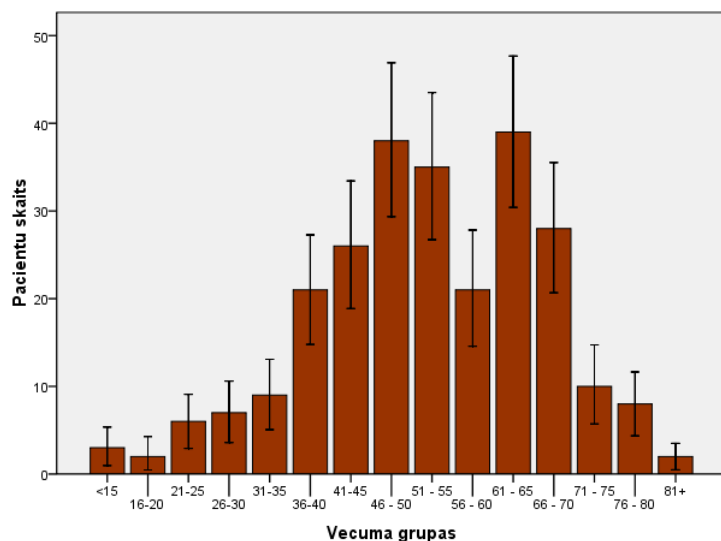
**SAH-pozitīvu pacientu sadalījums pēc vecuma** ir parādīts Tabula Nr.21. un atspoguļots Attēlā Nr.17.

**Tabula Nr.21.** SAH-pozitīvu pacientu skaita un dzimuma sadalījums pa vecuma grupām.

Vecuma grupas		Dzimums			p-vērtība
		vīriešu	sieviešu	Kopā	
<15	1	2	3	0.564*	
16-20	2	0	2	-	
21-25	4	2	6	0.414*	
26-30	6	1	7	0.059*	
31-35	7	2	9	0.096*	
36-40	13	8	21	0.275	
41-45	10	16	26	0.239	
46 - 50	13	25	38	0.052	
51 - 55	15	20	35	0.398	
56 - 60	7	14	21	0.127	
61 - 65	7	32	39	< 0.0001	
66 - 70	4	24	28	< 0.0001*	
71 - 75	2	8	10	0.058*	
76 - 80	0	8	8	-	
81+	0	2	2	-	
<b>Total</b>	<b>91</b>	<b>164</b>	<b>255</b>	<b>&lt; 0.0001</b>	

\*  $\chi^2$ -testam trūkst statistiskās jaudas, jo kādā no grupām gadījumu skaits ir < 5

Starp dzimumiem līdz 60 gadu vecumam statistiski ticamas atšķirības SAH pacientiem nav (kaut arī 46-50 vecumu grupā ir vērojams sieviešu dzimtas pacientu pārsvars, kas tomēr nesasniedz statistiski ticamu līmeni). 61-65 gadu vecuma grupā ir vērojama strauja sieviešu SAH pacientu skata augšana, kas pakāpeniski norimst. Dotajā pacientu izlasē vecumā no 66 līdz 80 gadiem ir vērojams vīriešu kārtas pacientu skaita deficīts, kas iespaido  $\chi^2$ -testa kvalitāti, jo attiecīgajās vecuma grupās pacientu skaits ir mazāks par 5, taču iegūtie būtiskuma līmeņi ir ņemami vērā, jo labi iekļaujas vispārīgā tendencē.

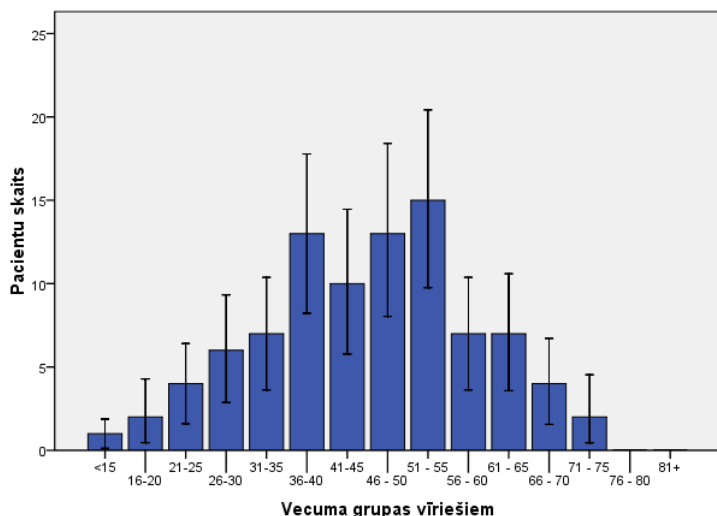


**Attēls Nr.17.** SAH pacientu sadalījums pa vecuma grupām (sievietes + vīrieši)

SAH pacientu skata pieaugums sieviešu grupā vecumā no 61 līdz 70 gadiem ir tik izteikts, ka ievērojami izmaina iegūto normālo sadalījumu, izveidojot divus SAH pacientu skaita pīķus: 46-55 gadu un 61-70 gadu vecuma grupām.

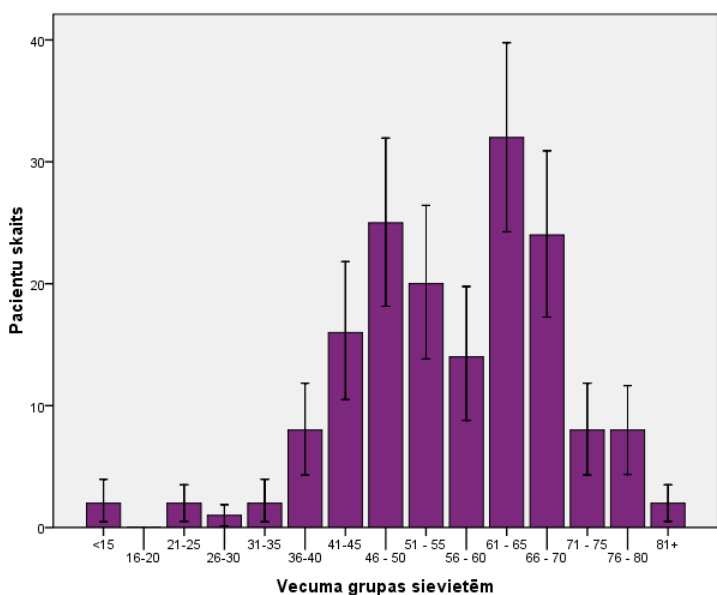
SAH-pozitīvu pacientu sadalījums pa vecuma grupām atsevišķi vīriešiem un sievietēm ir atspoguļots attiecīgi Attēlos Nr.18. un Nr.19





**Attēls Nr.18.** Vīriešu dzimuma SAH-pozitīvu pacientu sadalījums pa vecuma grupām

Vīriešiem SAH pīķis ir vērojams vecuma grupā no 46 līdz 55 gadiem. Sadalījums pa vecuma grupām atbilst normālajam sadalījumam (normalitātes Kolmogorova-Smirnova testa būtiskuma līmenis = 0.33)



**Attēls Nr.19.** Sieviešu dzimuma SAH pacientu sadalījums pa vecuma grupām

SAH pacientu skaita sadalījums pa vecuma grupām neatbilst normālajam sadalījumam (Kolmogorova-Smirnova normalitātes testa būtiskuma līmenis = 0.003), jo tām ir divi pīķi: pirmais, līdzīgi vīriešu grupai – 46-55 vecuma grupā, un otrais – 64-70 vecuma grupā. Šis otrais SAH pacientu pīķis arī rada statistiski ticamu diferenci starp vīriešu un sieviešu SAH pacientu skaitu ( $p < 0.0001$ ).

Veikt līdzīgu analīzi par vecuma grupu īpatsvaru pacientiem ar nerupturētām intrakraniālām aneirismām pašlaik nav iespējams, jo aptvertajā laika periodā (2003.-2007. gads) to skaits nesasniedza pietiekamu daudzumu. Tomēr, šiem pacientiem var veikt  $\chi^2$ -testu uz dzimuma atšķirībām, nesadalot tos atsevišķās vecuma grupās. Šīs analīzes rezultāti ir parādīti Tabulā Nr.22.

**Tabula Nr.22.** Dzimuma faktora  $\chi^2$ -tests SAH-negatīviem pacientie

Statistika par pacientiem bez SAH			$\chi^2$ -tests	
N			Dzimums	
Dzimums	vīrieši	17	$\chi^2$	1.524
	sievietes	25	df	1
Kopā		42	p-vērtība	0.217

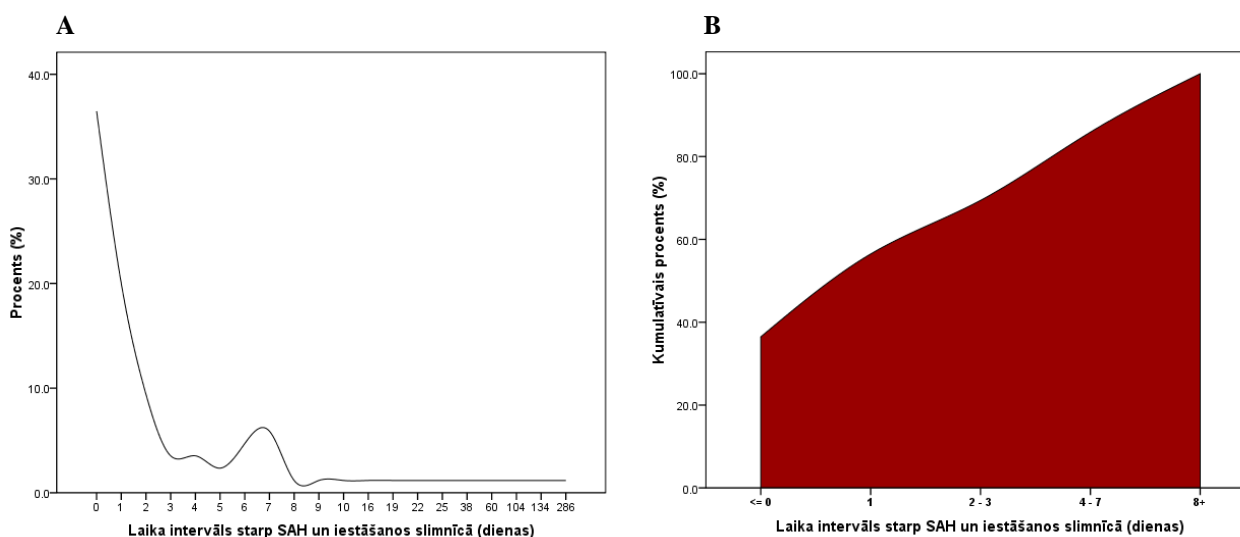
Arī nerupturētu intrakraniālu aneirismu grupā vērojams sieviešu pārsvars, taču dzimuma īpatsvara atšķirības pacientiem bez SAH anamnēzes nav sasniegušas statistiski ticamu būtiskuma līmeni ( $p = 0.217$ ).

## Intrakraniālu aneirismu diagnosticēšanas un radikālas ārstēšanas laiks

Laika intervāls starp SAH un iestāšanos P. Stradiņa slimnīcā ir parādīts Tabulā Nr.23 un Attēlā Nr.20.

**Tabula Nr.23.** Pacientu iestāšanas kavējums pēc SAH

Dienu intervāls	Procents (%)	Kumulatīvais procents (%)
0	36.5	36.5
1	20.0	56.5
2 - 3	12.9	69.4
4 - 7	16.5	85.9
8+	14.1	100.0



**Attēls Nr.20.** Pacientu iestāšanas kavējums nepārtrauktu laika intervālu skalā (A) un kumulatīvā procentu līknē atsevišķiem laika intervāliem (B)

SAH dienā Stradiņu slimnīcā iestājas vairāk kā 1/3, savukārt nedēļas laikā iestājas gandrīz 90% no visiem pacientiem. Maksimālais aizkavējums starp SAH un stacionēšanai Stradiņu slimnīcā laika periodā no 2003. līdz 2007. gadam sastādīja 286 dienas. Būtiskās atšķirības šai laika intervālā pacientiem no klipēšanas un embolizācijas grupām nav ( $p = 0.549$ ).

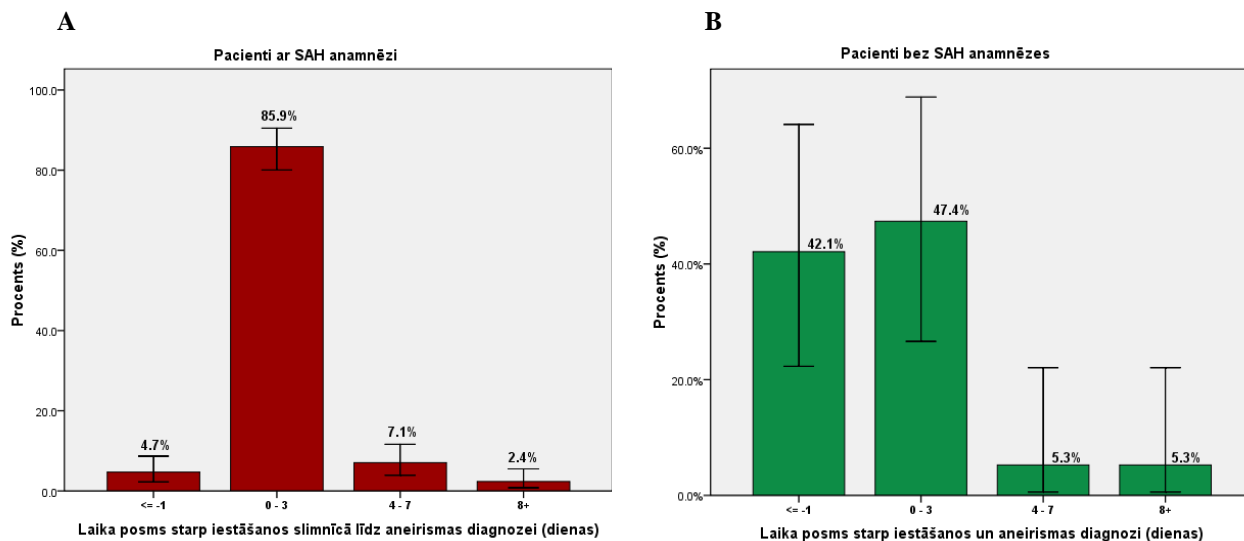
**Laika intervāls starp iestāšanos P. Stradiņu slimnīcā un SAH diagnozi** ir parādīts Tabulā Nr.24. (negatīvs intervāls norāda uz SAH diagnozes uzstādīšanos pirms stacionēšanas)

**Tabula Nr.24.** Intervāls starp iestāšanos P.Stradiņa KUS un SAH diagnozi SAH-positīviem pacientiem

Intervāls (dienas)	Procents (%)	Kumulatīvais procents (%)
-60	.7	.7
-7	.7	1.5
-5	1.5	3.0
-4	.7	3.7
-3	.7	4.4
-2	3.0	7.4
-1	8.1	15.6
0	74.1	89.6
1	6.7	96.3
2	.7	97.0
3	2.2	99.3
4	.7	100.0

~15% no visiem pacientiem ar intrakraniālas aneirismas SAH, diagnoze tiek uzstādīta pirms stacionēšanas P. Stradiņu slimnīcā. Savukārt no visiem, kas iestājas P. Stradiņu slimnīcā vienas dienas laikā SAH diagnoze tiek noteikta > 95%, bet 4 dienu laikā – 100%.

**Laika intervāls starp iestāšanos slimnīcā un intrakraniālas aneirismas diagnozi** pacientiem ar un bez SAH anamnēzes ir parādīts Attēls Nr.21.



**Attēls Nr.21.** Intervāls starp iestāšanos slimnīcā un intrakraniālas aneirismas diagnozi pacientiem ar SAH anamnēzi (A) un bez SAH anamnēzi (B)

Tā kā ievērojama daļa no pacientiem bez SAH anamnēzes iestājas slimnīcā ar jau uzstādītu intrakraniālas aneirismas diagnozi, šie dati nav tieši attiecināmi uz P. Stradiņu slimnīcu.

Toties SAH-positīviem pacientiem diagnoze pārsvarā tiek uzstādīta slimnīcas uzņemšanas nodaļā, tāpēc laika intervāls starp iestāšanos slimnīcā un intrakraniālas aneirismas diagnozi ir reprezentatīvs attiecībā uz pacientu plūsmas organizāciju slimnīcā. Iegūtie dati liecina par to, ka lielākajai SAH-positīvu pacientu daļai (85.9%) intrakraniālas aneirismas diagnoze tiek uzstādīta pirmajās trijās dienās pēc iestāšanās un tikai 2.4% pacientiem diagnoze tiek uzstādīta vēlāk kā pēc nedēļas.

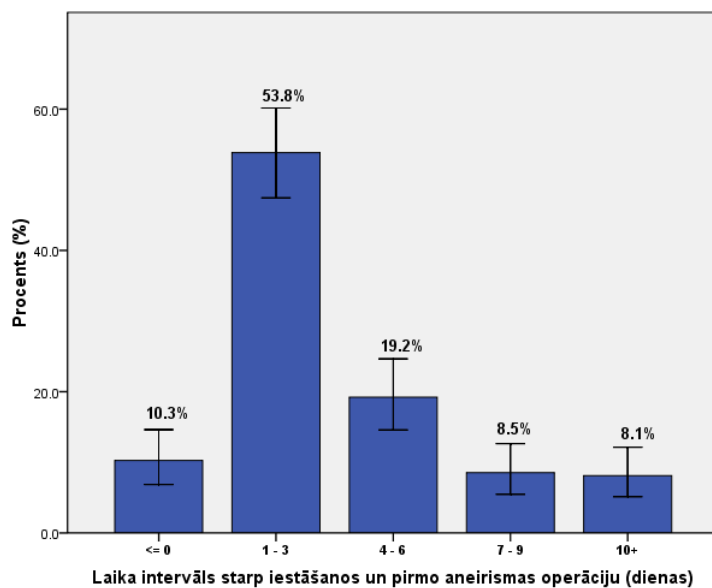
Lai pārbaudītu hipotēzi, ka starp pacienta iestāšanos, SAH diagnozi un intrakraniālas aneirismas diagnozes laika intervāliem pastāv likumsakarība, veic atkarīgu izlašu t-testu, kura rezultāti ir parādīti Tabulā Nr.25.

**Tabula Nr.25.** Atkarīgu izlašu t-tests uz vidējo intervālu atkarību starp iestāšanos, SAH diagnozi un intrakraniālas aneirismas diagnozi pacientiem ar SAH-anamnēzi

Vidējais intervāls	Std. Novirze	Std. kļūda	Starpības 95% konfidenciāls intervāls		t	df	p-vērtība
			Apakšējā robeža	Augšējā robeža			
1.762	5.953	.539	.695	2.829	3.270	121	.001

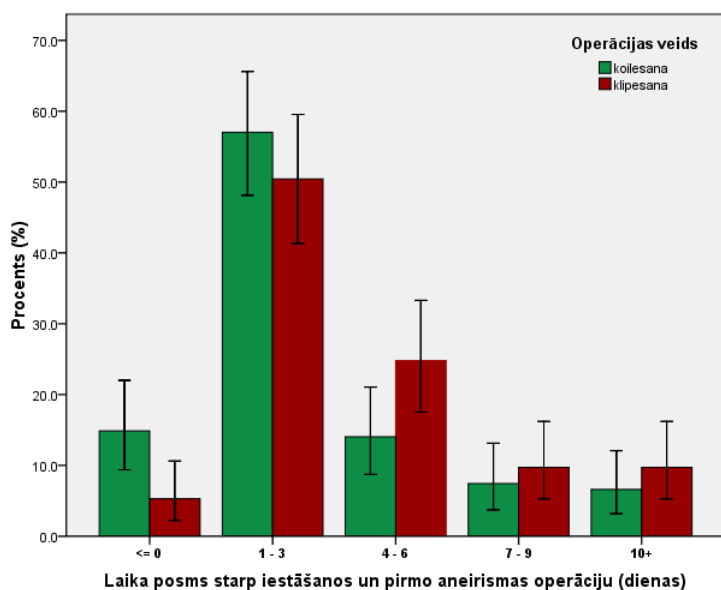
T-tests ar augstu statistisku ticamību ( $p = 0.001$ ) parāda, ka vidējā laika atstarpe starp SAH diagnozi un intrakraniālas aneirismas diagnozi ir mazāk par divām dienām (1.76).

**Laika intervāls no iestāšanas līdz intrakraniālas aneirismas radikālās ārstēšanas ir atspoguļots Attēlos Nr.22. un Nr.23**



**Attēls Nr.22.** Intervāls starp iestāšanos P. Stradiņš slimnīcā un intrakraniālas aneirismas radikālo ārstēšanos kopā gan klipēšanas, gan embolozēšanas grupās

Lielākā pacientu daļa (53.8%) tiek operēta pirmajās trijās dienās pēc iestāšanas P. Stradiņa slimnīcā.



**Attēls Nr.23.** Iestāšanas – operācijas laika intervāla salīdzinājums embolizācijas un klipēšanas grupās.

Lai salīdzinātu atšķirību būtiskumu starp atsevišķiem laika intervāliem, tiek veikts  $\chi^2$  tests, kura rezultāti ir redzami Tabulā Nr.26.:

**Tabula Nr.26.** Iestāšanas – radikālās operācijas laika intervālā  $\chi^2$  tests embolizācijas un klipēšanas grupām

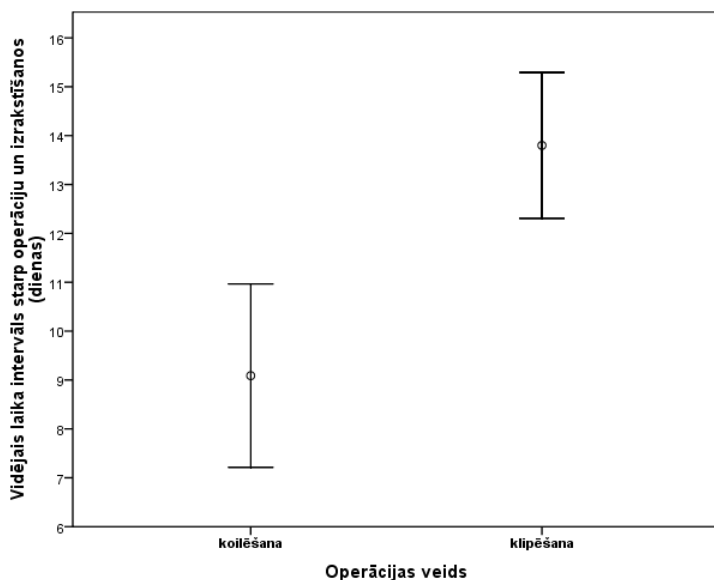
Laika posms starp iestāšanos un pirmo intrakraniālas aneirismas operāciju		Operācijas veids		$\chi^2$ testa vērtība
		embolizēšana	klipēšana	
<= 0	Skaits	18	6	<b>0.014</b>
	% grupā	75.0%	25.0%	
1 - 3	Skaits	69	57	0.285
	% grupā	54.8%	45.2%	
4 - 6	Skaits	17	28	0.101
	% grupā	37.8%	62.2%	
7 - 9	Skaits	9	11	0.655
	% grupā	45.0%	55.0%	
10+	Skaits	8	11	0.491
	% grupā	42.1%	57.9%	

Statistiski ticams pacientu skaita diferences būtiskuma līmenis tika sasniegts tikai laika intervālā  $\leq 0$  ( $p = 0.014$ ). Pārējos laika intervālos statistiski ticama atšķirība ( $p < 0.05$ ) starp embolizācijas un klipēšanas grupās netika sasniegts, taču ir skaidri vērojama tendence uz pacientu ātrāko radikālo ārstēšanos embolizācijas grupā.

**Laika intervāls no operācijas līdz izrakstīšanas no stacionāra** pacientiem neatkarīgi no izoperētās intrakraniālas aneirismas stāvokļa (rupturētās + nerupturētās) ir parādīts Tabulā Nr.27. un atspoguļots Attēlā Nr.24.

**Tabula Nr.27.** Intervāls starp operāciju un izrakstīšanos

Operācijas veids	Vidējais	Std. novirze	Vidējā std. kļūda
embolizēšana	9.09	7.747	.940
klipēšana	13.80	8.081	.754

**Attēls Nr.24.** Intervāls starp radikālo ārstēšanos un izrakstīšanos embolizācijas un klipēšanas grupās

Neatkarīgo izlašu t-tests izlasēm ar homogēnām dispersijā (Līvena testa būtiskuma līmenis 0.979) norāda uz statistiski ticamu atšķirību starp šīm divām grupām ( $p < 0.0001$ )

Empīriski var pieļaut, ka nerupturētu intrakraniālu aneirismu radikālā ārstēšana ir saistīta ar īsāku stacionēšanas laika periodu (skat. Tabulu Nr.28.).

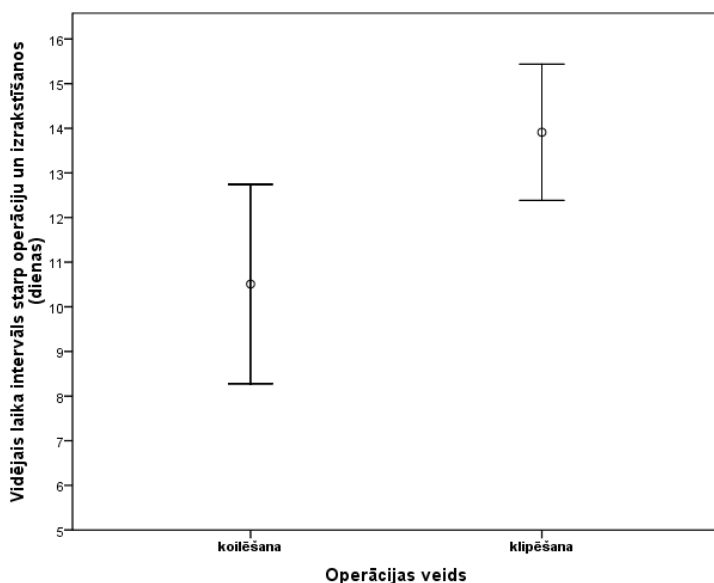
**Tabula Nr.28.** Intervāls starp radikālo operāciju un izrakstīšanos pacientiem ar un bez SAH anamnēzes

	SAH anamnēze	Vidējais	Std. novirze	Vidējā std. kļūda
Laika intervāls starp operāciju un izrakstīšanos (dienas)	SAH "+"	12.82	8.269	.644
	SAH "-"	5.00	3.515	.828

Šo grupu vidējo atšķirību būtiskuma izvērtēšana ar neatkarīgo izlašu t-testu, norāda uz nozīmīgām atšķirībām  $< 0.0001$ . Par cik nerupturētās intrakraniālas aneirismas ticami biežāk tika radikāli ārstētas ar endovaskulārās embolizācijas metodi ( $p < 0,0001$ ), var pieļaut, ka nerupturētu intrakraniālu aneirismu īpatsvara disbalance embolizācijas un klipēšanas grupās ir būtiski ietekmējusi šo grupu vidējos laika intervālus starp operāciju un izrakstīšanos (skat. Tabulu Nr.29.). Lai pārbaudītu šo hipotēzi, veic operācijas-izrakstīšanas intervāla salīdzinājumu embolizācijas un klipēšanas grupās tikai SAH-pozitīviem pacientiem:

**Tabula Nr.29.** Statistiskais apkopojums par laika intervālu starp operāciju un izrakstīšanos pacientiem ar SAH anamnēzi embolizācijas un klipēšanas grupā

	Operācijas veids	N	Vidējais	Std. novirze	Vidējā std. novirze
Laika intervāls starp operāciju un izrakstīšanos (dienas)	embolizēšana	53	10.51	8.104	1.113
	Klipšana	112	13.91	8.155	.771



**Attēls Nr.25.** Intervāls starp radikālo ārstēšanos un izrakstīšanos SAH-pozitīviem pacientiem.

Neatkarīgo izlašu t-tests izlasēm ar homogēnām dispersijā (Līvena testa būtiskuma līmenis 0.764) norāda uz statistiski ticamu atšķirību starp šīm divām grupām ( $p < 0.013$ ). Tātad arī rupturētu intrakraniālu aneirismu pacientu grupā endovaskulārās embolizācijas pacientu atkopšanās pēc operācijas ir ticami ātrāka, nekā neiroķirurģiskās klipēšanas grupā.

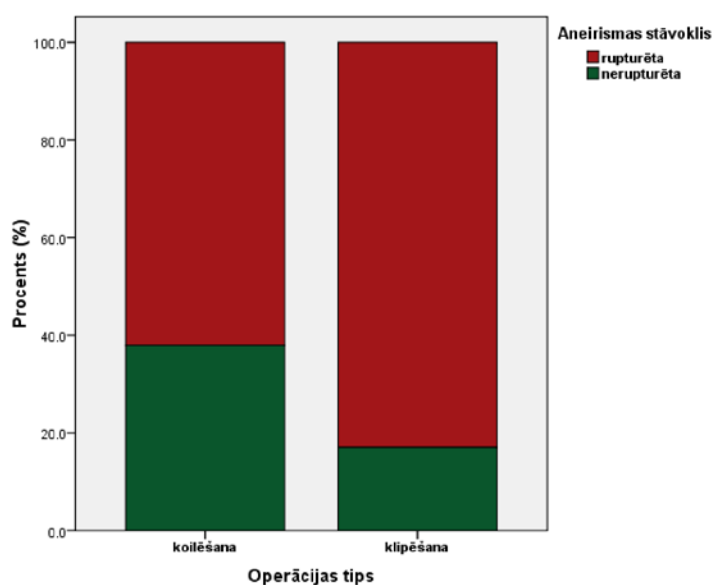


## Izoperētu intrakraniālu aneirismu raksturojums

**Izoperēto rupturēto un nerupturēto intrakraniālu aneirismu skaits** ir parādīts Tabulā Nr.30. un atspoguļots Attēlā Nr.26.

**Tabula Nr.30.** Izoperētu rupturēto un nerupturēto intrakraniālu aneirismu skaits embolizācijas un klipēšanas grupās

		Intrakraniālas aneirismas stāvoklis			
		rupturēta	nerupturēta	Kopā	
Operācijas tips	embolizēšana	Skaits	139	85	224
		% operācijas tipā	62.05	37.95	100
	klipēšana	Skaits	107	22	129
		% operācijas tipā	82.95	17.05	100



**Attēls Nr.26.** Rupturētu un nerupturētu intrakraniālu aneirismu proporcijas atkarība no operācijas veida

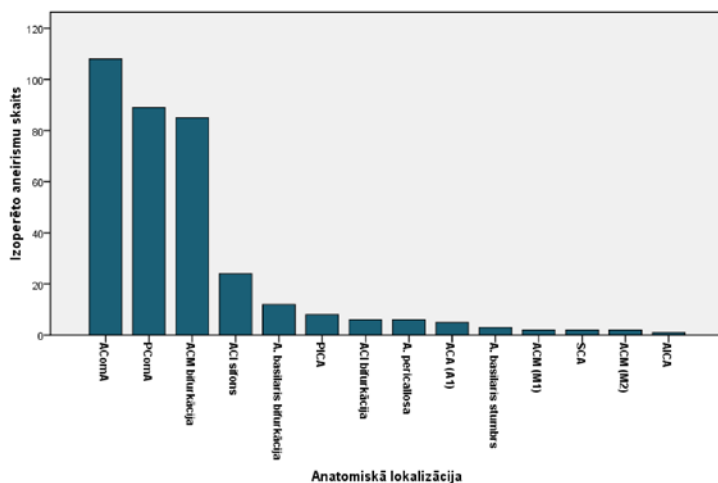
$\chi^2$  tests operatīvās pieejas izvēlei rupturētām un nerupturētām intrakraniālām aneirismām parādīja būtiskuma līmeni  $p < 0.0001$ . Tātad, var apgalvot, ka nerupturētās intrakraniālas aneirismas ticami biežāk tiek operētas endovaskulāri.

### Dati par intrakraniālu aneirismu anatomisku lokalizāciju

Vispārīgie dati par anatomisku lokalizāciju embolizētām un klipētām intrakraniālām aneirismām ir parādīti Tabulā Nr.31. un atspoguļoti Attēlā Nr.27.

**Tabula Nr.31.** Intrakraniālu aneirismu anatomiskā lokalizācija

Anatomiskā lokalizācija	Absolūtais skaits	Procents (%)
ACoA	108	30.6
PCoA	89	25.2
ACM bifurkācija	85	24.1
ACI sifons	24	6.8
A. basilaris bifurkācija	12	3.4
PICA	8	2.3
ACI bifurkācija	6	1.7
A. pericallosa	6	1.7
ACA (A1)	5	1.4
A. basilaris stumbrs	3	.8
ACM (M1)	2	.6
ACM (M2)	2	.6
SCA	2	.6
AICA	1	.3

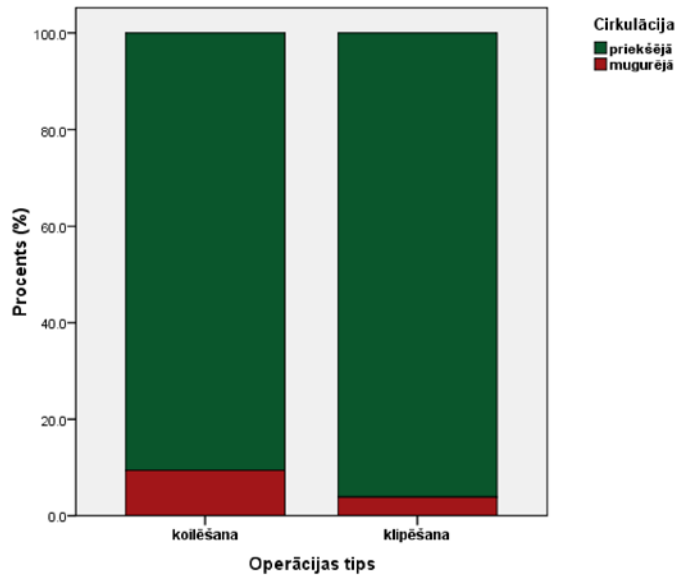
**Attēls Nr.27.** Intrakraniālu aneirismu anatomiskā lokalizācija

### Operēto intrakraniālu aneirismu skaits priekšējā un mugurējā cirkulācijā ir parādīts

Tabulā Nr.32. un atspoguļots Attēlā Nr.28.

**Tabula Nr.32.** Izoperētu priekšējās un mugurējās cirkulācijas intrakraniālu aneirismu skaits embolizācijas un klipēšanas grupās

Operācijas tips		Cirkulācija			
		priekšējā	mugurējā	Kopā	
Operācijas tips	embolizēšana	Skaits	203	21	224
		% operācijas tipā	90.62	9.38	100
	klipēšana	Skaits	124	5	129
		% operācijas tipā	96.12	3.88	100



**Attēls Nr.28.** Izoperētu intrakraniālu aneirismu proporcijas priekšējā un mugurējā cirkulācijā

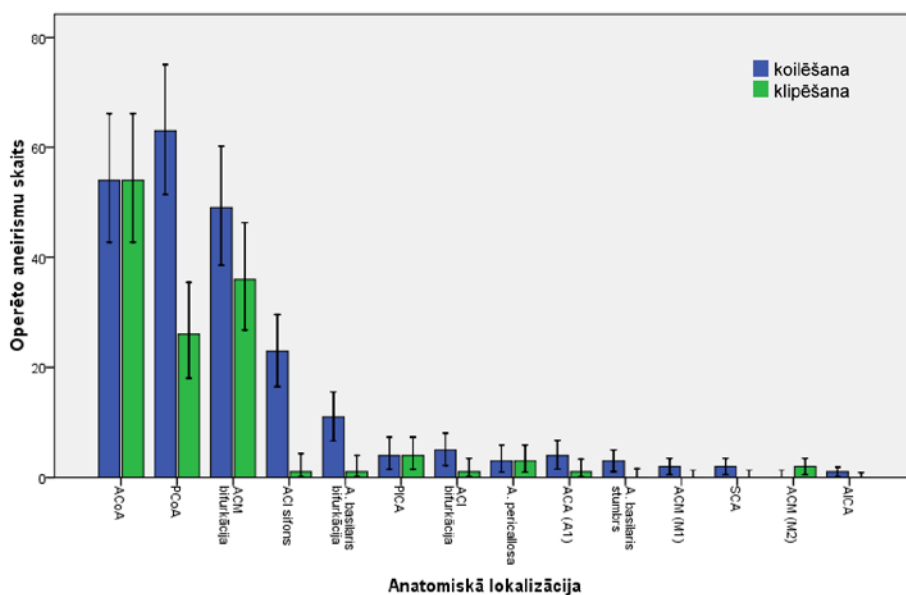
Fišera tiešais  $\chi^2$  tests operatīvās pieejas izvēlei dažādu cirkulāciju intrakraniālām aneirismām parādīja būtiskuma līmeni  $p < 0.05$ . Tātad, var apgalvot, ka P. Stradiņa slimnīcā mugurējās cirkulācijas intrakraniālu aneirismu operatīvai ārstēšanai ticami biežāk izvēlās embolizēšanu.

Anatomiskā lokalizācija embolizētām un klipētām intrakraniālām aneirismām ir parādīta Tabulā Nr.33 un ir atspoguļota Attēlā Nr.29.

**Tabula Nr.33.** Anatomiskā lokalizācija embolizētām un klipētām aneirismām.

		Operācijas tips			$\chi^2$ p-vērtība
		embolizēšana	klipēšana	Kopā	
<b>ACI sifona daļa</b>	Absolūtais skaits	<b>23</b>	<b>1</b>	<b>24</b>	<b>0.0001*</b>
	% lokalizācijā	95.8%	4.2%	100.0%	
<b>ACI bifurkācija</b>	Absolūtais skaits	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>6</b>	0.10*
	% lokalizācijā	<b>83.3%</b>	<b>16.7%</b>	<b>100.0%</b>	
<b>ACA (A1)</b>	Absolūtais skaits	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>5</b>	0.18*
	% lokalizācijā	80.0%	20.0%	100.0%	
<b>AComA</b>	Absolūtais skaits	<b>54</b>	<b>54</b>	<b>108</b>	1.0
	% lokalizācijā	50.0%	50.0%	100.0%	
<b>A. pericallosa</b>	Absolūtais skaits	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>6</b>	1.0*
	% lokalizācijā	50.0%	50.0%	100.0%	
<b>ACM (M1)</b>	Absolūtais skaits	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	-
	% lokalizācijā	100.0%	.0%	100.0%	
<b>ACM bifurkācija</b>	Absolūtais skaits	<b>49</b>	<b>36</b>	<b>85</b>	0.16
	% lokalizācijā	57.6%	42.4%	100.0%	
<b>ACM (M2)</b>	Absolūtais skaits	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	-
	% lokalizācijā	.0%	100.0%	100.0%	
<b>PComA</b>	Absolūtais skaits	<b>63</b>	<b>26</b>	<b>89</b>	<b>0.0001</b>
	% lokalizācijā	70.8%	29.2%	100.0%	
<b>PICA</b>	Absolūtais skaits	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>8</b>	1.0*
	% lokalizācijā	50.0%	50.0%	100.0%	
<b>AICA</b>	Absolūtais skaits	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	-
	% lokalizācijā	100.0%	.0%	100.0%	
<b>SCA</b>	Absolūtais skaits	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	-
	% lokalizācijā	100.0%	.0%	100.0%	
<b>A. basilaris stumbrs</b>	Absolūtais skaits	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	-
	% lokalizācijā	100.0%	.0%	100.0%	
<b>A. basilaris bifurkācija</b>	Absolūtais skaits	<b>11</b>	<b>1</b>	<b>12</b>	<b>0.004*</b>
	% lokalizācijā	91.7%	8.3%	100.0%	

\*  $\chi^2$  testam nav pietiekamas statistiskās jaudas, jo kādā no lokalizācijām operēto intrakraniālu aneirismu skaits ir mazāks par 5



**Attēls Nr.29.**  
Intrakraniālu aneirismu lokalizācija atkarībā no operācijas tipa

Ir redzams, ka PComA intrakraniālu aneirismu ārstēšanā P. Stradiņa slimnīcā priekšroka tiek dota endovaskulārai embolizēšanai ( $p = 0.0001$ ). Tāda pati tendence ir novērojama arī ar ACI sifona intrakraniālām aneirismām ( $p = 0.0001$ ) un A. basilaris bifurkācijas intrakraniālām aneirismām ( $p = 0.004$ ), tomēr formāli  $\chi^2$  testa rezultāti pēdējām divām lokalizācijām nevar tikt uzskatīti par ticamiem, jo klipēšanas grupā aplūkotajā laika periodā operēto intrakraniālu aneirismu skaits nav sasniedzis 5 gadījumus, kas ir  $\chi^2$  testa ierobežojums.

AComA, ACM bifurkācijas, ACA (A1), A. pericallosa un PICA intrakraniālu aneirismu ārstēšanas veida izvēlē nav statistiski ticamas atšķirības ( $p > 0.05$ ). Citām intrakraniālu aneirismu lokalizācijām (ACM (M1), ACM (M2), AICA, SCA, A. basilaris stumbrs)  $\chi^2$  testu nevarēja veikt, jo kādā no operācijas tipa grupām nebija neviena gadījuma.

**Dati par anatomisku lokalizāciju rupturētām un nerupturētām intrakraniālām aneirismām** ir parādīti Tabulā Nr.34. un atspoguļoti Attēlā Nr.30.

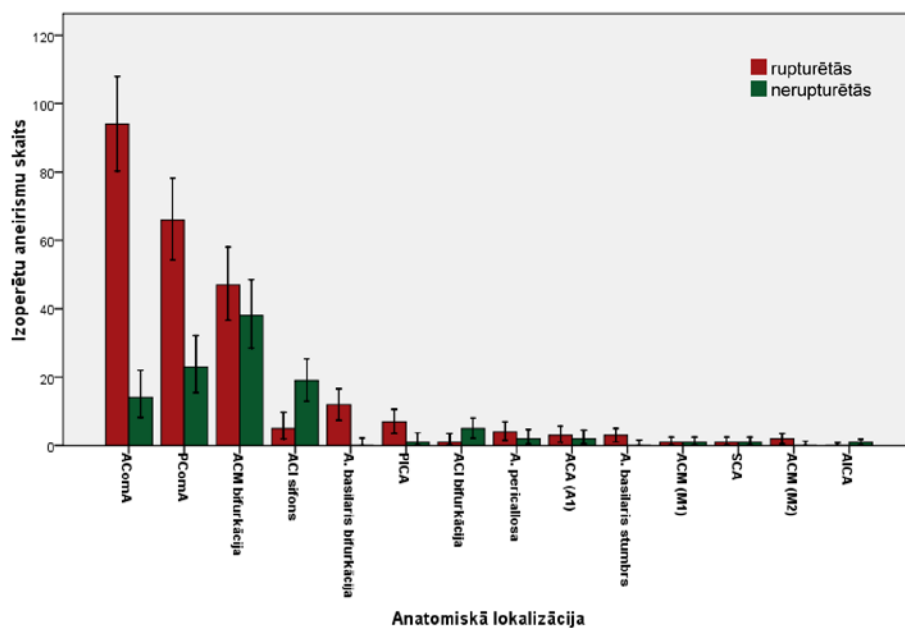
**Tabula Nr.34.** Anatomiskā lokalizācija rupturētām un nerupturētām intrakraniālām aneirismām.

		Intrakraniālas aneirismas stāvoklis				
		rupturēta	nerupturēta	Kopā	p-vērtība	
<b>Anatomiskā lokalizācija</b>	<b>ACI sifons</b>	Skaitis	5	19	24	<b>0.004</b>
		% lokalizācijā	20.83	79.17	100	
	<b>ACI bifurkācija</b>	Skaitis	1	5	6	0.102*
		% lokalizācijā	16.67	83.33	100	
	<b>ACA (A1)</b>	Skaitis	3	2	5	0.655*
		% lokalizācijā	60	40	100	
	<b>AComA</b>	Skaitis	94	14	108	<b>&lt; 0.0001</b>
		% lokalizācijā	87.04	12.96	100	
	<b>A. pericallosa</b>	Skaitis	4	2	6	0.414*
		% lokalizācijā	66.67	33.33	100	
	<b>ACM (M1)</b>	Skaitis	1	1	2	1.0*
		% lokalizācijā	50	50	100	
	<b>ACM bifurkācija</b>	Skaitis	47	38	85	0.329*
		% lokalizācijā	55.29	44.71	100	
	<b>ACM (M2)</b>	Skaitis	2	0	2	-
		% lokalizācijā	100	0	100	
	<b>PCoMA</b>	Skaitis	66	23	89	<b>&lt; 0.0001</b>
		% lokalizācijā	74.16	25.84	100	
	<b>PICA</b>	Skaitis	7	1	8	<b>0.034*</b>
		% lokalizācijā	87.5	12.5	100	
	<b>AICA</b>	Skaitis	0	1	1	-
		% lokalizācijā	0	100	100	
	<b>SCA</b>	Skaitis	1	1	2	1.0*
		% lokalizācijā	50	50	100	
	<b>A. basilaris stubrs</b>	Skaitis	3	0	3	-
		% lokalizācijā	100	0	100	
	<b>A. basilaris bifurkācija</b>	Skaitis	12	0	12	-
		% lokalizācijā	100	0	100	
	<b>Kopā</b>	Skaitis	246	107	353	
		% lokalizācijā	69.69	30.31	100	

\*  $\chi^2$  testam nav pietiekamas statistiskās jaudas, jo kādā no lokalizācijām operēto intrakraniālu aneirismu skaits ir mazāks par 5

Rupturētu un nerupturētu intrakraniālu aneirismu īpatsvars dažādām lokalizācijām būtiski atšķirās: ACI sifona biežāk tika operētas pacientiem bez SAH ( $p = 0.004$ ), bet AComA un PCoMA intrakraniālas aneirismas – jau pēc ruptūras ( $p < 0.0001$ ).

Atsevišķi jāmin PICA un *a. basilaris* bifurkācijas intrakraniālas aneirismas. PICA intrakraniālas aneirismas ticami biežāk tiek operētas jau pēc ruptūras ( $p = 0.034$ ), taču apkopotā laika periodā tika izoperēta tikai viena nerupturēta šīs lokalizācijas aneirisma, kas ievērojami mazina iegūtā varbūtības līmeņa statistisku jaudu. Savukārt absolūti visas *a. basilaris* bifurkācijas intrakraniālas aneirismas bija operētas pēc ruptūras, līdz ar to  $\chi^2$  testu nav iespējams veikt.



**Attēls Nr.30.**  
Intrakraniālu aneirismu lokalizācija atkarībā no to stāvokļa

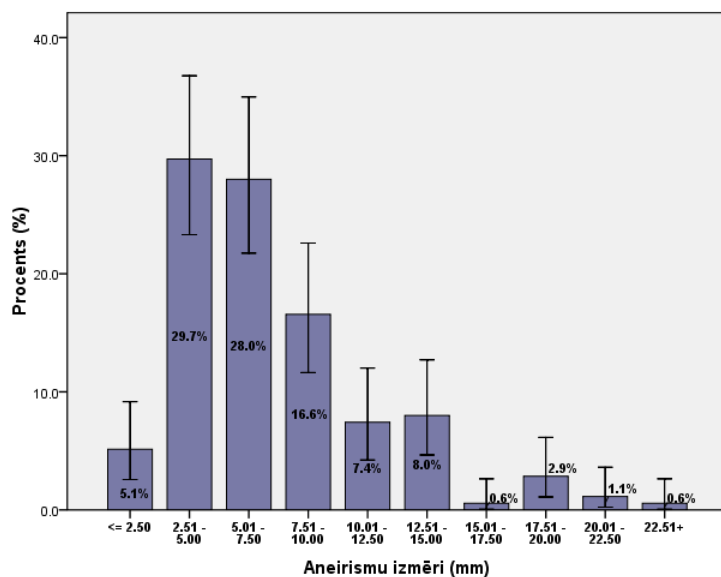
Pārējo lokalizāciju intrakraniālu aneirismu stāvokļa atšķirības vai nu nebija būtiskas, vai nu aplūkojamā laika periodā nerasniedza minimāli nepieciešamu skaitu

## Izoperētu intrakraniālu aneirismu forma un lineārie izmēri

Maksimālie intrakraniālu aneirismu izmēri un izmēru sadalījums pacientiem izoperētiem posmā no 2003. līdz 2007. gadam ir parādīti Tabulā Nr.35 un atspoguļoti Attēlā Nr.31.

**Tabula Nr.35.** Statistikas dati par intrakraniālu aneirismu maksimāliem lineāriem izmēriem.

	Min.	Max.	Vidēji	Std. novirze
Intrakraniālu aneirismu maksimālu izmēru vidējie (mm)	1.30	25.00	7.5360	4.40888



**Attēls Nr.31.** Intrakraniālu aneirismu maksimālu izmēru proporcijas grupās ar soli 2.5 mm.

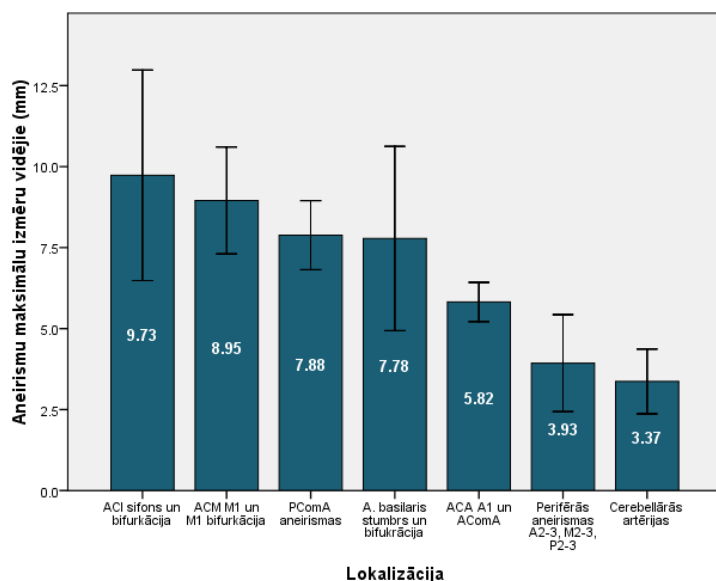
Pat vizuāli ir redzams, ka dotais sadalījums neatbilst normālajam (Kolmogorova-Smirnova normālā sadalījuma testa būtiskuma līmenis  $< 0.0001$ ), bet tiecās uz Puasona sadalījuma modeli. Kolmogorova-Smirnova tests uz iegūtā sadalījuma atbilstību Puasona sadalījumam parādīja būtiskuma līmeni  $p = 0.102$ , kas apliecina šo hipotēzi.



**Intrakraniālu aneirismu maksimālu izmēru vidējie izmēri atkarībā no anatomiskās lokalizācijas** ir parādīti Tabulā Nr.36. un atspoguļoti Attēlā Nr.32.

**Tabula Nr.36.** Intrakraniālu aneirismu izmēru vidējie ar norādītu vidējā 95% ticamības intervālu

	Mean	Vidējā 95% ticamības intervāls	
		Apakšējā robeža	Augšējā robeža
ACI intrakraniālas aneirismas	9.7333	6.4825	12.9842
ACM M1 un M1 bifurkacija	8.9548	7.3061	10.6034
PComA intrakraniālas aneirismas	7.8840	6.8189	8.9491
A. basilaris stumbrs un bifurkacija	7.7800	4.9350	10.6250
ACA A1 un AComA	5.8200	5.2138	6.4262
Periferas intrakraniālas aneirismas A2-3, M2-3, P2-3	3.9333	2.4360	5.4307
Cerebellāras arterijas	3.3667	2.3674	4.3659



**Attēls Nr.32.** Izoperētu intrakraniālu aneirismu lineāro izmēru vidējie atkarībā no anatomiskās lokalizācijas

Vizuāli pēc grafika datiem var secināt, ka intrakraniālām aneirismām, kas iziet no lielā diametra artērijām (ACI, ACM, *A. basilaris*) ir lielāks izmērs, nekā smadzeņu maģistrālu artēriju 2. un 3. pakāpes intrakraniālām aneirismām, vai arī smadzenīšu artēriju intrakraniālām aneirismām. Par cik novērojumu skaits dažādām lokalizācijām būtiski atšķīrās, arī lokalizāciju dispersijas nav vienādas (dispersiju homogenitātes Līvena testa  $p$  vērtība  $< 0.0001$ )

Lai izvērtētu intrakraniālu aneirismu vidējo atšķirību būtiskumu atkarībā no lokalizācijas, tika izmantots ANOVA tests (visi pret visiem) Tamhanes modifikācijā izlasēm ar atšķirīgām dispersijām (skat. Tabulu Nr.37.).

Lielu maģistrālu smadzeņu artēriju intrakraniālu aneirismu (ACI, PComA, ACM) izmēri savstarpēji būtiski neatšķīrās. Skalas otrā galā atrodas relatīvi homogēna maza diametra artēriju intrakraniālas aneirismas (Cerebellārās un 2-3 pakāpes segmentārās artērijas). Šo divu grupu intrakraniālu aneirismu izmēri savstarpēji būtiski atšķīrās (p-vērtība svārstās robežās no <0.0001 līdz 0.035)

**Tabula Nr.37.** ANOVA tests dažādās lokalizācijas intrakraniālu aneirismu vidējiem lineāriem izmēriem

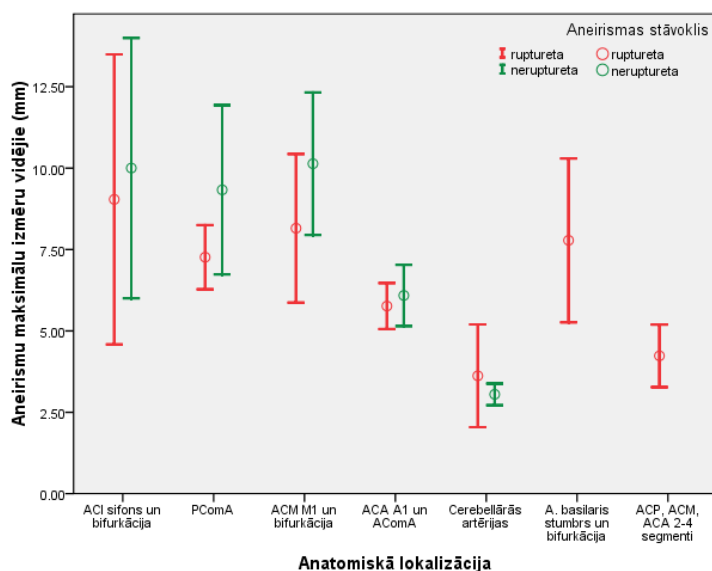
Salīdzināmās intrakraniālu aneirismu lokalizācijas		Vidējā diference	p-vērtība
<b>ACI sifona un bifurkācijas intrakraniālas aneirismas</b>	PComA intrakraniālas aneirismas	1.84933	.999
	ACM M1 un M1 bifurkācija	.77857	1.000
	ACA A1 un AComA	3.91333	.379
	Cerebellāro artēriju intrakraniālas aneirismas	6.36667*	<b>.016</b>
	A. basilaris stumbra un bifurkācijas	1.95333	1.000
	Periferas intrakraniālas aneirismas A2-3, M2-3, P2-3	5.80000*	<b>.035</b>
<b>PComA intrakraniālas aneirismas</b>	ACM M1 un M1 bifurkācija	-1.07076	.999
	ACA A1 un AComA	2.06400*	<b>.023</b>
	Cerebellāro artēriju intrakraniālas aneirismas	4.51733*	<b>.000</b>
	A. basilaris stumbra un bifurkācijas	.10400	1.000
	Periferas intrakraniālas aneirismas A2-3, M2-3, P2-3	3.95067*	<b>.000</b>
<b>ACM M1 un M1 bifurkācija</b>	ACA A1 un AComA	3.13476*	<b>.015</b>
	Cerebellāro artēriju intrakraniālas aneirismas	5.58810*	<b>.000</b>
	A. basilaris stumbra un bifurkācijas	1.17476	1.000
	Periferas intrakraniālas aneirismas A2-3, M2-3, P2-3	5.02143*	<b>.000</b>
<b>ACA A1 un AComA</b>	Cerebellāro artēriju intrakraniālas aneirismas	2.45333*	<b>.005</b>
	A. basilaris stumbra un bifurkācijas	-1.96000	.975
	Periferas intrakraniālas aneirismas A2-3, M2-3, P2-3	1.88667	.127
<b>Cerebellāro artēriju intrakraniālas aneirismas</b>	A. basilaris stumbra un bifurkācijas	-4.41333	.133
	Periferas intrakraniālas aneirismas A2-3, M2-3, P2-3	-.56667	1.000
<b>A. basilaris stumbra un bifurkācijas intrakraniālas aneirismas</b>	Periferas intrakraniālas aneirismas A2-3, M2-3, P2-3	3.84667	.262

Atsevišķi stāv AComA intrakraniālas aneirismas, kuru izmēri ir mazāki, nekā PComA ( $p = 0.023$ ), bet lielāki, nekā cerebellāro artēriju intrakraniālas aneirismas ( $p = 0.005$ ). *A. basilaris* stumbra un bifurkācijas intrakraniālu aneirismu reģistrētu izmēru skaits ir relatīvi neliels ( $n = 10$ ), iespējams tādēļ to dispersija ir daudz lielāka, nekā citām intrakraniālām aneirismām, kas padara ANOVA analīzi par mazjutīgu.

**Maksimālo intrakraniālu aneirismu izmēru vidējie rupturētām un nerupturētām intrakraniālām aneirismām ir parādīti Tabulā Nr.38. un atspoguļoti Attēlā Nr.33.**

**Tabula Nr.38.** Rupturētu un nerupturētu intrakraniālu aneirismu izmēru atšķirību t-tests dažādām anatomiskām lokalizācijām

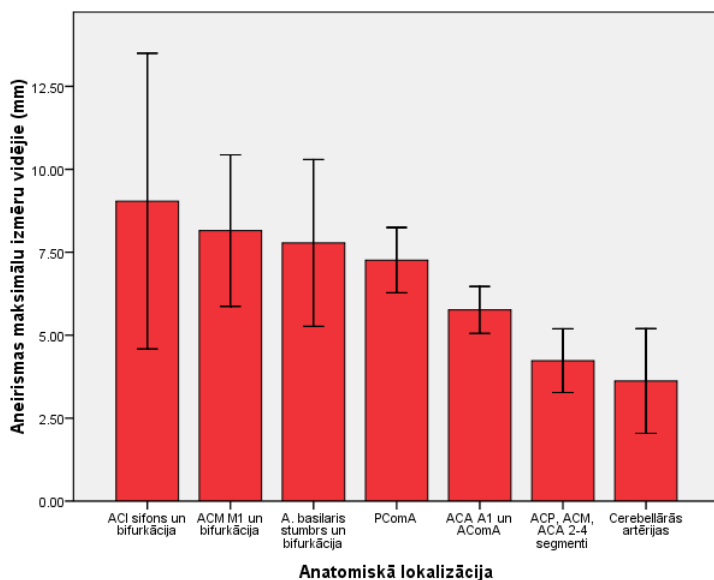
Anatomiskā lokalizācija	Dispersiju homogenitātes Līvena tests		t-tests uz intrakraniālu aneirismu izmēru atšķirībām rupturētām un nerupturētām intrakraniālām aneirismām		
	F	p-vērtība	abpusējā p-vērtība	Atšķirības 95% konfidenciālais intervāls	
				Apakšējā	Augšējā
ACI sifons un bifurkācija	.924	.351	.790	-8.45982	6.53982
PCoMA	6.756	.012	.153	-4.98784	.84689
ACM M1 un bifurkācija	.502	.483	.238	-5.32680	1.36021
ACA A1 un AComA	1.581	.215	.684	-1.92722	1.27655
Cerebellārās artērijas	6.401	.039	.516	-1.60078	2.74078



**Attēls Nr.33.** Rupturētu un nerupturētu intrakraniālu aneirismu izmēri dažādām anatomiskām lokalizācijām (vidējo deviācijas reprezentē dubulto standartklūdu)

Var izsecināt, ka dotajā izlasē ticamās atšķirības starp konkrēto lokalizāciju intrakraniālu aneirismu maksimālo izmēru vidējiem, nav.

**Rupturētu intrakraniālu aneirismu izmēru atkarībā no anatomiskās lokalizācijas.** Intrakraniālas aneirismas izmērs ir viens no ruptūras svarīgākiem prognostiskiem faktoriem, tāpēc var pieļaut, ka rupturētu intrakraniālu aneirismu izmēri dažādās anatomiskās lokalizācijās var atšķirties no visu (gan rupturētu, gan nerupturētu) intrakraniālu aneirismu izmēriem. Tāpēc rupturētu intrakraniālu aneirismu izmēri un to atšķirības dažādās lokalizācijās tiek analizēti atsevišķi (skat. Grafiks Nr.34. un Attēls Nr.39.).



**Attēls Nr.34.** Rupturētu intrakraniālu aneirismu izmēri dažādās anatomiskās lokalizācijās (vidējo deviācijas atspoguļo dubulto standartklūdu)

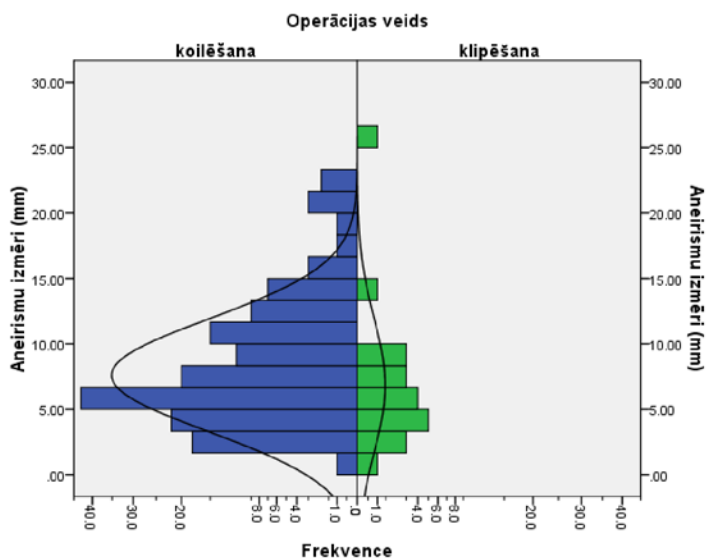
Par cik, analizējot tikai rupturētās intrakraniālas aneirismas, to skaits būtiski samazinās, pieaug izlašu dispersijas, kas samazina t-testa jutību. (palielinās izlašu standartklūdu pārklāšanās):

**Tabula Nr.39.** Rupturētu intrakraniālu aneirismu izmēri dažādās anatomiskās lokalizācijās ar norādītu vidējā 95% ticamības intervālu

	N	Vidējais	Vidējā 95% ticamības intervāls	
			Apakšējā robeža	Augšējā robeža
ACI sifons un bifurkācija	5	9.0400	2.8556	15.2244
PComA	35	7.2629	6.2619	8.2638
ACM M1 un bifurkācija	25	8.1520	5.7958	10.5082
ACA A1 un AComA	37	5.7622	5.0461	6.4783
Cerebellārās artērijas	5	3.6200	1.4278	5.8122
A. basilaris stumbrs un bifurkācija	10	7.7800	4.9350	10.6250
ACP, ACM, ACA 2-4 segmenti	3	4.2333	2.1649	6.3018
<b>Kopā</b>	120	6.8750	6.1939	7.5561

Dispersijas atsevišķām lokalizācijām nav homogēnas ( $p < 0.0001$ ), tāpēc, lai izvērtētu intrakraniālu aneirismu izmēru vidējo atšķirības tika izmantota ANOVA (visi pret visiem) ar Tamhanes testu. Ticama intrakraniālu aneirismu izmēru atšķirības tika konstatēta tikai starp PComA, cerebrālo artēriju 2-4 segmentu intrakraniālām aneirismām ( $p < 0.05$ ). Pārējos gadījumos būtiskuma līmenis 0.05 nebija sasniegts.

**Intrakraniālu aneirismu izmēru sadalījums klipēšanas un embolizācijas grupās ir parādīts Attēlā Nr.35.**



**Attēls Nr.35.** Intrakraniālu aneirismu izmēru sadalījuma diagramma embolizācijas un klipēšanas grupās. Ir parādītas arī normālā sadalījuma līknes.

Lai pārbaudītu hipotēzi par to, ka izoperētu intrakraniālu aneirismu izmēri embolizācijas un klipēšanas grupās būtiski neatšķirās, tiek veikts neatkarīgu izlašu t-tests, kura rezultāti ir parādīti Tabulā Nr.40.

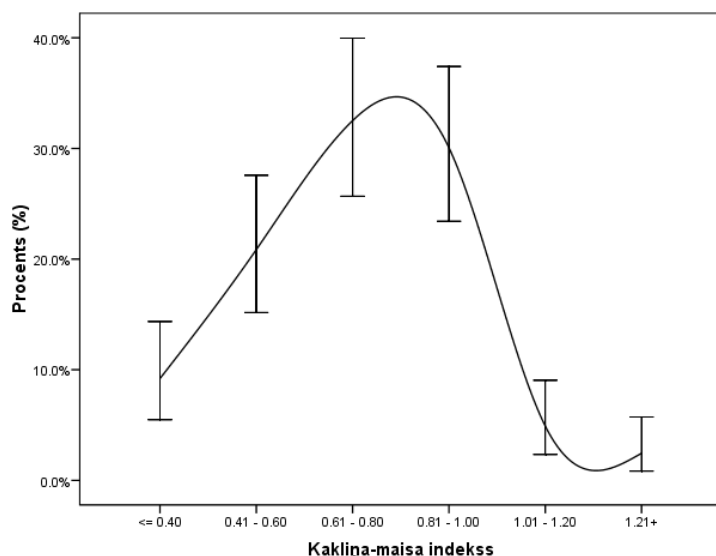
**Tabula Nr.40.** Nokoilētu un noklipētu intrakraniālu aneirismu izmēru vidējā salīdzinājums ar t-testu

	Līvena tests uz dispersiju homogenitāti		t-tests
	F	p-vērtība.	abpusējā p-vērtība
<b>Intrakraniālu aneirismu</b>	.017	.895	.451

t-testa rezultāti norāda uz to, ka būtiskās atšķirības intrakraniālu aneirismu izmērā starp embolizācijas un klipēšanas grupām nav.

### Kakliņa maisa indekss

Kakliņa-maisa indeksa sadalījuma līkne ir atspoguļota Attēlā Nr.36.



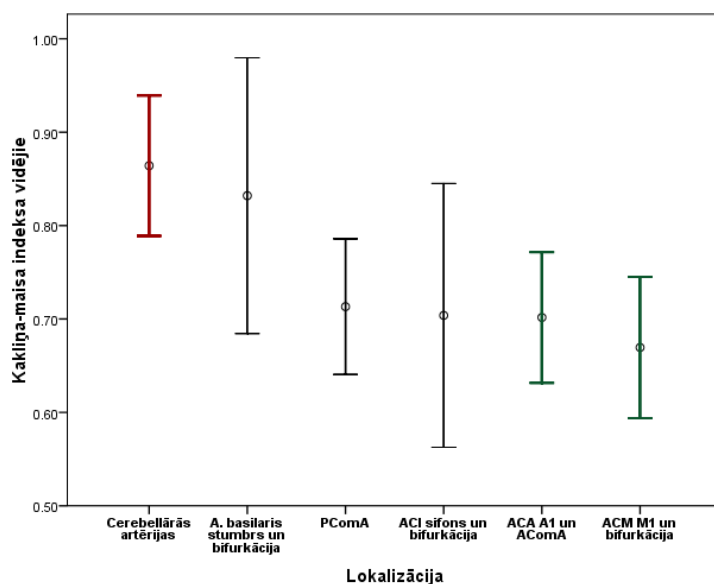
**Attēls Nr.36.** Visu izoperētu intrakraniālu aneirismu kakliņa-maisa indeksa sadalījuma līkne

Kakliņā-maisa indeksa sadalījums atbilst noramālajam sadalījumam (Kolmogorova-Smirnova normalitātes testa p-vērtība = 0.537)

**Izoperētu intrakraniālu aneirismu kakliņa-maisa indekss dažādām lokalizācijām** ir parādīts Tabulā Nr.41. un atspoguļots Attēlā Nr.37. Lokalizācijas ar norvērojuma skaitu <7 analīzē nav iekļautas.

**Tabula Nr.41.** Intrakraniālu aneirismu kakliņa-maisa indekss dažādām anatomiskām lokalizācijām

Lokalizācija	Vidēji				
	Min.	Max.	Statistika	Std. kļūda	Std. novirze
ACI sifons un bifurkācija	.23	1.20	.7038	.06624	.26496
PCoMA	.27	1.42	.7132	.03613	.24769
ACM M1 un bifurkācija	.17	1.11	.6695	.03733	.23013
ACA A1 un ACoMA	.20	1.50	.7016	.03471	.22763
Cerebellārās artērijas	.74	1.00	.8641	.03179	.08991
A. basilaris stumbrs un bifurkācija	.67	1.17	.8320	.06529	.20647



**Attēls Nr.37.** Intrakraniālu aneirismu kakliņa-maisa indekss dažādām anatomiskām lokalizācijām

Ir redzams, ka minimāla kakliņā-maisa indeksa vērtība ir ACM M1 un ACM bifurkācijas intrakraniālām aneirismām. Maksimālā vidējā vērtība nav noteicama viennozīmīgi, jo atsevišķām lokalizācijām ievērojami variē standartā novirze un līdz ar to arī dispersija (Livena dispersiju homogenitātes testa būtiskuma līmenis = 0.010)

Lai noteiktu dažādu lokalizāciju kakliņa-maisa vidējā atšķirību būtiskumu, tika pielietots ANOVA tests, kura rezultātā statistiski ticamās vidējo atšķirības tika atrastas starp:

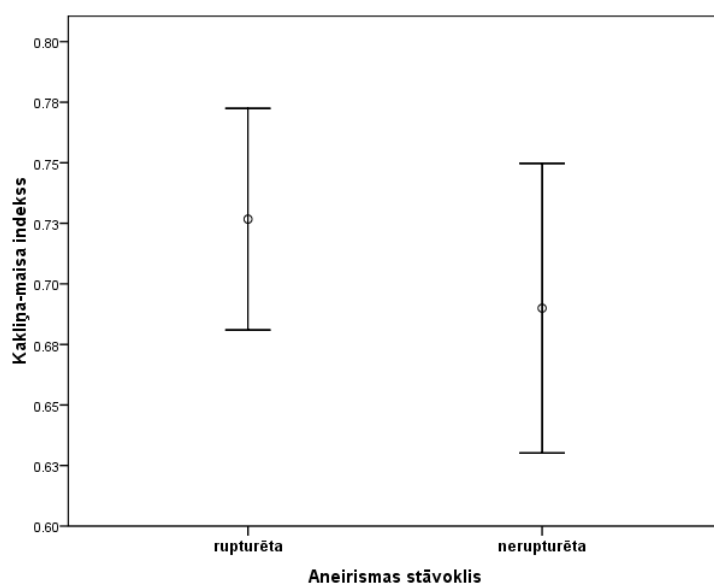
- ACA A1 / AComA un cerebellāro artēriju intrakraniālām aneirismām ( $p = 0.027$ )
- ACM M1 / ACM bifurkācijas un cerebellāro artēriju intrakraniālām aneirismām ( $p = 0.006$ )

Veiktā analīze norāda uz to, ka cerebellāro artēriju intrakraniālu aneirismu starpā, salīdzinot ar ACA A1, AComA, vai ACM M1 bifurkācijas intrakraniālām aneirismām ir biežāk sastopamas platā kakliņa intrakraniālas aneirismas.

**Intrakraniālu aneirismu kakliņa-maisa indeksa vidējie lielumi rupturētām un nerupturētām intrakraniālām aneirismām** ir parādīti Tabulā Nr.42. un atspoguļota Attēlā Nr.38.

**Tabula Nr.42.** Rupturētu un nerupturētu intrakraniālu aneirismu kakliņa-maisa indeksa vidējo statistika

Intrakraniālas aneirismas stāvoklis	N	Min.	Max.	Vidēji	Std. novirze
rupturēta	110	.17	1.50	.7267	.24211
nerupturēta	53	.23	1.20	.6900	.21682



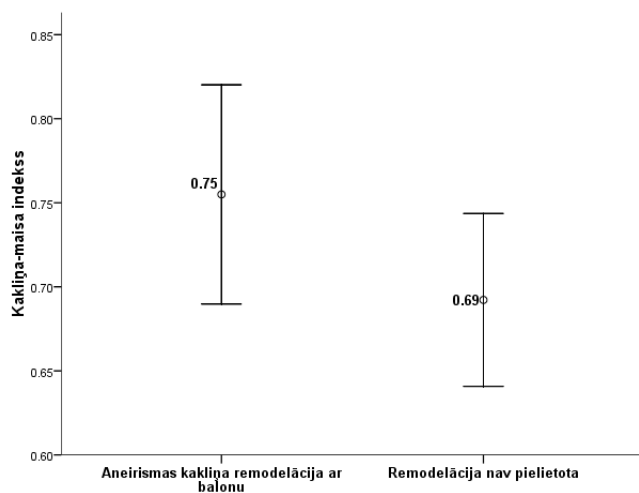
**Attēls Nr.38.** Kakliņa-maisa indekss rupturētām un nerupturētām intrakraniālām aneirismām

Lai salīdzinātu rupturētu un nerupturētu intrakraniālu aneirismu kakliņa-maisa indeksu vidējus, tika izmantots neatkarīgo izlašu t-tests izlasēm ar homogēnām dispersijām (Līvena dispersiju homogenitātes testa  $p = 0.976$ ). Iegūtais būtiskuma līmenis ( $p = 0.35$ ) norāda uz to, ka indekss nav statistiski ticami atšķirīgs rupturētām un nerupturētām intrakraniālām aneirismām.

**Intrakraniālas aneirismas kakliņa remodelējošās tehnikas pielietojuma korelācija ar kakliņa-maisa indeksu.** Kakliņa remodelācijas tehnika ar balonu biežāk tiek pielietota platā kakliņa intrakraniālām aneirismām (skat. Tabulu Nr.39.). Tomēr neatkarīgu izlašu t-tests izlasēm ar homogēnām dispersijām (Līvena dispersiju homogenitātes testa  $p = 0.46$ ) parādīja, ka kakliņa-



maisa indeksa korelācija ar balona remodelēšanas tehnikas pielietošanas biežumu nav sasniegusi statistisku būtiskuma līmeni 95% ( $p = 0.134$ ).

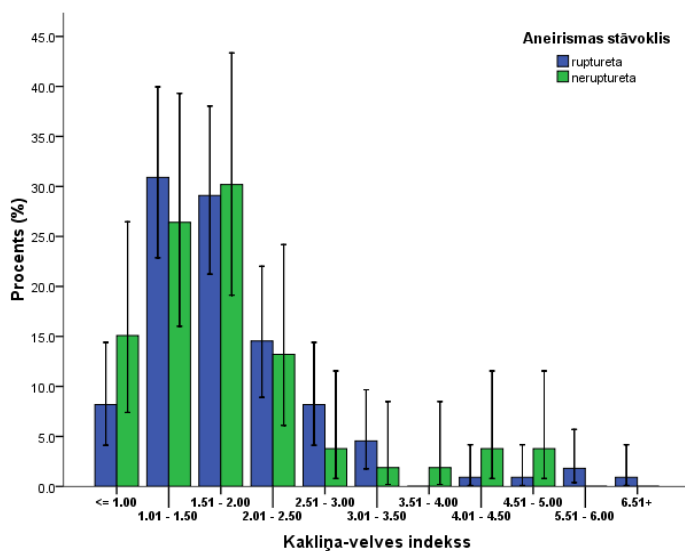


**Attēls Nr.39.** Kakliņa-maisa indekss intrakraniālām aneirismām noembolizētām ar balona remodelācijas tehnikas pielietošanu un ar konvencionālo tehniku

**Kakliņa-velves indeksa proporcijas rupturētām un nerupturētām intrakraniālām aneirismām** ir parādītas Tabulā Nr.43. un atspoguļotas Attēlā Nr.40.

**Tabūla Nr.43.** Kakliņa-velves indeksa relatīvs sadalījums rupturētām un nerupturētām intrakraniālām aneirismām

		Rupturēta	Nerupturēta	Kopā
Intrakraniālas aneirismas kakliņa-velves indekss	$\leq 1.00$	8.2%	15.1%	10.4%
	1.01 - 1.50	30.9%	26.4%	29.4%
	1.51 - 2.00	29.1%	30.2%	29.4%
	2.01 - 2.50	14.5%	13.2%	14.1%
	2.51 - 3.00	8.2%	3.8%	6.7%
	3.01 - 3.50	4.5%	1.9%	3.7%
	3.51 - 4.00	.0%	1.9%	.6%
	4.01 - 4.50	.9%	3.8%	1.8%
	4.51 - 5.00	.9%	3.8%	1.8%
	5.51 - 6.00	1.8%	.0%	1.2%
	6.51+	.9%	.0%	.6%

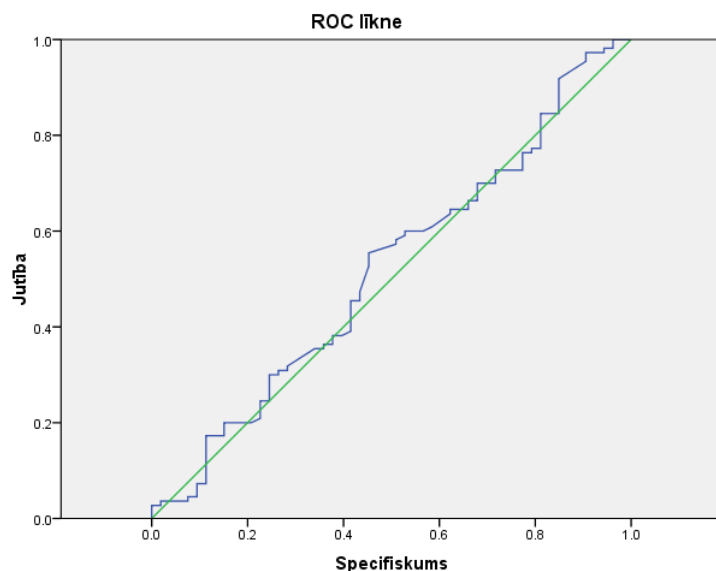


**Attēls Nr.40.** Kakliņa-velves indekss rupturētām un nerupturētām intrakraniālām aneirismām.

Pārliecinošas likumsakarības, palielinoties intrakraniālas aneirismas kakliņa-velves indeksam, pieaugt arī rupturētu intrakraniālu aneirismu proporcijai, neatrod. Arī ROC-līkne un ar to saistīta statistika neaplicina kakliņa-velves indeksa prognostisko vērtību (skat. Tabulu Nr.44. un Grafiku Nr.41.).

**Tabula Nr.44.** Laukums zem ROC līknes

Kakliņa-velves indeksa testa rezultāti			Asimptotisks 95% konfidences intervāls	
Laukums	Std. kļūda	Asimptotisks būtiskuma līmenis	Apakšējā robeža	Augšējā robeža
.520	.049	.686	.424	.615

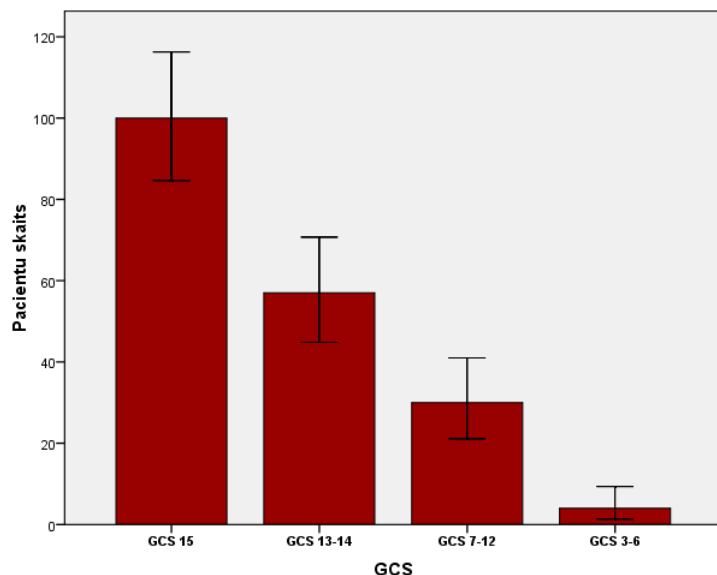


**Attēls Nr.41.** ROC līkne kakliņa-velves prognostiskai vērtībai

Pēc dotajā brīdī uzkrātās inforācijas par izoperētu intrakraniālu aneirismu lineāriem izmēriem, intrakraniālu aneirismu kakliņa-velves indeksam nav ticamas prognostiskās vērtības attiecībā uz intrakraniālu aneirismu ruptūru.

## Dati par stacionēto pacientu klīnisku stāvokli

**GCS skalas sadalījums** intrakraniālas intrakraniālas aneirismas pacientiem, iestājoties P. Stradiņa slimnīcā laika periodā no 2003. līdz 2007. gadam ir atspoguļots Attēlā Nr.42



**Attēls Nr.42.** GCS sadalījums gan SAH-positīviem, gan SAH-negatīviem pacientiem.

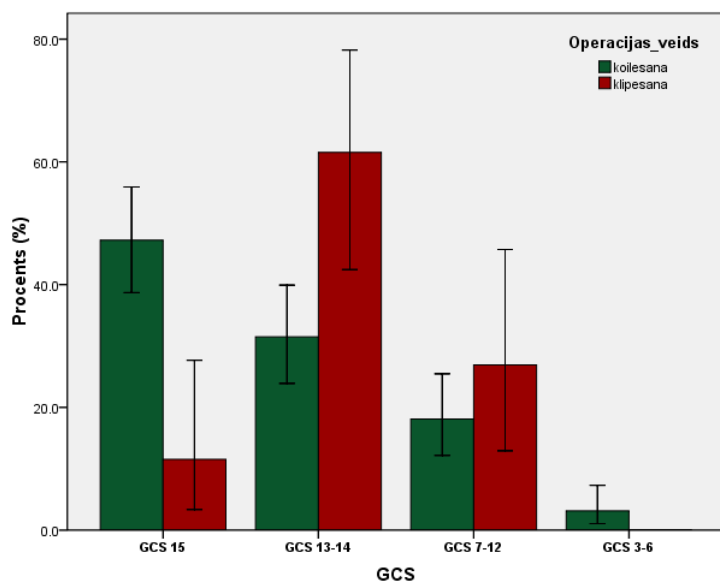
Lielākā daļa (52%) no pacientiem iestājas labā neuroloģiskā stāvoklī (GCS 15 balles). Tomēr ievērojamu pacientu daļu (17.85) sastāda arī pacienti galēji un vidēji smagā vispārīgā stāvoklī (GCS 3-12 balles) (skat. Tabulā Nr.45.)

**Grafiks Nr.45.** Neuroloģisks stāvoklis (GCS) pacientiem ar un bez SAH anamnēzes

SAH anamnēz	GCS vērtējums	Operācijas_veids		
		embolizēšana	klipēšana	kopā
SAH "+"	GCS 15	47.2%	11.5%	41.2%
	GCS 13-14	31.5%	61.5%	36.6%
	GCS 7-12	18.1%	26.9%	19.6%
	GCS 3-6	3.1%	.0%	2.6%
	<b>Kopā</b>	100.0%	100.0%	100.0%
SAH "-"	GCS 15	97.2%	100.0%	97.4%
	GCS 13-14	2.8%	.0%	2.6%
	<b>Kopā</b>	100.0%	100.0%	100.0%

Par cik SAH-pozitīvu un SAH-negatīvu pacientu neuroloģiskā stāvokļa smagums būtiski atšķirās un SAH-negatīvu pacientu GCS izvērtēšana praktiski nav informatīva, šī pacientu grupa netiek iekļauta klīniskā stāvokļa analīzē.

GCS skalas sadalījums SAH pozitīviem intrakraniālas intrakraniālas aneirismas pacientiem, atkarībā no radikālās operācijas veida ir atspoguļots Attēlā Nr.43.



**Attēls Nr.43.** GCS iestājoties SAH-pozitīviem pacientiem embolizācijas un klipēšanas grupās (pacientu skaits katrā operācijas veidā tiek pieņemts par 100%)

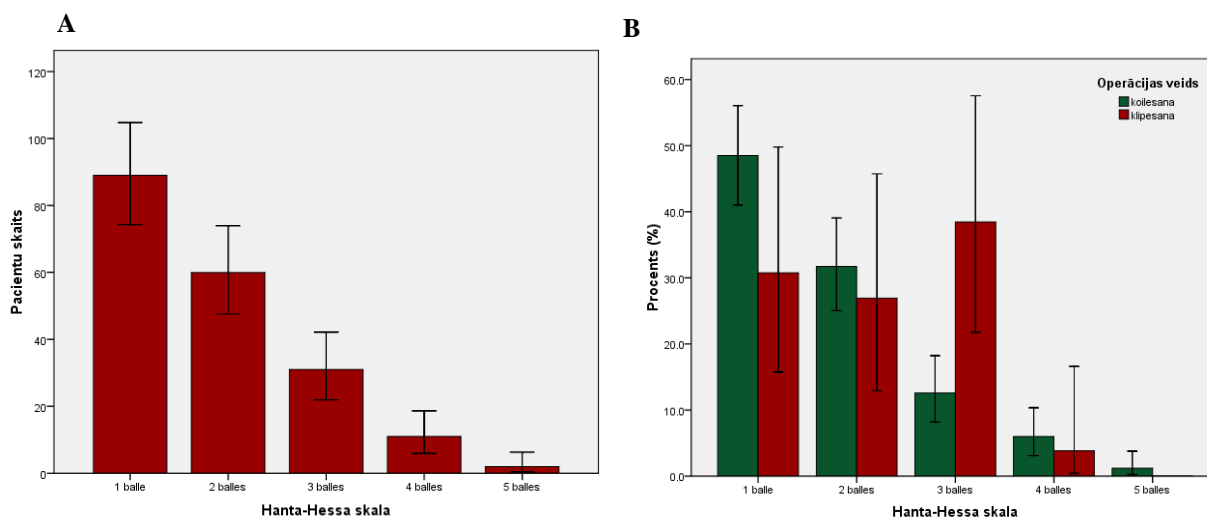
Pacientu neuroloģiskā stāvokļa proporcijas embolizācijas un klipēšanas grupās būtiski atšķirās. Neuroķirurģiskai intrakraniālas aneirismas klipācijai netiek pakļauti pacienti galēji un ļoti smagā stāvoklī (GCS 3-6 balles). Tāpat būtiski vairāk SAH-pozitīvu pacientu labā stāvoklī (GCS = 15 balles) tiek operēti endovazāli ( $p = 0.001$ ).

Šie rezultāti norāda uz to, ka indikācijas endovaskulārai embolizēšanai P. Stradiņu slimnīcā ir attiecināmi uz pacientiem ar plašāku neuroloģiskā stāvokļa spektru, nekā neuroķirurģijas grupā.

**Hanta-Hessa skalas sadalījums** intrakraniālās aneirismas pacientiem iestājoties periodā no 2003. līdz 2007. gadam ir parādīts Tabulā Nr.46. un atspoguļots Attēlā Nr.44.

**Tabula Nr.46.** Hanta-Hessa skalas sadalījums atkarībā no radikālās operācijas veida

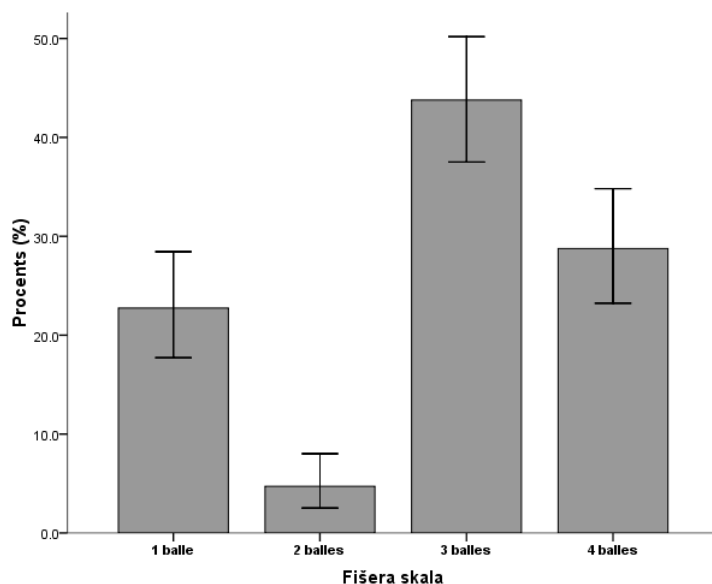
		embolizēšana	Klipēšana	Kopā	
SAH "+"	Hanta-Hessa skala	1. pakāpe	34.4%	25.0%	32.9%
		2. pakāpe	40.5%	29.2%	38.7%
		3. pakāpe	16.0%	41.7%	20.0%
		4. pakāpe	7.6%	4.2%	7.1%
		5. pakāpe	1.5%	.0%	1.3%
		Kopā	100.0%	100.0%	100.0%
SAH "-"	Hanta-Hessa skala	1. pakāpe	100.0%	100.0%	100.0%



**Attēls Nr.44.** Pacientu stāvoklis pēc Hanta-Hesa skalas. **A** – neatkarīgi no operācijas veida; **B** – atsevišķi embolizācijas un klipēšanas grupām (katras grupas pacienti kopsummā sastāda 100%)

Rezultāti atgādina GCS sadalījums starp embolizācijas un klipēšanas grupām: galēji smagie pacienti (5 balles pēc Hanta-Hesa skalas) tiek radikāli ārstēti ar endovaskulārās embolizācijas metodi. Vidēji smagu pacientu grupā (3 balles) ir vērojama disproporcija ar ticamu ( $p = 0.01$ ) klipēšanas metodes prevalenci. Pārējās grupās ticamā diference ( $p < 0.05$ ) starp operācijas veidiem netika atrasta.

**Fišera skalas sadalījums** intrakraniālās aneirismas pacientiem periodā no 2003. līdz 2007. gadam ir atspoguļots Attēlā Nr.45.(gan SAH-pozitīviem, gan SAH-negatīviem pacientiem)



**Attēls Nr.45.** Fišera skalas sadalījums gan SAH-pozitīviem, gan SAH-negatīviem pacientiem

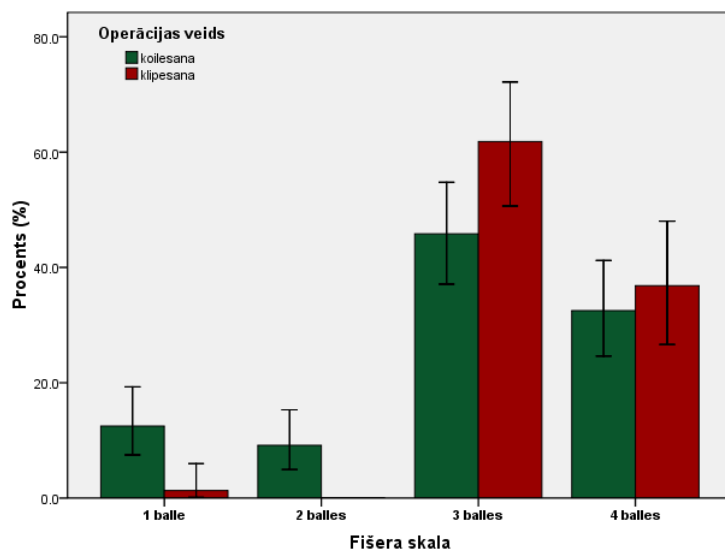
$\chi^2$  tests norāda uz to, ka pacientu izlasei ir izteikti heterogēns sadalījums pēc Fišera skalas gradācijām. Būtiskās vidējo atšķirības ( $p < 0.05$ ) pastāv starp visu gradāciju pakāpēm.

Acīmredzams, ka visiem pacientiem bez SAH anamnēzes galvas CT atradne atbilst Fišera 1 ballei (skat. Tabulā Nr.47), tāpēc šī pacientu grupa tika izslēgta no turpmākās analīzes.

**Tabula Nr.47.** Fišera gradāciju sadalījums embolizācijas un klipēšanas grupās atkarībā no SAH-anamnēzes

		Fišera skalas pakāpes (balles)				Kopā
		1	2	3	4	
SAH "+"	embolizēšana	93.8%	100.0%	53.9%	58.2%	61.2%
	klipēšana	6.2%	.0%	46.1%	41.8%	38.8%
	Kopā	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
SAH "-"	embolizēšana					94.6%
	klipēšana					5.4%
	Kopā					100.0%

Fišera skalas sadalījums SAH-positīviem pacientiem atkarībā no operācijas veida ir atspoguļots Attēlā Nr.46. (pieņemot, ka pacientu skaits katrā no operācijas veidu grupām sastāda 100%)



**Attēls Nr.46.** Fišera skalas sadalījuma proporcijas atkarība no radikālās ārstēšanas veida, pieņemot, ka pacientu skaits katrā no operācijas veidu grupām sastāda 100%

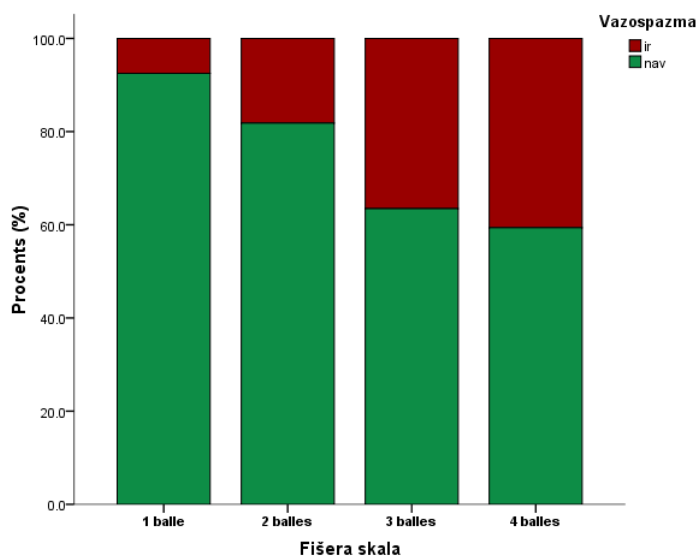
Relatīvi veiglu subarahnoidālu saasiņojumu gadījumos (Fišera skalas 1 un 2 balles) priekšroka tiek dota endovazālai embolizēšanai ( $p < 0.05$ ). Savukārt pie plašiem subarahnoidālām

hemorāģijām (3 balles) un pie intracerebrālās / intraventrkulārās ekspansijas (4 balles), proporcijas starp embolizācijas un klipēšanas grupu pacientiem izlīdzinās ( $p < 0.05$ ).

Korelācija starp preoperatīvo Fišera gradāciju un intraoperatīvo vazospazmu embolizācijas grupā ir parādīta Tabulā Nr.48. un Attēlā Nr.47

**Tabula Nr.48.** Vazospazmas atkarība no SAH smaguma pēc Fišera skalas

Fišera skala		Vazospazma		
		Ir	nav	Kopā
1 balles	Pacientu skaits	3	37	40
	% Fišera gradācijā	7.5%	92.5%	100.0%
2 balles	Pacientu skaits	2	9	11
	% Fišera gradācijā	18.2%	81.8%	100.0%
3 balles	Pacientu skaits	19	33	52
	% Fišera gradācijā	36.5%	63.5%	100.0%
4 balles	Pacientu skaits	13	19	32
	% Fišera gradācijā	40.6%	59.4%	100.0%



**Attēls Nr.47.** Vazospazmas incidences proporcijas atkarībā no SAH smaguma pēc Fišera skalas

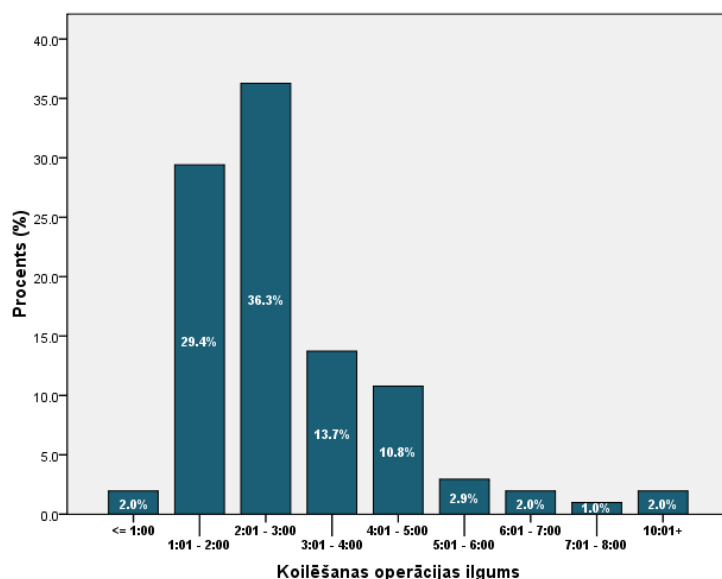
Ir novērojama lineārā regresija vazospazma parciālās daļas pieaugumā secīgi palielinoties Fišera skalas vērtējumam: lineārās regresijas Pirsona korelācijas koeficients  $R^2 = 0.952$ ;  $p = 0.024$

## Operācijas norise un tehniskais iznākums

**Embolizācijas operāciju ilgumu sadalījums** ir parādīts Tabulā Nr. 49 un atspoguļots Attēlā Nr.48 (gan SAH-pozitīviem, gan SAH-negatīviem pacientiem)

**Tabula Nr.49.** Statistikas dati par embolizācijas operācijas garumu

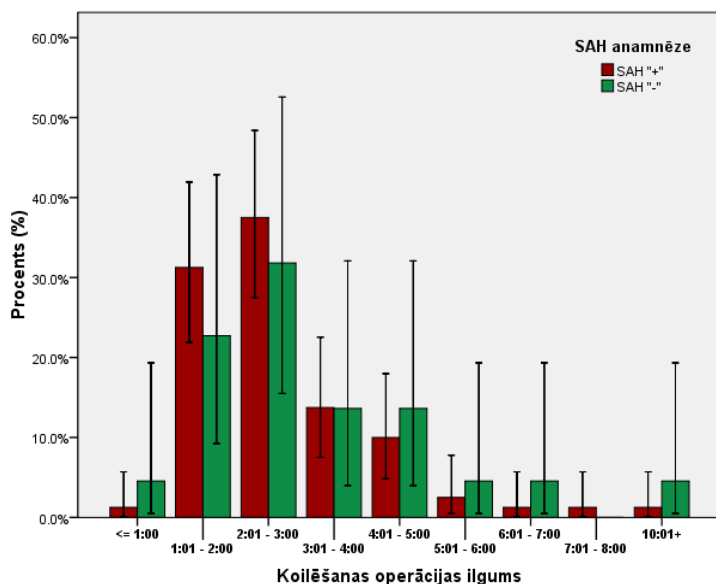
	Vidēji	Mīn.	Max.	Std. novirze
<b>Embolizācijas operāciju ilgums</b>	02:59	00:55	10:15	01:37



**Attēls Nr.48.** Embolizācijas operācijas ilguma sadalījums gan SAH-pozitīviem, gan SAH-negatīviem pacientiem.

Neatkarīgu izlašu vidējo atšķirību salīdzinājums ar t-testu izlasēm ar nehomogēnām dispersijām (Līvena dispersiju homogenitātes  $p = 0.07$ ) parādīja, ka starp SAH-pozitīvu un SAH-negatīvu pacientu operāciju garumiem nav būtiskās atšķirības ( $p = 0.34$ )



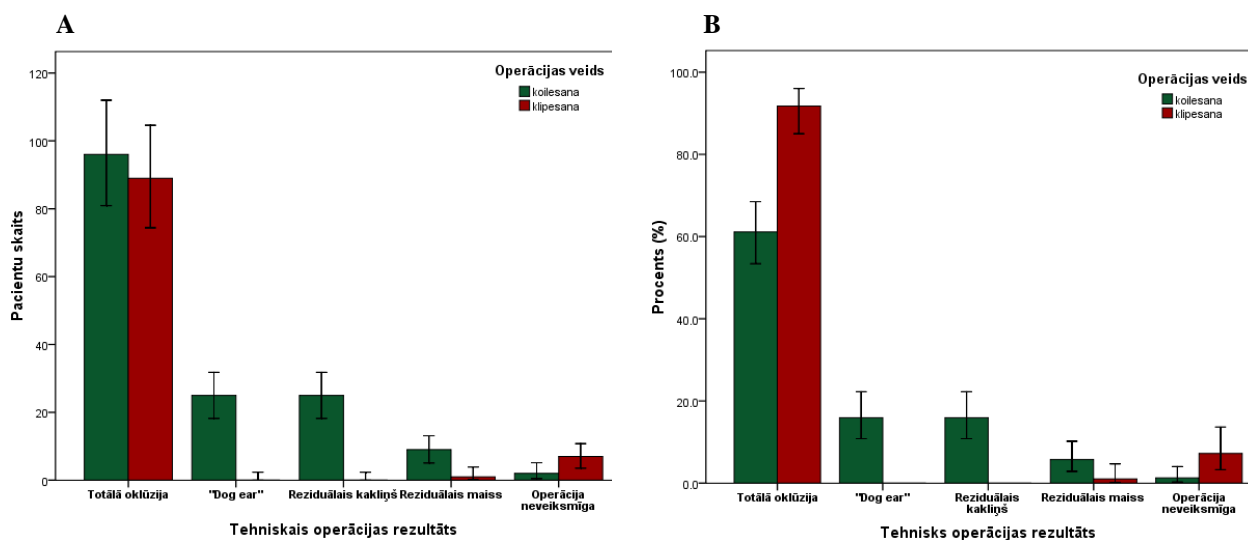


**Attēls Nr.49.** SAH-pozitīvu un SAH-negatīvu pacientu embolizācijas garuma salīdzinājums atsevišķos laika intervālos (SAH-pozitīvie un SAH-negatīvie pacienti tiek pieņemti par 100%)

Lai precizētu embolizācijas operācijas garuma struktūru, pacientiem ar un bez SAH anamnēzē tiek veikta papildus analīze (skat Grafiks Nr.49). Plašu dispersiju dēļ nevienā no laika intervāliem būtiskā diference starp SAH-pozitīvu un SAH-negatīvu pacientu operāciju garumiem netika atrasta. Tātad statistiski būtiska atšķirība embolizācijas garumā SAH-pozitīviem un SAH-negatīviem pacientiem nav konstatēta.

**Dati par implantētu embolizācijas spirāļu skaitu un garumu.** Laika periodā no 2003. līdz 2007. gadam tika embolizētas 211 intrakraniālas aneirismas katrā no kurām vidēji tika implantēti 84.937 cm embolizācijas spirāļu (min: 2 cm / max: 302 cm). Summārais implantētu embolizācijas spirāļu garums šai laika periodā sastādīja 179 m 21 cm.

Operācijas tehniskais rezultāts embolizācijas un klipēšanas grupās ir parādīts Attēlā Nr.50.



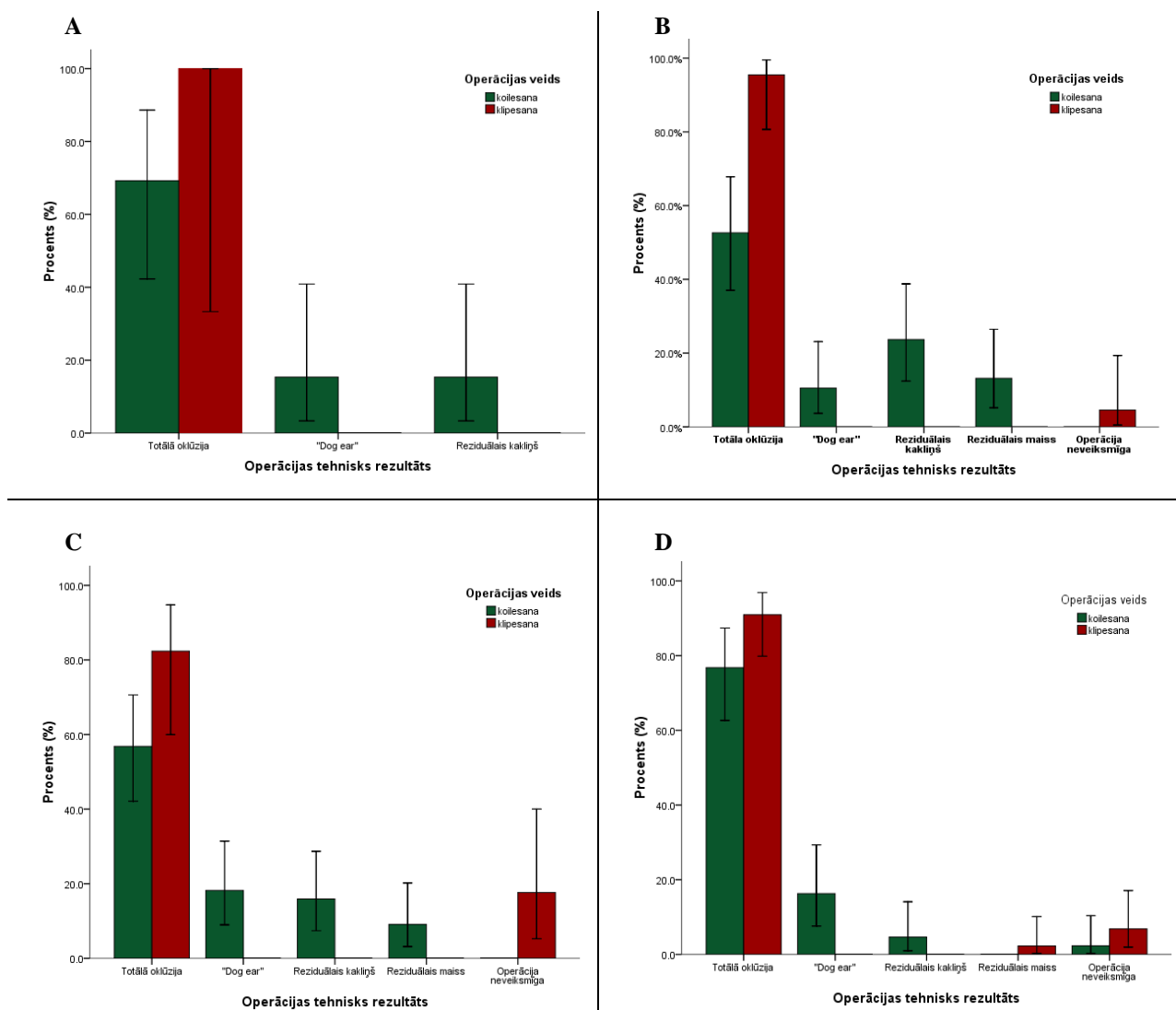
Attēls Nr.50. Tehniskais operācijas rezultāts absolūtos skaitļos (A) un relatīvajā skalā (B)

Neiroķirurģijas grupā relatīvais totālās oklūzijas pārsvars ir ticami lielāks, nekā embolizācijas grupā ( $p < 0.0001$ ). Tomēr, ņemot vērā klipēšanas specifiku un pēcoperācijas angiogrāfijas kontroles trūkumu, maisa subtotālās oklūzijas biežums nav izvērtēts korekti un varētu būt lielāks.

Neveiksmīgās operācijas klipēšanas grupā ir sastopamas biežāk, nekā embolizācijas grupā, taču šī diference nesasniedz statistiski nozīmīgu līmeni ( $p > 0.05$ )

**Tehniskais rezultāts atkarībā no anatomiskās lokalizācijas.** Gan embolizācijas, gan klipēšanas operācijas tehniskais rezultāts ir ļoti labs. Kopumā neveiksmīgu operāciju procents P. Stradiņu slimnīcā atrodas 3.5% līmenī. Sadalot operācijas tehniskus rezultātus pa atsevišķām anatomiskām lokalizācijām un operācijas veidiem, pacientu skaits katrā no subgroupām bieži vien nav pietiekošs, lai sasniegtu statistiskas references jaudu.

Atsevišķu intrakraniālu aneirismu lokalizāciju operācijas tehnisku rezultātu salīdzinājums embolizācijas un klipēšanas grupās ir atspoguļots Attēlā Nr.51.



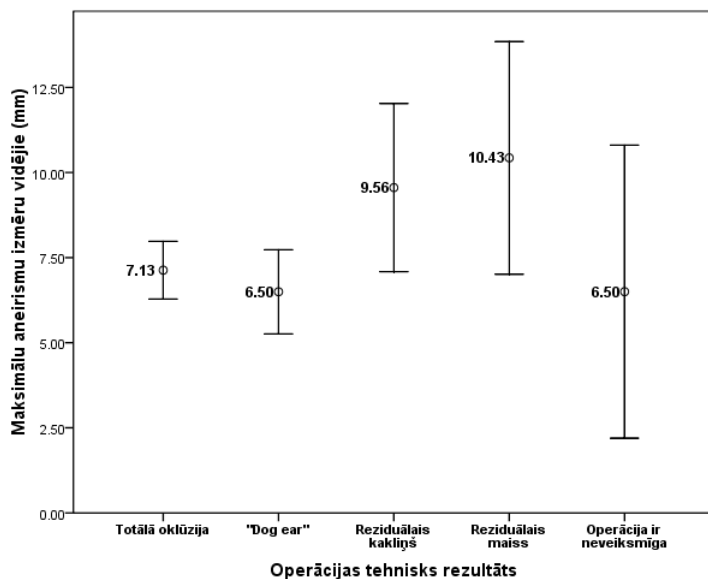
**Attēls Nr.51.** Operācijas tehniskais rezultāts embolizācijas un klīpēšanas grupās **A** - ACI sifona un bifurkācijas intrakraniālām aneirismām; **B** - ACM M1 segmenta un M1 bifurkācijas intrakraniālām aneirismām; **C** - PComA intrakraniālām aneirismām un **D** - ACA A1 segmenta un AComA intrakraniālām aneirismām (tiek pieņemts, ka atsevišķā operācijas veida pacientu izlase ar dotās lokalizācijas intrakraniālu aneirismu sastāda 100%)

ACM M1 segmenta un M1 bifurkācijas intrakraniālu aneirismu klīpēšanai ir ticami augstāks maisa totālās oklūzijas procents ( $p < 0.001$ ) un relatīvi liels subtotālās embolizācijas procents, ko var izskaidrot ar sarežģītām intrakraniālas aneirismas maisa attiecībām ar M2 zariem.

Atsevišķās lokalizācijas (ACM M1 un M1 bifurkācijas intrakraniālas aneirismas, PComA intrakraniālas aneirismas) neveiksmīgās operācijas procents klīpēšanas grupā dominē. Tomēr korektā statistiskā analīze te nav iespējama, jo dotajā izlasē embolizācijas grupā attiecīgajās

lokālizācijas pilnīgi iztrūkst operācijas bez embolizācijas spirāļu implantācijas intrakraniālas aneirismas maisā.

**Operācijas tehniskā rezultāta atkarība no intrakraniālas aneirismas maksimālā izmēra** gan embolizācijas, gan klipēšanas grupās ir atspoguļota Attēlā Nr.52.



**Attēls Nr.52.** Intrakraniālu aneirismu vidējais izmērs pie dažādiem embolizācijas tehniskiem iznākumiem.

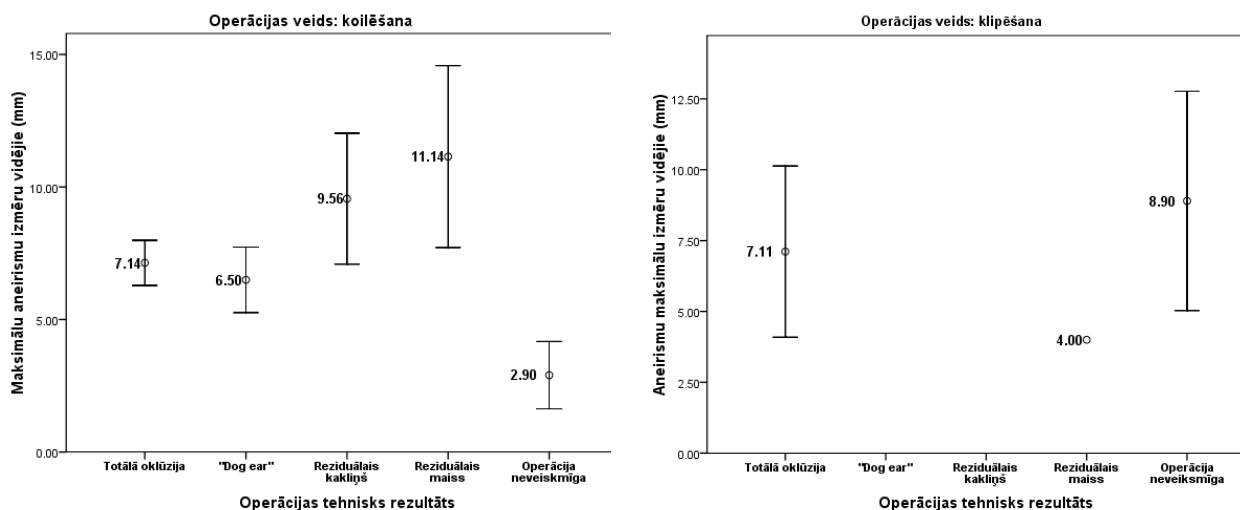
Lai pārbaudītu, intrakraniālu aneirismu izmēru atšķirību būtiskumu pie dažādiem embolizācijas tehniskiem rezultātiem, veic ANOVA analīzi, kuras rezultāti ir parādīti Tabulā Nr.50.

**Tabula Nr.50.** ANOVA operācijas tehniskā rezultāta atkarībai no maksimāliem intrakraniālu aneirismu izmēriem

		Vidējā starpība		p-vērtība.	95% Konfidences intervāls	
		(mm)	Std. kļūda		Apakšējā robeža	Augšējā robeža
<b>Totālā oklūzija</b>	"dog ear"	.63548	.98704	.521	-1.3142	2.5852
	reziiduālais kakliņš	-2.42521	1.00417	<b>.017</b>	-4.4087	-.4417
	reziiduālais maiss	-3.29869	1.43947	<b>.023</b>	-6.1421	-.4553
	operācija neveiksmīga	.63131	1.98848	.751	-3.2965	4.5591
<b>"Dog ear"</b>	reziiduālais kakliņš	-3.06069	1.26586	<b>.017</b>	-5.5611	-.5602
	reziiduālais maiss	-3.93417	1.63283	<b>.017</b>	-7.1595	-.7089
	operācija neveiksmīga	-.00417	2.13263	.998	-4.2167	4.2084
<b>Reziiduālais kakliņš</b>	reziiduālais maiss	-.87348	1.64324	.596	-4.1193	2.3724
	operācija neveiksmīga	3.05652	2.14061	.155	-1.1718	7.2848
<b>Reziiduālais maiss</b>	operācija neveiksmīga	3.93000	2.37612	.100	-.7635	8.6235

Iegūtie rezultāti ir grūti interpretējami: pieaugot intrakraniālas aneirismas izmēriem, „totālās oklūzijas” un „dog ear” grupās, salīdzinot ar „reziduāla kakliņa” un „reziduālā maisa” grupām ir vērojams statistiski ticams ( $p < 0.05$ ) operācijas tehniskā rezultāta pasliktinājums. Tomēr „neveiksmīgu operāciju” grupas intrakraniālu aneirismu izmēri būtiski neatšķīrās no „totālās oklūzijas” un „dog ear” grupām.

Veic līdzīgu analīzi, sadalot izlasi uz embolizācijas un klipēšanas grupām (skat Attēlu Nr.53.)



**Attēls Nr.53.** Intrakraniālu aneirismu vidējais izmērs pie dažādiem embolizācijas tehniskiem iznākumiem embolizācijas un klipēšanas grupās

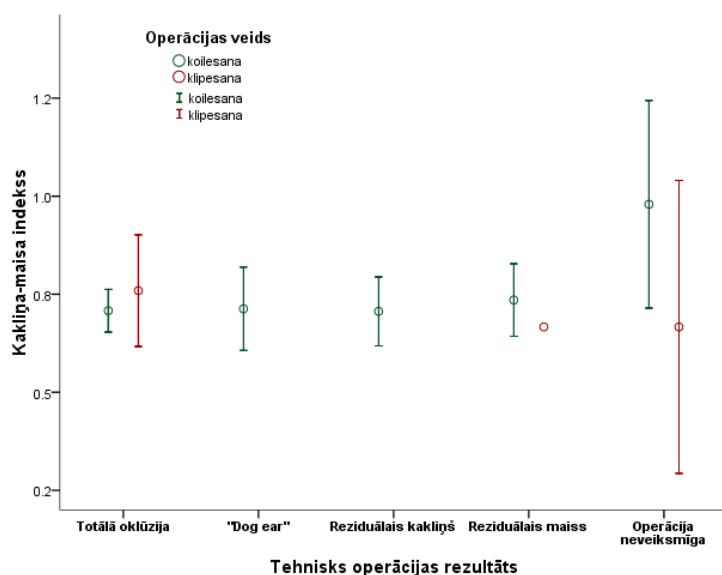
Būtiskās korelācijas starp intrakraniālu aneirismu izmēriem un operācijas tehnisku rezultātu klipēšanas grupā nav atrastas ( $p = 0.74$ ). Savukārt embolizācijas grupā vēro likumsakarības (skat. Tabulu Nr.51.), ko atklāj ar ANOVA izlasēm ar nehomogēnām dispersijām (Līvena dispersiju homogenitātes testa  $p = 0.001$ ):

**Tabula Nr.51.** ANOVA embolizācijas tehniskā rezultāta atkarībai no maksimāliem intrakraniālu aneirismu izmēriem

		Vidējā starpība			95% Konfidences intervāls	
		(mm)	Std. kļūda	p-vērtība.	Apakšējā robeža	Augšējā robeža
<b>Totālā oklūzija</b>	„dog ear”	.63953	.73476	.993	-1.5144	2.7935
	reziduālais kakliņš	-2.42116	1.26571	.495	-6.2671	1.4248
	reziduālais maiss	-4.00908	1.54850	.250	-9.6333	1.6151
	operācija neveiksmīga	4.23537*	.43912	<b>.000</b>	2.9675	5.5033
<b>„Dog ear”</b>	reziduālais kakliņš	-3.06069	1.33276	.249	-7.0625	.9411
	reziduālais maiss	-4.64861	1.60377	.139	-10.2739	.9767
	operācija neveiksmīga	3.59583*	.60584	<b>.000</b>	1.7283	5.4634
<b>Reziduālais kakliņš</b>	reziduālais maiss	-1.58792	1.90637	.995	-7.6294	4.4536
	operācija neveiksmīga	6.65652*	1.19549	<b>.000</b>	2.9449	10.3681
<b>Reziduālais maiss</b>	operācija neveiksmīga	8.24444*	1.49165	<b>.005</b>	2.5690	13.9199

Embolizācijas grupā, pasliktinoties operācijas tehniskajam iznākamam (izņemot „neveiksmīgās operācijas” subgrupu), secīgi pieaug izlases dispersija ar tieksmi uz intrakraniālas aneirismas izmēru palielināšanos, kas nesasniedz statistisku būtiskuma līmeni  $p = 0.05$ . Savukārt „neveiksmīgās operācijas” subgrupas dispersija ir vismazākā un intrakraniālas aneirismas izmēri ticami mazāki, nekā pārējās grupās ( $p = 0.005 - <0.0001$ ). Tātad, mazā izmēra intrakraniālām aneirismām ( $2.9 \text{ mm} \pm 0.1 \text{ mm}$ ) ir ticami lielāks neveiksmīgās embolizācijas risks, nekā lielāka izmēra intrakraniālām aneirismām.

**Operācijas tehniskā iznākuma atkarība no intrakraniālas aneirismas kakliņa-maisa indeksa ir parādīta Attēlā Nr.54.**



**Attēls Nr.54.** Kakliņa-maisa indekss pie dažādiem operācijas tehniskiem rezultātiem embolizācijas un klīpēšanas grupās.

LSD modifikācijas ANOVA operācijas veidiem uz kakliņa-maisa indeksa vienlīdzību pie atšķirīgiem operācijas tehniskiem rezultātiem parādīja, ka starp embolizācijas un klīpēšanas grupām būtiskās atšķirības nav. Tomēr embolizācijas grupā novēro tendenci uz lielāku „neveiksmīgās operācijas” risku intrakraniālām aneirismām ar lielu kakliņa-maisa indeksu, kas tomēr nav sasniegusi statistiskās ticamības būtiskuma līmeni ( $p$ -vērtība, salīdzinot ar citām subgrupām svārstās robežās no 0.106 līdz 0.182)

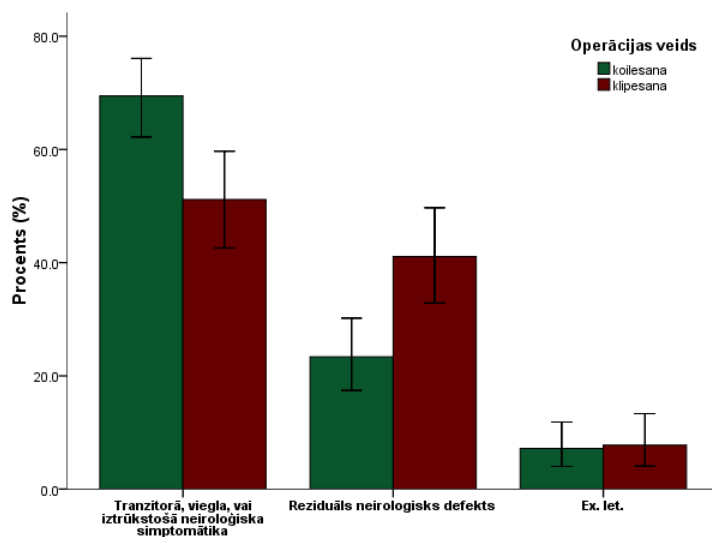
Tātad, vislielākais neveiksmīgās embolizācijas risks pastāv operējot mazas intrakraniālas aneirismas ar platu kakliņu.

## Klīniskais rezultāts pēc intrakraniālas aneirisma radikālās ārstēšanas

Radikālās intrakraniālas aneirisma ārstēšanas rezultāts embolizācijas un klipēšanas grupās ir parādīts Tabulā Nr.52. un Attēlā Nr.55.

**Tabula Nr.52.** Klīniskais rezultāts pēc embolizācijas un klipēšanas operācijām SAH-pozitīvu un SAH-negatīvu pacientu grupās

			Operācijas veids			
			embolizēšana	klipēšana	Kopā	p-vērtība
SAH "+"	Exitus letālis	skaits	12	10	22	
		% no klīniskā iznākuma	7.2%	7.8%	7.4%	0.841
	Rupjš neiroloģisks defekts	skaits	39	53	92	
		% no klīniskā iznākuma	23.4%	41.1%	31.1%	<b>0.004</b>
Tranzitorā, viegla, vai iztrūkstoša neiroloģiskā simptomātika	skaits	116	66	182		
	% no klīniskā iznākuma	69.5%	51.2%	61.5%	<b>0.029</b>	
Kopā	skaits	167	129	296		
	% no klīniskā iznākuma	100.0%	100.0%	100.0%		
SAH "-"	Tranzitorā, viegla, vai iztrūkstoša neiroloģiskā simptomātika	skaits	44	6	50	
		% no klīniskā iznākuma	100.0%	100.0%	100.0%	



**Attēls Nr.55.** Klīniskā iznākuma proporcijas SAH-pozitīviem pacientiem atkarībā no radikālās operācijas veida.

Būtiskās atšķirības nāves gadījumu proporcijā starp klipēšanas un embolizācijas grupām netika atrastas ( $p = 0.84$ ). Pacientu ar reziduālu neiroloģisku defektu klipēšanas grupā ir būtiski vairāk ( $p = 0.004$ ), bet pacientu ar vieglu neiroloģisku, vai asimptomātisku neiroloģisku gaitu ir ticami vairāk embolizācijas grupā ( $p < 0.001$ )

Visi SAH-negatīvie pacienti gan klipēšanas, gan embolizācijas grupā bija izrakstīti bez būtiskā jatrogēna neiroloģiskā defekta.

**Klīniskais rezultāts SAH-pozitīviem pacientiem pēc dažādu lokalizāciju intrakraniālu aneirismu embolizācijas un klipēšanas (skat. attiecīgi Tabulā Nr.53. un Nr.54.)**

**Tabula Nr.53** Klīniskais iznākums pēc dažādu lokalizāciju intrakraniālas aneirismas embolizācijas

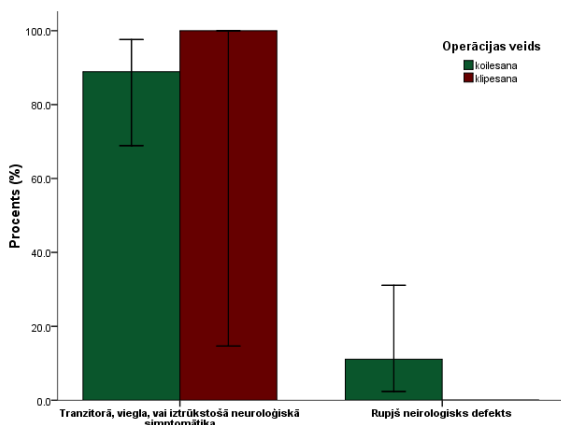
		Klīniskais iznākums			
		Ex. let.	Rupjš neiroloģisks defekts	Tranzitorā, viegla, vai iztrūkstošā neiroloģiskā simptomātika	Kopā
<b>A. basilaris stumbrs un bifurkācija</b>	Skaits	3	1	9	13
	% lokalizācijā	23.1%	7.7%	69.2%	100.0%
<b>PComA</b>	Skaits	4	5	39	48
	% lokalizācijā	8.3%	10.4%	81.2%	100.0%
<b>ACM M1 un bifurkācija</b>	Skaits	2	15	13	30
	% lokalizācijā	6.7%	50.0%	43.3%	100.0%
<b>ACA A1 un AComA</b>	Skaits	3	16	30	49
	% lokalizācijā	6.1%	32.7%	61.2%	100.0%
<b>ACI sifons un bifurkācija</b>	Skaits	0	2	16	18
	% lokalizācijā	.0%	11.1%	88.9%	100.0%
<b>Perifērās intrakraniālas aneirismas</b>	Skaits	0	0	3	3
	% lokalizācijā	.0%	.0%	100.0%	100.0%
<b>Cerebellārās intrakraniālas aneirismas</b>	Skaits	0	0	6	6
	% lokalizācijā	.0%	.0%	100.0%	100.0%

**Tabula Nr.54** Klīniskais iznākums pēc dažādu lokalizāciju intrakraniālu aneirismu klipēšanas

		Klīniskais iznākums			
		Ex. let.	Rupjš neiroloģisks defekts	Tranzitorā, viegla, vai iztrūkstošā neiroloģiskā simptomātika	Kopā
<b>Cerebellārās intrakraniālas aneirismas</b>	Skaits	1	2	3	6
	% lokalizācijā	16.7%	33.3%	50.0%	100.0%
<b>ACA A1 un AComA</b>	Skaits	5	20	31	56
	% lokalizācijā	8.9%	35.7%	55.4%	100.0%
<b>PComA</b>	Skaits	2	11	12	25
	% lokalizācijā	8.0%	44.0%	48.0%	100.0%
<b>ACM M1 un bifurkācija</b>	Skaits	2	16	15	33
	% lokalizācijā	6.1%	48.5%	45.5%	100.0%
<b>A. basilaris stumbrs un bifurkācija</b>	Skaits	0	1	0	1
	% lokalizācijā	.0%	100.0%	.0%	100.0%
<b>ACI sifons un bifurkācija</b>	Skaits	0	0	1	1
	% lokalizācijā	.0%	.0%	100.0%	100.0%
<b>Perifērās intrakraniālas aneirismas</b>	Skaits	0	3	4	7
	% lokalizācijā	.0%	42.9%	57.1%	100.0%



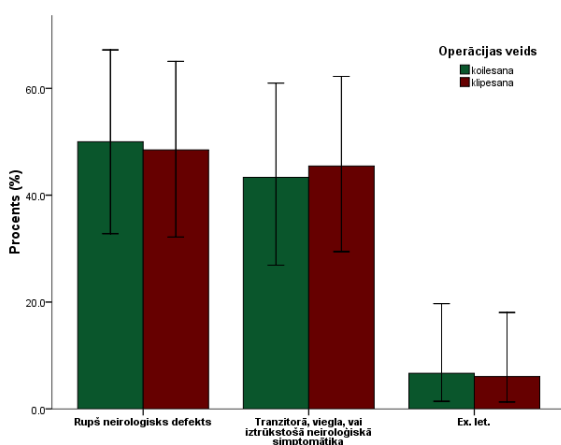
**Klīniskā rezultāta proporcijas SAH-positīviem pacientiem embolizācijas un klipēšanas grupās atsevišķajās anatomiskajās lokalizācijās ir parādīta Attēlos Nr.56.-62. ( $\chi^2$  p-testa vērtība tiek parādīta pie vismaz 5 cilvēkiem embolizācijas un klipēšanas grupās)**



		Operācijas veids		
		embolizēšana	klipšana	p-tests
Rupjš neiroloģisks defekts	Skaits	2	0	-
	% no klīniskā iznākuma	11.1%	0.0%	
Tranzitorā, viegla, vai iztrūkstošā neiroloģiskā simptomātika	Skaits	16	1	-
	% no klīniskā iznākuma	88.9%	100.0%	
Kopā	Skaits	18	1	
	% no klīniskā iznākuma	88.9%	11.1%	

**Attēls Nr.56.** ACI sifonsa un ACI bifurkācijās intrakraniālas aneirismas radikālās ārstēšanas klīniskais iznākums

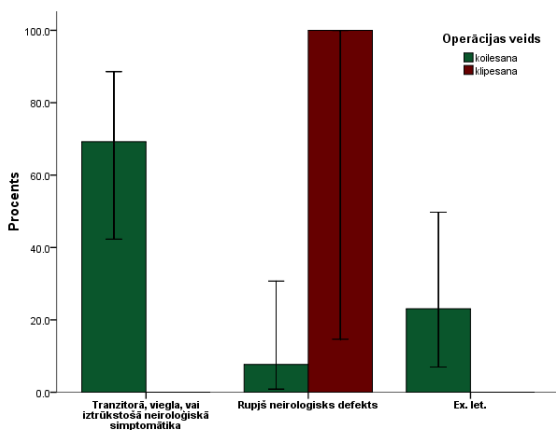
ACI sifonsa un bifurkācijās intrakraniālas aneirismas tiek pārsvarā ārstētas endovazāli, tāpēc korekts embolizācijas un klipēšanas grupu salīdzinājums dotajā brīdī nav iespējams.



		Operācijas veids		
		embolizēšana	klipšana	p-tests
Exitus letalis	Skaits	2	2	-
	% no iznākuma	6.7%	6.1%	
Rupjš neiroloģisks defekts	Skaits	15	16	0.862
	% no iznākuma	50.0%	48.5%	
Tranzitorā, viegla, vai iztrūkstošā neiroloģiskā simptomātika	Skaits	13	15	0.853
	% no iznākuma	43.3%	45.5%	
Kopā	Skaits	30	33	
	% no klīniskā iznākuma	45.5%	54.5%	

**Attēls Nr.57.** ACM M1 segmenta un M1 bifurkācijās intrakraniālas aneirismas radikālās ārstēšanas klīniskais iznākums

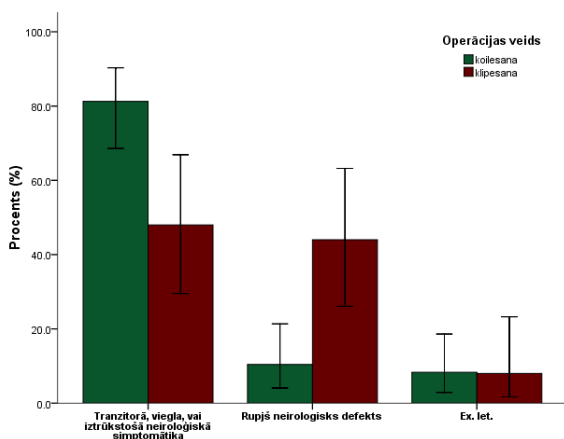
Būtiskās atšķirības klīniskajā iznākumā pēc ACM M1 segmenta un M1 bifurkācijās intrakraniālu aneirismu klipēšanas, vai embolizācijas nav atrastas.



		Operācijas veids		
		embolizēšana	klipēšana	p-tests
Exitus letalis	Skaitis	3	0	
	% no iznākuma	23.1%	0.0%	-
Rupjš neiroloģisks defekts	Skaitis	1	1	
	% no iznākuma	7.7%	100%	-
Tranzitorā, viegla, vai iztrūkstošā neiroloģiskā simptomātika	Skaitis	9	0	
	% no iznākuma	69.2%	0.0%	-

**Attēls Nr.58.** *A. basilaris* stumbra un *a. basilaris* bifurkācijās radikālās ārstēšanas klīniskais iznākums

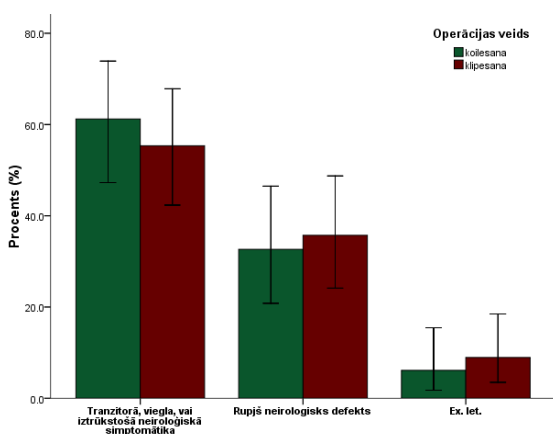
Bazilārās artērijās stumbra un bifurkācijās intrakraniālās aneirismas pārsvarā tiek ārstētas endovazāli. Laika posmā no 2003. līdz 2007. gadam bija klipēts tikai viens pacients. Tāpēc korekts embolizācijas un klipēšanas grupu salīdzinājums dotajā brīdī nav iespējams.



		Operācijas veids		
		embolizēšana	klipēšana	p-tests
Exitus letalis	Skaitis	4	2	
	% no iznākuma	8.3%	8.0%	-
Rupjš neiroloģisks defekts	Skaitis	5	11	
	% no iznākuma	10.4%	44.0%	0.002
Tranzitorā, viegla, vai iztrūkstošā neiroloģiskā simptomātika	Skaitis	39	12	
	% no iznākuma	81.2%	48.0%	0.042

**Attēls Nr.59.** PComA intrakraniālu aneirismu radikālās ārstēšanas klīniskais iznākums

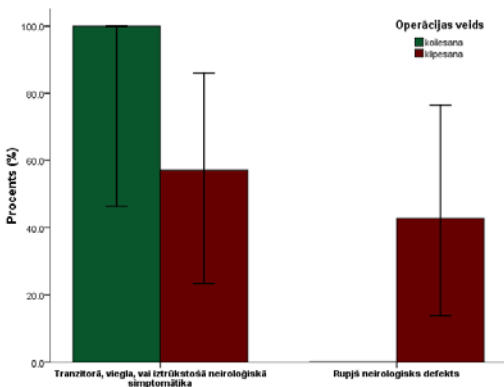
PComA pacientu skaits „*exitus letalis*” grupā nav sasniedzis <sup>2</sup> testa veikšanai nepieciešamu līmeni, tāpēc šai grupai p-testa vērtība netiek parādīta. Pārējās grupās endovazālai embolizēšanai ir ticami labāki klīniskie iznākumu rezultāti ( $p < 0.05$ ).



**Attēls Nr.60.** ACA A1 segmenta un AComA intrakraniālu aneirismu radikālās ārstēšanas klīniskais iznākums

ACA un AComA intrakraniālu aneirismu embolizācijas grupā mirušo pacientu skaits nav sasniedzis  $\chi^2$  testam nepieciešamu daudzumu.

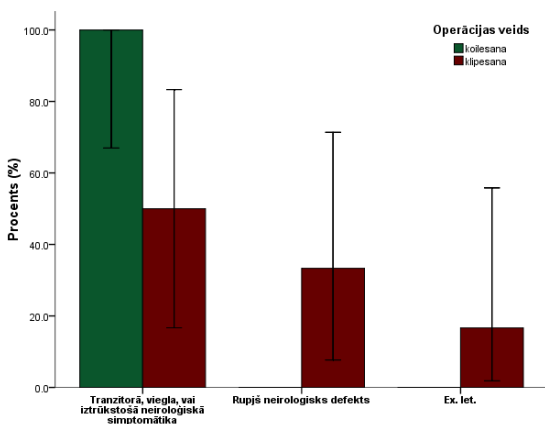
Pārējās klīnisku iznākumu grupās (skat. Grafiku Nr.61. un Nr.62) būtiskās atšķirības starp klipēšanu un embolizēšanu nav atrastas ( $p > 0.05$ )



**Attēls Nr.61.** Perifēru intrakraniālu aneirismu radikālās ārstēšanas klīniskais iznākums

		Operācijas veids		
		embolizēšana	klipēšana	p-tests
Exitus letalis	Skaitis	3	5	
	% no iznākuma	6.1%	8.9%	-
Rupjā neiroloģisks defekts	Skaitis	16	20	
	% no iznākuma	32.7%	35.7%	0.746
Tranzitorā, viegla, vai iztrūkstošā neiroloģiskā simptomātika	Skaitis	30	31	
	% no iznākuma	61.2%	55.4%	0.710

		Operācijas veids		
		embolizēšana	klipēšana	p-tests
Rupjā neiroloģisks defekts	Skaitis	0	3	
	% no iznākuma	0.0%	42.9%	-
Tranzitorā, viegla, vai iztrūkstošā neiroloģiskā simptomātika	Skaitis	3	4	
	% no iznākuma	100.0%	57.1%	-
Kopā	Skaitis	3	7	



		Operācijas veids		
		embolizēšana	klipēšana	p-tests
Exitus letalis	Skaitis	0	1	
	% no iznākuma	0.0%	16.7%	-
Rupjš neiroloģisks defekts	Skaitis	0	2	
	% no iznākuma	0.0%	33.3%	-
Tranzitorā, viegla, vai iztrūkstoša neiroloģiskā simptomātika	Skaitis	6	3	
	% no iznākuma	100.0%	50.0%	-

### Attēls Nr.62. Cerebellāru intrakraniālu aneirismu radikālās ārstēšanas klīniskais iznākums

Pacientu skaits ar radikāli izoperētām smadzenīšu intrakraniālām aneirismām un smadzeņu artēriju perifēro segmentu intrakraniālām aneirismām nav sasniedzis  $\chi^2$  testam nepieciešamu daudzumu, tāpēc jebkādi secinājumi attiecībā par klīnisku iznākumu šajās grupās nav korekti.

### Intrakraniālas aneirismas embolizācijas kontroles rezultāti ir parādīti Tabulā Nr.55.

**Tabula Nr.55.** Laika intervāli mēnešos starp pirmo operāciju un kontroles angiogrāfijām

	N	Vidēji	Min.	Max.	Std. Novirze
1. kontrole	39	8.33	0	38	8.157
2. kontrole	8	21.75	11	40	9.852
3. kontrole	3	26.67	17	33	8.505

Vismaz viena embolizētās intrakraniālas aneirismas kontrole laika posmā no 2003. līdz 2007. gadam tika veikta 24% no visiem primāri embolizētiem pacientiem. 7 pacientiem pirmās kontroles rezultātā (18%) tika konstatēta intrakraniālas aneirismas izmēru palielināšanās, vai embolizācijas spirāļu kompaktizācija ar intrakraniālas aneirismas maisa revaskularizāciju. Retrospektīvi analizējot revaskularizētās intrakraniālas aneirismas pacientu primārās embolizācijas tehniskus rezultātus, atrod, ka totālā oklūzija netika panākta nevienā no šiem gadījumiem.

## Diskusija

### Intrakraniālas aneirismas pacientu dinamika

Statistiskie dati par 2003.-2007. gadu liecina par ticamu intrakraniālu intrakraniālu aneirismu pacientu skaita pieaugumu (skat. Attēlu Nr.1.). Tas ir skaidrojams gan ar jaunu radioloģiskās diagnostikas metožu plašu ieviešanu un pieejamību klīniskajā praksē, kas nosaka arvien biežāku asimptomātisku nerupturētu intrakraniālu aneirismu atklāšanu (skat. Tabulu Nr.10.), gan arī ar ārstu kompetences pieaugumu SAH simptomu atpazīšanā un adekvātā rīcībā pēc SAH diagnozes.

Izmantojot Latvijas Centrālās statistiskās pārvaldes datus (Iedzīvotāji un sociālie procesi) par Latvijas iedzīvotāju skaitu uz 2007. gada 1. janvāri un aptuvenu intrakraniālu aneirismu prevalenci Eiropā, kas nav mazāka par 2% (Rinkel et al., 1998; Ujiie et al., 1993; Ingall et al., 2000) var secināt, ka Latvijā intrakraniālu aneirismu populācija sastāda ~45.500 cilvēkus. Ja pieņemtu, ka 10 gadu kumulatīvais ruptūras risks atrodas ~10% līmenī (Juvela et al., 2001; Juvela et al., 2000), iznāk, ka ik gadu Latvijā vajadzētu būt ~500 cilvēki ar intrakraniālu aneirismu SAH. Ja pieņemtu, ka ~ 40% cilvēkiem nāve iestājas vēl pirms nokļūšanas medicīnas iestādē, stacionētu intrakraniālas aneirismas SAH pacientu skaitam gadā vajadzētu būt ~300. Latvijā šobrīd radikālu intrakraniālu aneirismu ārstēšanu bez P. Stradiņa slimnīcas veic arī slimnicā „Gaiļezers” un ikgadējā intrakraniālas aneirismas SAH pacientu plūsma pagaidām nepārsniedz 150 cilvēkus, jādodomā, ka ~50% no visiem SAH pacientiem paliek vai nu nediagnosticēti, vai nu netiek virzīti radikālai ārstēšanai. Šī situācija ir jāizmaina, jo savlaicīga rupturētās intrakraniālas aneirismas radikālā ārstēšana būtiski mazina reruptūras un sekojošas invaliditātes risku.

Ņemot vērā arvien lielāku datortomogrāfijas un magnētiskās rezonanses pieejamību, arī turpmā ir prognozējams rupturētu un īpaši asimptomātisku nerupturētu diagnosticētu intrakraniālu aneirismu skaita pieaugums.

### **Intrakraniālas aneirismas pacientu sadalījums starp neiroķirurģijas un radioloģijas nodaļu**

P. Stradiņu slimnīcā ir vērojama absolūtā un relatīvā neiroķirurģiski klipēto pacientu skaita samazināšanās un endovaskulārās embolizācijas pacientu skaita pieaugums (skat. Tabulu Nr.8.), kas galvenokārt ir saistīts ar labu invazīvo radiologu un neiroķirurģu sadarbību un pamatojas uz vispārīgiem ISAT pētījuma rezultātiem. Tomēr, šobrīd jautājums par radikālās operācijas tipu lielā mērā ir atkarīgs no ārstu personīgās pieredzes un pārliecības, ko vajadzētu aizvietot ar zinātniski pamatotu algoritmu.

Intrakraniālu aneirismu klipēšana ir viena no sarežģītākajām operācijām neiroķirurģa praksē, tāpēc pastāv pamatots viedoklis, ka intrakraniālas aneirismas pacientu sadale starp neiroķirurģijas un invazīvās radioloģijas nodaļām būtiski ietekmē neiroķirurģu praksi, mazinot klipācijas operāciju skaitu un attiecīgi, pasliktinot operācijas tehniskus rezultātus un klīnisku iznākumu, kā arī ievērojami pasliktinot rezidentu apmācības iespējas šai jomā (Vindlacheruvu et al., 2003). Tomēr ir skaidrs, ka daļa no intrakraniālām aneirismām anatomisku īpatnību dēļ nav koilējama, tātad, neskatoties uz tehnoloģiju uzlabošanos, neiroķirurģiska klipēšana saglabājas kā aktuāla alternatīva. Problēmas risinājums meklējams neiroķirurģu subspecializācijā, iespējams jau rezidentūras laikā (Vindlacheruvu et al., 2003; Choudhari et al, 2007)].

**Embolizēto un klipēto pacientu grupu epidemioloģiskie un preoperatīvie klīniskie rezultāti.**

P. Stradiņa slimnīcā aplūkotajā laika periodā intrakraniālas aneirismas pacientu dzimuma (skat. Tabulu Nr.11.) un vecuma (skat. Tabulu Nr.21.) proporcijas labi korelē ar literatūrā pieejamiem datiem (Ayala et al., 2002; The ACROSS Group, 2000). Dzimuma un vecuma proporcijas embolizācijas un klipēšanas grupās būtiski atšķīrās (skat. Tabulas Nr.15. un Nr.17.): embolizācijas grupas pacientu vidējais vecums ir ticami lielāks, nekā klipēšanas grupā, ka arī relatīvi jaunākiem vīriešiem klipēšanu veic ticami biežāk, nekā endovaskulāru embolizēšanu. Šo rezultātu iemesls īsti nav skaidrs, bet acīmredzot ir saistīts ar pašreiz eksistējošo pacientu selekciju, kas sarežģī embolizācijas un klipēšanas pacientu grupu klīniskā iznākuma salīdzinājuma rezultātu interpretāciju.

Pacientu īpatsvars ar un bez SAH anamnēzē embolizācijas un klipēšanas grupās arī būtiski atšķīrās (skat. Tabulu Nr.20.): endovaskulārās embolizācijas grupā pacientu īpatsvars ar nerupturētām aneirismām ir ticami lielāks ( $p < 0.0001$ ), nekā neiroķirurģiskās klipēšanas grupā. Tas atspoguļo Eiropā vērojamo tendenci pacientus ar nerupturētām intrakraniālām aneirismām un indikācijām radikālai ārstēšanai, par pirmās līnijas ārstēšanas metodi izvēlēties endovaskulāru embolizēšanu, jo šī metode ir mazināzīva un ir vismaz tikpat efektīva un droša, kā neiroķirurģiskā klipācija (Wiebers et al., 2003), vai, kā liecina relatīvi jaunāki pētījumi, ir arī ar labāku morbiditātes, mortalitātes un izmaksu ziņā efektīvāku rezultātu (Higashida et al., 2007; Johnston et al., 2000).

SAH-pozitīvu pacientu preklīniskā stāvokļa izvērtēšana ar GCS skalu, WFNS skalu un Hanta-Hesa skalu norāda uz to, ka empīriskās indikācijas endovaskulārai embolizēšanai P.Stradiņa slimnīcā ir attiecināmi uz pacientiem ar plašāku neiroloģiskā stāvokļa spektru, nekā neiroķirurģijas grupā, galvenokārt uz smagu (GCS 3-6 balles; Hanta-Hesa 5 balles) pacientu rēķina. Savukārt pacienti vidēji smagā stāvoklī (GCS 13-14 balles; Hanta-Hesa 3 balles) ticami

biežāk tiek ārstēti ar neiroķirurģisku klipāciju (skat. Tabulas Nr.45. un Nr.46.). Tas padara pēcoperācijas klīnisku iznākumu tiešo salīdzināšanu starp šīm grupām par nekorektu. Tomēr jāatzīmē ka līdzīgi trūkumi ir arī plašākiem pētījumiem par intrakraniālu aneirismu ārstēšanas iznākumiem.

### **Intrakraniālu aneirismu dabīgā vēsture un ārstēšanas tehnisks iznākums**

Izoperētu intrakraniālu aneirismu anatomiskās lokalizācijas spektrs rupturētām un nerupturētām intrakraniālām aneirismām būtiski atšķirās. Statistiski ticama atšķirība tika konstatēta starp ACI sifona intrakraniālām aneirismām (ticami biežāk operē nerupturētas  $p = 0.004$ ) un AComA / PComA intrakraniālām aneirismām (ticami biežāk operē rupturētas intrakraniālas aneirismas  $p < 0.0001$ ). Tas netiešā veidā liecina par dažādās lokalizācijas intrakraniālu aneirismu atšķirīgu dabīgu vēsturi. Ja salīdzina šo pašu lokalizāciju rupturētu intrakraniālu aneirismu izmērus, konstatē, ka tieši AComA rupturē pie vismazākiem izmēriem (5.8 mm (5.0-6.5)), bet ACI sifona intrakraniālas aneirismas – pie vislielākiem (9.0 mm (2.9-15.2)). Šis novērojums ļauj secināt, ka dažādas lokalizācijas intrakraniālas aneirismas augšanas potenciāls, pirms notiek ruptūra, būtiski atšķirās (skat. Grafīku Nr.34.). Visaugstākais augšanas potenciāls ir ACI sifona un ACI bifurkācijās intrakraniālām aneirismām, bet vismazākais – smadzenīšu artēriju, perifēru smadzeņu artēriju un ACA A1 / AComA intrakraniālām aneirismām. Šī atradne nav unikāla un ir plaši aprakstīta literatūrā (Forget et al., 2001; Ohashi et al., 2004; Kupersmith et al., 1992; Berenstein et al., 1999). ACI sifona un ACA baseina intrakraniālas aneirismas ir marginālas savā augšanas potenciālā. Citu izplatītu lokalizāciju intrakraniālas aneirismas (pirmām kārtām PComA un ACM bifurkācijās) ir ar vidējo augšanas potenciālu. Bazilārās artērijas bifurkācijās intrakraniālas aneirismas pēc mūsu datiem plīst,



sasniedzot vidēji 7.8 mm garumu (4.9 – 9.6 mm), kas neļauj iekļaut tās augstā riska grupā, taču ISUIA pētījuma slēdzieni (Wiebers, 1998) un relatīvi slikta prognoze pie mugurējās cirkulācijas intrakraniālu aneirismu ruptūras (Pandey et al., 2007; Al-Shahi et al., 2006) neļauj uzskatīt nerupturētās bazilārās artērijas intrakraniālas aneirismas par „relatīvi drošām”.

Intrakraniālu aneirismu lineāru izmēru attiecībām pēc mūsu pieredzes nav izšķirošas lomas. Tā kakliņa-velves indeksa prognostiskā vērtība attiecībā uz intrakraniālas aneirismas ruptūru, netika pierādīta (skat. Tabulu Nr.44.). Šo atradni grūti izskaidrot, jo indeksa prognostiskā vērtība bija vairakkārt apliecināta (Ujiie et al., 2001; Hoh et al., 2007; Nader-Sepahi et al., 2004). Tāpēc, neskatoties uz mūsu pieredzi, kakliņa-velves indeksu būtu jāņem vērā, lemjot jautājumu par rupturētās aneirismas lokalizācijas pie multiplām intrakraniālām aneirisām. Arī kakliņa remodelācijas tehnikas pielietošanas biežuma korelācija ar kakliņa-maisa indeksu nerasniedza statistiski ticamu būtiskuma līmeni ( $p = 0.134$ ). Šī atradne drīzāk ir skaidrojama ar nepietiekošu pacientu skaitu, nekā ar likumsakarības iztrūkumu.

P. Stradiņa slimnīcas dati liecina par zemu neveiksmīgu intrakraniālu aneirismu ārstēšanas procentu (1.3% - embolizācijas grupā un 7.2% - klipēšanas grupā). Attiecīgi ISAT pētījuma dati liecina par ievērojami biežāku neveiksmīgu embolizāciju procentu embolizācijas grupā (6.0%) (Molyneux et al., 2002). Šī atradne ir skaidrojama ar ievērojamu progresu embolizācijas tehniskajā aprīkojumā (biplanārā angiogrāfija, remodelācijas tehnikas, jaunas paaudzes embolizācijas spirāles, mikrokatetri un vadītārstīgas), kas ir noticis kopš tika veikts ISAT pētījums. Par relatīvi neapmierinošu ir uzskatāms arī tāds embolizācijas rezultāts, kad pēc operācijas vizualizē reziduālu maisa perfūziju („sac remnant”) (Yagi et al., 2005). Šāds operācijas iznākums ir novērots 5.7% no mūsu klīnikā embolizētiem pacientiem (skat. Grafiku Nr.50.). Literatūrā šis radītājs atrodas 2.4-6% līmenī (Li et al., 2006; Gallas et al., 2005; Gallas et al., 2008), tātad, būtiski neatšķirās no mūsu rezultātiem.

### Endovaskulārās embolizācijas iznākums

Endovaskulārā nerupturētu intrakraniālu aneirismu ārstēšana P. Stradiņa slimnīcā ir ar ļoti labiem mortalitātes un morbiditātes rezultātiem: laika posmā no 2003. līdz 2007. gadam tika embolizētas 44 intrakraniālas aneirismas. Visi šie pacienti tika izrakstīti no slimnīcas ģimenes ārsta uzraudzībai bez būtiskām pēcoperācijas komplikācijām. Ziemeļamerikā morbiditāte pēc nerupturētu intrakraniālu aneirismu embolizēšanas sastāda 6.6-7.6%, bet mortalitāte – 0.9-1.7% (Higashida et al., 2007; Hoh et al., 2003).

Mortalitāte rupturētu intrakraniālu aneirismu pacientiem pēc endovaskulārās embolizācijas P. Stradiņa klīnikā šobrīd sastāda 7.2% ar ievērojami augstāku mirstību *a. basilaris* intrakraniālu aneirismu grupā (23.1%) un mirstības gadījumu pilnīgu iztrūkumu ACI sifona un ACI bifurkācijas intrakraniālu aneirismu grupā. Pēc ISAT datiem pēcoperācijas mortalitāte endovaskulārajā grupā sastādīja 7.5% (Molyneux et al., 2002). P. Stradiņa slimnīcas SAH-pozitīvu pacientu izejas klīniskais stāvoklis vidēji bija smagāks, nekā ISAT iekļautu pacientu stāvoklis (skat. Tabulu Nr.56.).

**Tabula Nr.56.** Pacientu izejas klīniskais stāvoklis pēc WFNS skalas: P. Stradiņa slimnīcas pacienti vs. ISAT iekļautie pacienti.

WFNS skala	ISAT pacienti (%)	P. Stradiņa slimnīcas pacienti (%)
1	63	47.2
2	25	31.5
3	6	
4	4	18.1
5	1	3.1

Arī mugurējās cirkulācijas intrakraniālu aneirismu procents ISAT pētījumā bija zemāks, nekā P. Stradiņa slimnīcā (2.7 % vs. 9.4%). Slikts izejas neiroloģisks stāvoklis un mugurējās cirkulācijas intrakraniālas aneirismas – abi ir saistīti ar augstāku pēcoperācijas komplikāciju risku

un mortalitāti. Tas ļauj secināt, ka P. Stradiņa slimnīcas pacientiem pēcooperācijas mortalitāte ir līdzīga, vai zemāka, nekā ISAT pētījumā.

Rupjš neiroloģisks deficīts (3-6 balles pēc modificētās Rankina skalas) ir attīstījies 23.4% pacientiem kuriem veikta endovaskulāra aneirismas embolizācija, kas ārstējās P. Stradiņu slimnīcā. ISAT pētījumā ir referēts, ka pēc endovaskulārās ārstēšanas līdzīgā stāvoklī tika izrakstīti 25.4% pacienti. Ņemot vērā relatīvi nelabvēlīgu sākuma stāvokļa un intrakraniālas aneirismas lokalizācijas proporciju P. Stadiņa slimnīcas pacientiem, var izsecināt, ka arī morbiditāte mūsu pacientiem nav augstāka par referēto ISAT pētījumā.

Visas vadlīnijas un rekomendācijas attiecībā uz rupturētu intrakraniālu aneirismu ārstēšanu pamatojas uz ISAT pētījuma rezultātiem. Arī dotā darba secinājumi un rezultāti lielā mērā balstās uz eksperimentālās embolizācijas pacientu grupas ārstēšanas rezultātu salīdzinājumu ar ISAT datiem, tāpēc īpaši svarīga ir ISAT pētījuma pragmatiska izvērtēšana.

Viskritiskākā attieksme pret ISAT rezultātiem ir Amerikas Neuroķirurģu asociācijai (AANS). Tā joprojām nav noformulējusi oficiālu pozīciju attiecībā pret endovaskulārās ārstēšanas metodes izmantošanu intrakraniālu aneirismu ārstēšanai. Tomēr AANS oficiāli bija komentējusi ISAT rezultātus, uzsverot, ka ISAT pētījuma agrīno rezultātu ekstrapolācija uz visiem (rupturēto un nerupturēto) intrakraniālas aneirismas pacientiem būtu nepareiza (AANS, 2002). ISAT iekļautu intrakraniālu aneirismu anatomiskā lokalizācija bija sekojoša: AComA – 973 intrakraniālas aneirismas (45.4%), PComA – 536 intrakraniālas aneirismas (25.0%), ACM M1 bifurkācija – 257 intrakraniālas aneirismas (12.0%). Pārējās priekšējās cirkulācijas intrakraniālas aneirismas kopskaitā bija tikai 319 (14.9%). Savukārt mugurējās cirkulācijas intrakraniālas aneirismas bija tikai 58 (2.7%). Ir skaidrs, ka attiecībā uz mugurējās cirkulācijas intrakraniālu aneirismu ārstēšanu ISAT dati nav pietiekoši reprezentatīvi, taču tam nav lielas nozīmes, jo šīs lokalizācijas intrakraniālu aneirismu embolizācijas metodikas pārākumu pierādīja

iepriekšējie pētījumi, kas ir akceptēti arī neiroķirurģu vidē (Lozier et al., 2002; Eskridge et al., 1998; Lusseveld et al., 2002). Netīši par to liecina arī ISAT randomizācijas rezultāti – lielākā daļa no rupturētām mugurējās cirkulācijas intrakraniālām aneirismām netika iekļauti pētījumā, jo tās primāri ārstēja ar endovaskulāru embolizēšanu (Molyneux et al., 2002). Līdzīgi, arī P. Stradiņu slimnīcā, kopš tika ieviesta endovaskulāra embolizēšana, praktiski visi pacienti ar rupturētām *a. basilaris* intrakraniālām aneirismām tiek atlasīti endovaskulārai ārstēšanai.

ACM M1 bifurkācijas intrakraniālu aneirismu ārstēšana nav pietiekoši labi atspoguļota ISAT, jo tika randomizētas tikai 259 intrakraniālas aneirismas. Faktiski šīs lokalizācijas intrakraniālas aneirismas bieži vien ļoti grūti pilnībā nokoilēt, jo tās bieži vien ir ar plašu kakliņu un intīmu kontaktu ar distāliem ACM zariem. Cenšoties panākt totālu oklūziju, pieaug M2 trombozes risks, kas ir saistīts ar mortalitāti līdz 50% (Sellar, 2005).

### **Eksistējošie intrakraniālu aneirismu ārstēšanas vadlīnijas un rekomendācijas**

Dotajā brīdī pieņemums, ka endovaskulārā embolizācijas spirāļu gan nerupturētu (NICE, Coil embolisation of unruptured intracranial aneurysms, 2005), gan rupturētu (CIGNA, 2008) intrakraniālu aneirismu ārstēšanā ir tikpat efektīva un droša, ka neiroķirurģiskā klipēšana var tikt uzskatīts par zinātniski pamatotu.

Zemāk ir minētas relatīvi jaunu (pēc 2000. gada izdotu) vadlīniju un rekomendāciju secinājumu mezglpunkti, kas joprojām ir akceptējami:

#### **Nerupturētās intrakraniālas aneirismas: kontraindikācijas ārstēšanai.**

- Mazu (<10 mm) asimptomātisku ACI intrakavernozu intrakraniālu aneirismu operatīvā ārstēšana veciem cilvēkiem lielākoties nav indicēta (Bederson et al., 2001). Šīs

apgalvojums balstās uz ISUIA (Wiebers, 1998) pētījuma atradni, kas apliecina, ka šādu intrakraniālu aneirismu ikgadējais ruptūras risks ir  $< 0.05\%$ .

- Gandrīz jebkuras lokalizācijas asimptomātiskās nerupturētas intrakraniālas aneirismas  $< 5$  mm diametrā ir jāārstē konservatīvi (Komotar et al., 2008). Šāda rekomendācija ir sastopama 2008. gadā publicētajā neiroķirurģu vadlīnijās. Tomēr to ir jāuztver kritiski, jo kā liecina novērojumi AComA intrakraniālas aneirismas mēdz plīst arī nesasniedzot 5 mm izmērus (Ohashi et al., 2004; Kupersmith et al., 1992). Ir sastopamas arī rekomendācijas operēt jebkura izmēra asimptomātiskās intrakraniālas aneirismas pacientiem  $< 45$  g. vecuma (Zuccarello, 2001).

#### **Nerupturētās intrakraniālas aneirismas: indikācijas ārstēšanai.**

- Asimptomātiskās intrakraniālas aneirismas  $> 5$  mm pacientiem jaunākiem par 60 gadiem gandrīz visos gadījumos ir jāārstē operatīvi.
- Jebkuras lokalizācijas simptomātiskās nerupturētas intrakraniālas aneirismas, ar augstāku ruptūras risku, tāpēc tām ir indicēta operatīvā ārstēšana (Bederson et al., 2001; Komotar et al., 2008; Zuccarello, 2001). Līdzīgi paaugstināts ruptūras risks ir arī gigantiskām intrakraniālām aneirismām ( $> 25$  mm), taču to ārstēšana bieži vien ir komplicēta un morbiditātes / mortalitātes risku, kas ir salīdzināms ar dabīgās vēstures risku. Šādu intrakraniālu aneirismu ārstēšana ir indicēta praktiski visiem pacientiem  $< 70$  gadiem.
- Nerupturētās, vai reziduālās intrakraniālas aneirismas pacientiem ar citas lokalizācijas intrakraniālas aneirismas ruptūru ir ar desmit reizes augstāku ruptūras risku, nekā pacienti bez SAH anamnēzes (Coil embolization for intracranial aneurysms, 2006). Tāpat paaugstinātā riska grupā ir pacienti ar SAH ģimenes anamnēzē, jaunie pacienti, pacienti ar

lobulētām intrakraniālām aneirismām, meitas intrakraniālām aneirismām, vai aktīvi augošām intrakraniālām aneirismām (Bederson et al., 2001).

- Intrakraniālas aneirismas kas ir lielākas par 10 mm diametrā neatkarīgi no lokalizācijas ir ar augstām indikācijām operatīvai ārstēšanai (Bederson et al., 2001; Zuccarello, 2001).

### **Nerupturētās intrakraniālas aneirismas: pacientu selekcija.**

- Nerupturētu intrakraniālu aneirismu endovaskulārā embolizēšana, salīdzinot ar neuroķirurģisku klipāciju, ir saistīta ar mazāku intrahospitālu mortalitāti, ātrāku izrakstīšanos un mazākiem materiāliem izdevumiem (Patterson, 2003; Coil embolization for intracranial aneurysms, 2006)
- Nerupturētās intrakraniālas aneirismas ārstēšanas iznākums pacientiem vecumā virs 64 gadiem ir ar ievērojami augstāku mortalitātes un morbiditātes risku, nekā jaunākiem pacientiem (32% vs 14.4%,  $p < 0.001$ ) (Coil embolization for intracranial aneurysms, 2006).
- Mortalitāte un morbiditāte pēc nerupturētu intrakraniālu aneirismu ārstēšanas korelē ar vecumu. Tomēr neuroķirurģiskās klipēšanas grupā šī korelācija ir izteiktāka, nekā embolizācijas grupā (Coil embolization for intracranial aneurysms, 2006). Tāpēc veciem pacientiem embolizēšana ir indicējama drīzāk, nekā klipēšana.
- Intrakraniālas aneirismas maisa oklūzijas pakāpe ar embolizācijas spirāļu embolizācijas tehniku joprojām atpaliek no neuroķirurģiskās klipēšanas (27%-79% vs. 86%-100%), tomēr, apmēram 90% no visām embolizētām intrakraniālām aneirismām sasniedz subtotālu oklūzijas pakāpi. Ir pierādīts arī tas, ka ~50% no daļēji noembolizētām intrakraniālām aneirismām vēlāk spontāni trombozējas (Coil embolization for intracranial aneurysms, 2006).

- Pacienti ar infundibulārām intrakraniālām aneirismām (kakliņa-maisa indekss  $>1$ ), un pacienti ar viegli sasniedzamās lokalizācijas intrakraniālām aneirismām ir drīzāk operējamas neiroķirurģiski. Savukārt intrakraniālas aneirismas ar identificējamu kakliņu (kakliņa-maisa indekss  $<1$ ), pacienti ar smagām blakusslīmībām, veci pacienti ( $>65$  gadi), vai pacienti ar koagulopātijām ir drīzāk ārstējami endovaskulāri (Coil embolization for intracranial aneurysms, 2006).

Visas dotajā brīdī literatūrā pieejamās vadlīnijas un rekomendācijas attiecībā uz nerupturētu intrakraniālu aneirismu ārstēšanos nav jaunākas par 2006. gadu. Taču 2007. gadā Amerikas Neiroradiologu žurnālā tika publicēts raksts (Higashida et al., 2007), kura rezultāti viennozīmīgi mainīs nākamo vadlīniju raksturu. Raksts apkopo nerupturētu intrakraniālu aneirismu ārstēšanas klīnisku iznākumu rezultātus izrakstīšanas brīdī 2535 ASV klīniku pacientiem par laika periodu starp 1998. un 2000. gadiem, kas reprezentē 58% no visas šīs valsts populācijas. Šis ir pirmais tāda mēroga nerupturēto intrakraniālu aneirismu ārstēšanas metožu tiešais salīdzinājums. Pēc tā rezultātiem gan mortalitātes / morbiditātes rādītāji, gan hospitalizācijas laiks, gan arī slimnīcas izmaksas saistībā ar endovaskulāru ārstēšanu bija ticami mazākas, nekā neiroķirurģiskās klipēšanas grupai. Neskatoties uz pētījuma retrospektīvu raksturu, tā rezultāti ir augsti ticami un ļauj apgalvot, ka endovaskulārā embolizēšana pacientiem ar nerupturētām intrakraniālām aneirismām ir uzskatāma par izvēles ārstēšanas metodi.

### **Rupturētas intrakraniālas aneirismas: pacientu selekcija.**

- Rupturētām intrakraniālām aneirismām, kas var tikt ārstētas gan ar neiroķirurģisku klipēšanu, gan ar endovaskulārū embolizēšanu, kā pirmās izvēles ārstēšanas metodei vajadzētu būt endovaskulārai embolizācijai (A pakāpes, 1+ līmeņa pētījuma slēdziens)

(van der Schaaf et al., 2005). Šīs rekomendācijas slēdziens lielākoties pamatojas uz ISAT pētījuma rezultātiem (Molyneux et al., 2002). Par cik lielākā daļa no ISAT iekļautiem pacientiem ir relatīvi labā klīniskajā stāvoklī (88% WFNS 1. un 2. pakāpe) un pārsvarā reprezentē priekšējās cirkulācijas (97.3%) intrakraniālu aneirismu ārstēšanas rezultātus, pētījuma slēdziens ir attiecināms tikai uz šo pacientu grupu (Patterson, 2003; Coil embolization for intracranial aneurysms, 2006). Tomēr, salīdzinot ISAT rezultātus ar līdzīga dizaina mazākā mēroga randomizētiem pētījumiem, atsevišķās rekomendācijās ir minēts, ka arī mugurējās cirkulācijas rupturētās intrakraniālas aneirismas, ja vien tas ir iespējams, primāri ir jāārstē endovaskulāri (RR redukcija, salīdzinot ar klipāciju 0.19-0.92) (van der Schaaf et al., 2005; NICE, Coil embolisation of ruptured intracranial aneurysms, 2005).

- Intrakraniālu aneirismu neuroķirurģiskai klipācijai ir dodama priekšroka pie intrakraniālām hematomām, kuras ir nepieciešams evakuēt (Coil embolization for intracranial aneurysms, 2006).
- Rupturētās intrakraniālas aneirismas, kas primāri nav koilējamas, ir jāārstē ar neuroķirurģisku klipāciju (Derdeyn et al., 2003)
- Pacientiem sliktā neiroloģiskajā stāvoklī, veciem pacientiem, pacientiem ar vazospazmu, vai smadzeņu tūsku priekšroka intrakraniālas aneirismas ārstēšanā ir endovaskulārai embolizēšanai (Coil embolization for intracranial aneurysms, 2006).



### **Pamatkritēriji intrakraniālu aneirismu ārstēšanas algoritma izstrādāšanai**

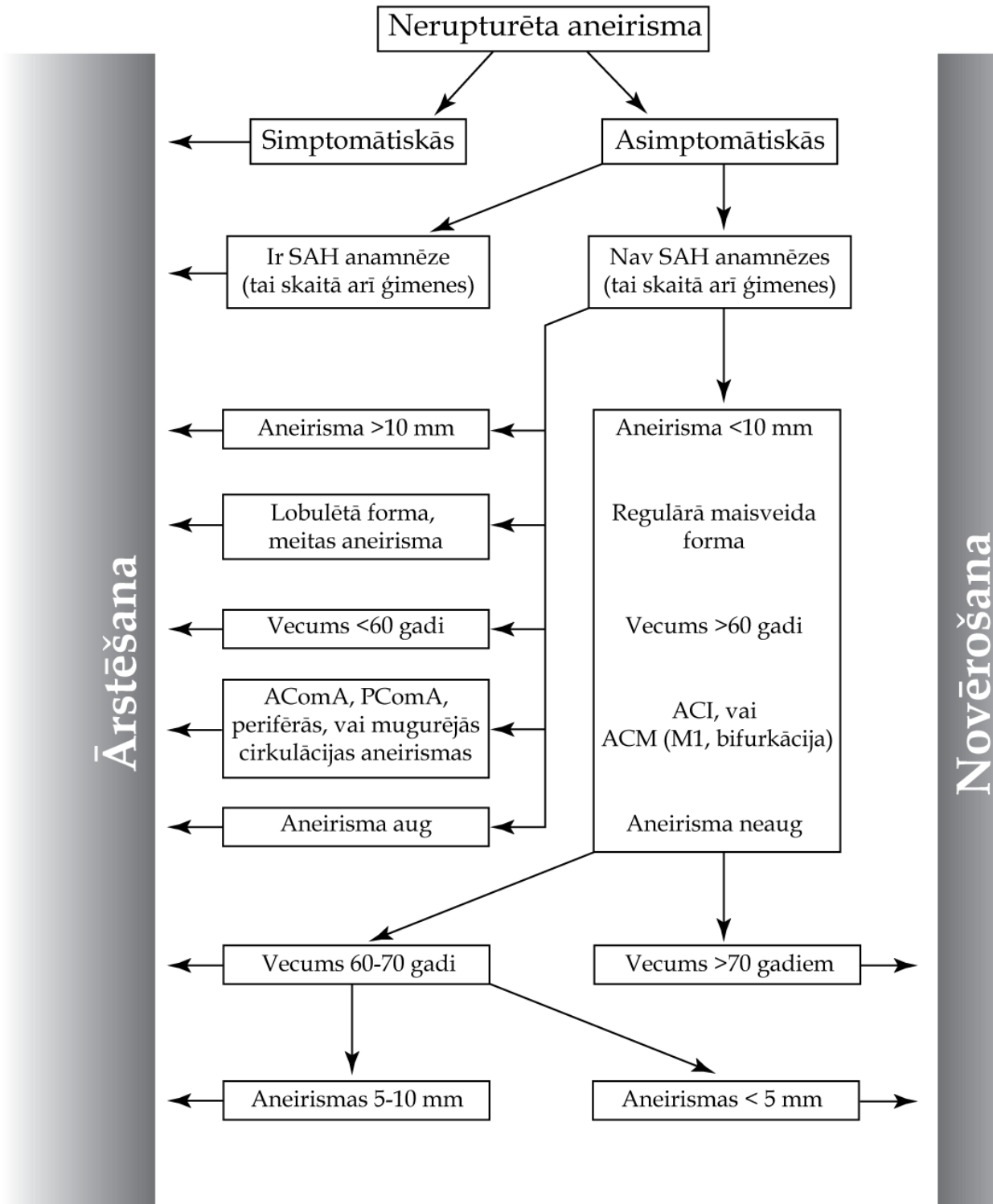
Nerupturētu intrakraniālu aneirismu skrīnings nav plaši izplatīts, jo ir skaidrs, ka neselektīva populācijas pārbaude nav pamatota gan ekonomiski, gan arī nav pieņemama ētisku un medicīnisku iemeslu dēļ. Jautājums par populācijas selekciju skrīningam nerupturētām intrakraniālām aneirismām ir ļoti sarežģīts un nav šī darba mērķis, tādēļ tas netiek analizēts.

Veiktā P. Stradiņa slimnīcas izoperētu intrakraniālu aneirismu pacientu plaša analīze, kas atspoguļota šī darba rezultātu sadaļā, neļauj tieši salīdzināt neiroķirurģiskās klipēšanas un endovaskulārās embolizācijas metožu ārstēšanas rezultātus, jo šīs pacientu grupas būtiski atšķirās gan pēc vecuma (skat. Tabulu Nr.15.) un dzimuma (skat. Attēlu Nr.10.), gan pēc intrakraniālu aneirismu anatomisku lokalizāciju proporcijām (Tabula Nr.33) gan arī pēc klīniskā smaguma spektra iestāšanās brīdī (skat. Attēlus Nr.43. un Nr.44., ka arī Tabulu Nr.46.). Savukārt datu segmentācija sīkākās grupām, kas varētu nivelēt minētu atšķirību statistisku būtiskumu dotajā brīdī nav iespējama, jo iegūtās pacientu grupas ir pārāk mazas. Tomēr uzkrātā pieredze ļauj salīdzināt P. Stradiņa slimnīcas ārstēšanas rezultātus ar rezultātiem, iegūtiem plašos pētījumos. Šāds salīdzinājums ļauj secināt, ka mūsu ārstēšanas rezultāti gan embolizācijas, gan klipēšanas grupās morbiditātes un mortalitātes ziņā ir vismaz tikpat labi, ka lielākajos pasaules medicīnas centros. Šīs secinājums ļauj izvirzīt sekojošus kritērijus intrakraniālu aneirismu ārstēšanas algoritma izstrādei:

- Mūsu ārstēšanas algoritms pamatojas uz lielu klīnisku pētījumu rezultātiem;
- Algoritms pamatojas uz jau esošām rekomendācijām un vadlīnijām;
- Rupturētu un nerupturētu intrakraniālu aneirismu ārstēšanas taktika ir atšķirīga;
- Algoritmam ir jābūt pēc iespējas vienkāršākam;
- Algoritmā ir jāiekļauj absolūti visas pacientu grupas ar intrakraniālām aneirismām;

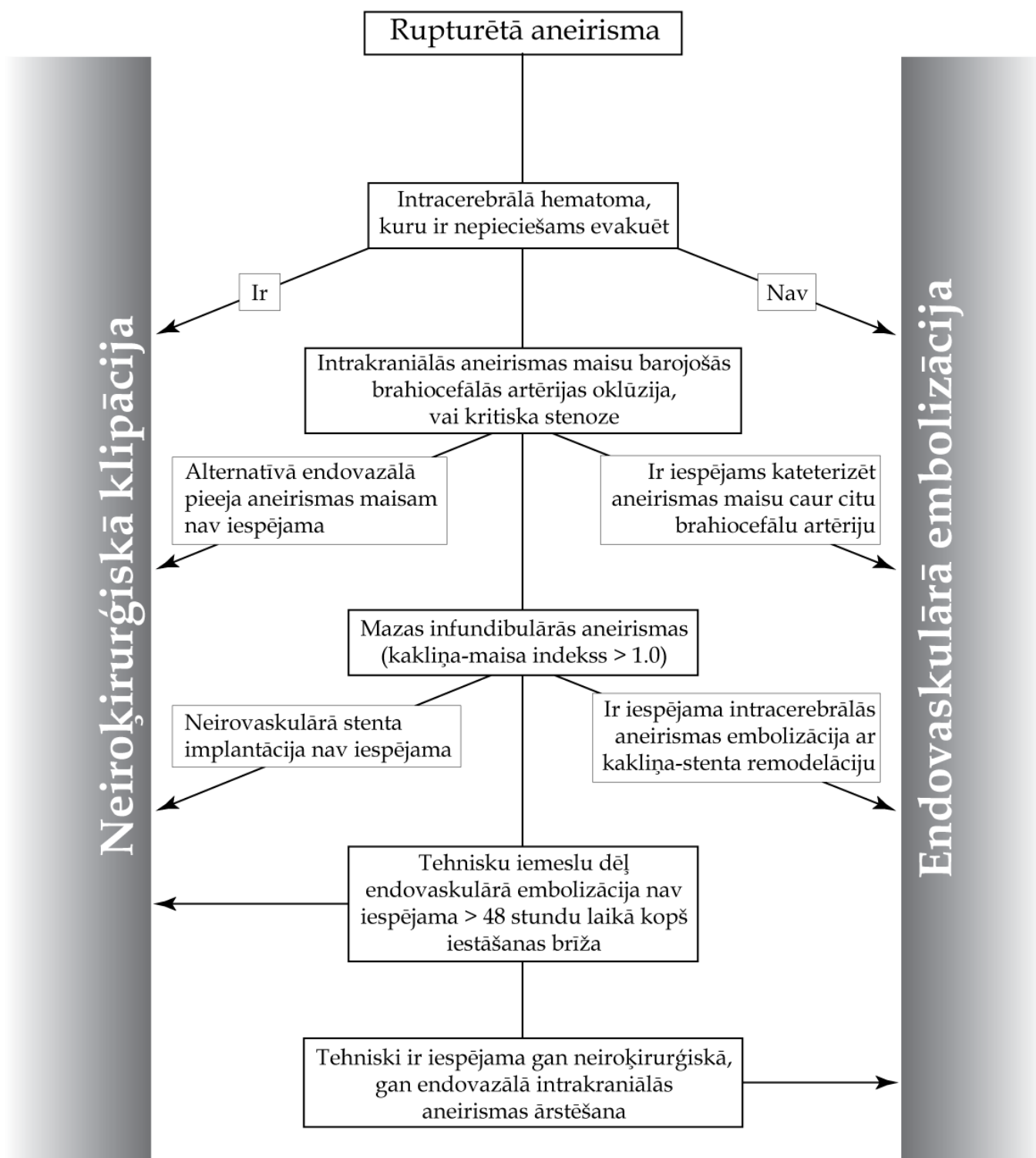
- Algoritmā ir jāievēro limitējošie faktori, kas piemīt jebkuram pētījumam un jebkurām rekomendācijām.

## Nerupturētu aneirismu ārstēšanas algoritms.



Aneurismas stāvokļa novērošanu veic ar MR, vai CT-angiogrāfiju, vai arī DSA vienu reizi gadā.

## Rupturētu aneirismu ārstēšanas algoritms.



Absolūti visiem intrakraniālu aneirismu pacientiem, neatkarīgi no SAH anamnēzes un no tā tika, vai netika veikta intrakraniālas aneirismas radikālā ārstēšana, ir sniedzamas vispārīgas rekomendācijas, kuru mērķis ir mazināt jaunu intrakraniālu aneirismu veidošanos un esošo intrakraniālu aneirismu augšanu un ruptūru:

- Atturēties no smēķēšanas un alkohola lietošanas
- Uzturēt arteriālo hipertensiju normas robežās
- Veikt intrakraniālu artēriju kontroles angiogrāfiju ar atbilstošu metodi (MRA, DSA, CTA) pēc viena un pēc trim gadiem.

### **Pētījumu limitējošie faktori**

Dotā darba eksperimentālās sadaļas interpretāciju būtiski sarežģī retrospektīvs pētījuma raksturs, kuras galvenais trūkums ir saistāms ar nekorektu pacientu atlases faktoru. Iegūtie dati par intrakraniālās aneirismas rezultātiem P. Stradiņa klīnikā neļauj tieši salīdzināt endovaskulārās un neiroķirurģiskās grupas, jo pacientu epidemioloģisks raksturs un izejas klīniskais stāvoklis būtiski atšķīrās.

Relatīvi neliels pacientu skaits atsevišķās grupās (piem. klipētu *a. basilaris* bifurkācijas intrakraniālu aneirismu iztrūkums) neļauj veikt korektu analīzi, jo vairākiem statistiskiem testiem ir nepieciešams kaut minimālais novērojumu skaits. Šādas analīzes rezultāti līdz ar to tiek kompromitēti.

Pašlaik nav multicentru randomizētu pētījumu, kas salīdzinātu nerupturētu intrakraniālu aneirismu embolizācijas un klipēšanas klīniskus rezultātus.

Izstrādātais nerupturētu intrakraniālu aneirismu ārstēšanas algoritms un rupturētu intrakraniālu aneirismu ārstēšanas rekomendācijas lielākoties pamatojas uz eksistējošām

vadlīnijām un rekomendācijām, kuru galvenais priekšnosacījums ir abu intrakraniālu aneirismu ārstēšanas metožu pieejamība un augsta intrakraniālas aneirismas pacientu plūsma.

Pacientu kontrole, kas tiek rekomendēta visiem pacientiem pēc radikālās intrakraniālas aneirismas ārstēšanas tika veikta tikai endovaskulārās embolizācijas grupā un tikai nelielam izoperētu pacientu procentam. Pie tām laika posmi starp embolizāciju un kontrolēm šiem pacientiem bija stipri atšķirīgi, kas ievērojami mazināja iegūtu datu statistisku vērtību.

## Secinājumi

- Dažādu lokalizāciju intrakraniālām aneirismām ir atšķirīgs augšanas potenciāls un attiecīgi arī ruptūras risks.
  - Rupturētu un nerupturētu intrakraniālu aneirismu lokalizāciju spektrs būtiski atšķirās: ACI sifona intrakraniālas aneirismas biežāk tiek operētas pacientiem bez SAH ( $p = 0.004$ ), bet AComA un PComA intrakraniālas aneirismas – jau pēc ruptūras ( $p < 0.0001$ )
  - Rupturētu intrakraniālu aneirismu izmēri dažādās lokalizācijās būtiski atšķirās: ACI, PComA, ACM intrakraniālas aneirismas plīst, sasniedzot ievērojami lielākus izmērus, nekā cerebellārās un cerebrālu artēriju 2-3 segmentu intrakraniālas aneirismas ( $p = 0.0001-0.035$ ). AComA intrakraniālas aneirismas plīst pie mazākiem izmēriem, nekā PComA intrakraniālas aneirismas ( $p = 0.005$ )
- Vislielākās tehniskās problēmas: neveiksmīgi embolizācijas mēģinājumi biežāk novēroti, embolizējot plata kakliņa intrakraniālas aneirismas  $< 3$  mm diametrā ( $p < 0.0001 - 0.005$ )
- Vislabākie embolizācijas tehniskie rezultāti ir novēroti, embolizējot intrakraniālas aneirismas ar maisa diametru  $7.1 \pm 0.5$  mm. Līdzīgas likumsakarības klipēšanas grupā netika atrastas.
- Gigantiskās intrakraniālas aneirismas, infundibulārās, vai ļoti plata kakliņa intrakraniālas aneirismas nevar tikt uzskatītas par absolūtām kontrindikācijām endovaskulārai embolizēšanai, jo arī šādu tipu intrakraniālas aneirismas ir ārstējamas, pielietojot balona, vai stenta remodelācijas metodi.
- Atšķirīgais pacientu grupu sadalījums endovaskulārā embolizācijas un ķirurģiskās klipēšanas grupā neļauj korekti salīdzināt šo ārstēšanas metožu efektivitāti tieši P. Stradiņa slimnīcā

- Dažādu lokalizāciju intrakraniālām aneirismām būtiski atšķirās embolizācijas klīniskais iznākums: *a. basilaris* un *PComA* intrakraniālu aneirismu embolizēšana ir saistīta ar sliktāku pēcoperācijas iznākumu, nekā *ACoMA* un *ACI* sifona intrakraniālas aneirismas ( $p < 0.05$ ).
- Klīniskais rezultāts pacientiem ar endovaskulāri embolizētām intrakraniālām aneirismām attiecīgajās intrakraniālu aneirismu lokalizāciju grupās ir līdzīgs, vai labāks, nekā pacientiem iekļautiem ISAT un citos plaši citējamos pētījumos.

Pēdējais no minētiem secinājumiem ļauj ekstrapolēt lielāku pasaules medicīnas centru pieredzi un starptautisku pētījumu rezultātus par intrakraniālu aneirismu ārstēšanu arī uz P. Stradiņa slimnīcas pacientiem, jo apliecina invazīvās neiroradioloģijas laboratorijas materiāli-tehniskās bāzes atbilstību mūsdienu prasībām, ka arī invazīvu ārstu-radiologu augstu profesionālu līmeni.

### **Darba novitāte un tā praktiska nozīme**

Promocijas darbs apkopo pirmo gadu pieredzi endovaskulārajā intrakraniālu aneirismu ārstēšanā, ko darba autors ir pirmais ieviesis Latvijā 2003. gadā P. Stradiņa slimnīcā. Šī pieredze ir unikāla, jo atspoguļo milzīgu progresu invazīvajā radioloģijā, kas noticis Latvijā pēdējos 10 gados.

Darba teorētiskajā sadaļā tiek apkopots un izklāsts moderns priekšstats par intrakraniālu aneirismu patoģenēzi, riska faktoriem, epidemioloģiju, dabīgo vēsturi un ārstēšanu. Šis apkopojums balstās uz pēdējiem zinātniskajā literatūrā pieejamiem avotiem un zinātniski pamatotām teorijām. Klasiski priekšstati un pieņēmumi, kas neatbilst „*evidence based*” medicīnas principam (piem., Marfāna sindroma saistība ar paaugstinātu intrakraniālu aneirismu incidenci,



vai intrakraniālas aneirismas izmēra izšķirošā loma intrakraniālas aneirismas ruptūras riska noteikšanā) tika pārskatīti un pat noraidīti.

Darbā plaši tiek pielietots nerupturētu intrakraniālu aneirismu „augšanas potenciāla” novatorisks termins, kas atspoguļo konkrētās lokalizācijas intrakraniālas aneirismas ruptūras risku. Tiek postulēts, ka atšķirīgu lokalizāciju intrakraniālas aneirismas ir ar atšķirīgu augšanas potenciālu un attiecīgi ruptūras risku un ka šo risku nosaka ne tikai intrakraniālas aneirismas izmēri, bet arī intrakraniālas aneirismas lokalizācija, morfometriskie rādītāji un augšanas dinamika. Šis jautājums joprojām paliek maz izpētīts – literatūrā ir pieejami tikai atsevišķu medicīnas centru novērojumi ar relatīvi nelielu pacientu skaitu.

Apkopojot literatūrā pieejamus datus un P. Stradiņa slimnīcā uzkrāto pieredzi par intrakraniālu aneirismu dabīgo vēsturi un ārstēšanas iznākumu, ir izstrādāts ārstēšanas algoritms nerupturētu un rupturētu intrakraniālu aneirismu ārstēšanai, ka arī zinātniski pamatotas rekomendācijas rupturētu intrakraniālu aneirismu ārstēšanas taktikai. Algoritmam ir rekomendējošais spēks, jo neviens algoritms nevar paredzēt visu iespējamu faktoru kombināciju.

## Origināldarbu ziņojumi un publikācijas

1. Aksiks, I. A., Sverzhitskis, R., Valeinis, E., Dzelzite, S. and K. Kupcs (2003). *The results of applying the system of neuronavigation in the intracranial surgery*. Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko, 2, 16-19, discussion, 19-20. in Russian.
2. Aksiks, I., Karklins, E., Kupcs, K. and V. Vestermanis. *Percutaneous Vertebroplasty – First Experience*. 1st Scandinavian and Baltic Congress on Neurosurgery, 2003, Riga, Latvia.
3. Aksiks, I., Vestermanis, V., Karklins, E. and K. Kupcs (2005). *Correlation between grade of pain relieve and complications of vertebroplasty in patients with osteoporotic, metastatic vertebral fractures*. Eur Spine J, 14, 320.
4. Aksiks, I., Vestermanis, V., Karklins, E. and K. Kupcs (2006). *Outcomes of vertebroplasty for treatment of pathologic vertebral fractures and hemangiomas*. Spinal Surg, 2, 38-42.
5. Aksiks, I., Vestermanis, V., Karlins, E., Pukitis, E. and K. Kupcs. *Pain relief after vertebroplasty in patients with osteoporotic and metastatic vertebral compression fractures and hemangiomas*. 13th World Congress of Neurological Surgery, Morocco, June, 19-24, 2005. MEDIMOND, ISBN: 8875871604
6. Dzelzīte, S., Heniņa, R., Kupčs, K. un Z. Runkule (2001). *Magnētiskā rezonanses angiogrāfija torokālās un abdominālās aortas komplikētu patoloģiju diagnostikā*. Pasaules latviešu ārstu 4. kongress.
7. Dzelzīte, S., Jansons, J., Krieviņš, D., Kupčs, K. un P. Priedītis (2001). *Miega artēriju neinvazīvas izmeklēšana iespējas*. Pasaules latviešu ārstu 4. kongress.
8. Dzelzite, S., Kupcs, K., Migals, A. and U. Raičs (2006). *Importance of diffusion MRI and ADC values in the differential diagnosis of intra-axial brain tumors*. In 1st Baltic Congress of Radiology: abstract book (pp. 28). Lithuania, Kaunas.
9. Dzelzite, S., Kupcs, K., Migals, A. and U. Raičs. *Importance of 3D T2W sequence in patients with different pathology with suspect cranial nerve involment*. 1st Baltic Congress of Radiology, October 13-14, 2006, Lithuania, Kaunas. Abstract Book 27.
10. Ērglis, A., Dombrovskis, A., Narbute, I., Kumsārs, I., Kupčs, K., Veinbergs, A., Kalniņš, un A. Krastiņa (2003). *Karotīdo artēriju stentēšana – jauna un droša iespēja karotīdo artēriju slimību ārstēšanā*. Latvijas Ārsts, 3.
11. Kidikas, H., Kupcs, K., Aksiks, I., Vinogradovs, A. and J. Savlovskis *Endovascular treatment of traumatic carotid-cavernous fistulas*. 10th Congress of the Baltic Neurosurgical Association and Conference of Neuronurses, Palanga, Lithuania, september 14-16, 2006. Abstracts, 15.
12. Kise, L., Miglans, V. and K. Kupcs. *Endovascular Management Of Intractable Epistaxis In Patients With Sinusal Tumors*. Report Of 2 Cases. 50th Congress SSO, October 2003, Bratislava, Slovak Republic.
13. Krievins, D., Kupcs, K., Jansons, J., Dombrovskis, A. and E. Lietuvietis (2000).

- Endovascular surgery in Latvia - present status and perspective.* International Conference on Cardiovascular Disease, Riga, Latvia.
14. Krievins, D., Kupcs, K., Lietuvietis, E., Rits, U. and K. Kisis (2005). *Treatment of Posttraumatic Subclavian Pseudo-aneurysm with an Endovascular Stentgraft.* Acta Chirurgica Latviensis, 5, 69-71.
  15. Krieviņš, D., Lietuvietis, E., Thor, S., Mednis, G. un K. Kupčs (2002). *Kombinēta Operatīva un Endovaskulāra Revaskularizācija.* Medicīnas nozares zinātniskā konference. LMA/RSU.
  16. Krieviņš, D., Lietuvietis, E., Thor, S., Mednis, G., Lācis, A., Kovaļovs, S. un K. Kupčs (2002). *Kombinēta operatīva un endovaskulāra kāju revaskularizācija.* Latvijas Ķirurģu žurnāls, 2.
  17. Krievins, D., Petersons, A., Volrats, O., Kisis, K., Kidikas, H. and K. Kupcs (2007). *Teenager with aplasia of inferior caval vein and thrombosis of both iliofemoral veins.* Acta Chirurgica Latviensis, 7, 60-62.
  18. Krievins, D., Thor, S., Lietuvietis, E., Mednis, G., Kovalovs, A., Aleksandrovichs, V. and K. Kupcs. *Is there a role of combined operative and endovascular revascularisation of lower extremities?* P. Stradins University Hospital, Riga, Latvia. Cardiovascular surgery, Elsevier, 2003.
  19. Kupčs, K. (2005). *Izmeklēšana ar kontrastvielu.* Doctus, 1, 28-29.
  20. Kupčs, K., Aksiks I., Vestermanis, V., Kārkliņš, E., Jansons, J., Krieviņš, D. (2004). *Preoperatīva skriemeļu transarteriāla embolizācija.* Latvijas Ārsts, 7(8)
  21. Kupčs, K., Šavlovskis, J., Kidikas H., Aksiks, I., Vinogradovs, A., Veiss, A. (2008). *Balona remodelējošās tehnikas efektivitāte intrakraniālu aneirismu embolizācijā: viena centra pieredze.* Acta Universitatis Latviensis, 112 (article in press)
  22. Kupcs, K., Aksiks, I., Dzelzite, S., Karklins, E. and V. Vestermanis. *Percutaneous vertebroplasty for the treatment of osteoporotic vertebral compression fractures and spinal column neoplasms.* ESSR Congress, 2004,6. Ausburg, Germany.
  23. Kupcs, K., Gal, G., Aksiks, I. and A. Vinogradovs. *Extracranial arteriovenous malformations: embolisation with n-Butyl cyanoacrylate as definitive treatment.* XVIII Symposium Neuroradiologicum, Adelaide, Australia, 19-24 March 2006, Book of Abstracts p.288
  24. Kupcs, K., Kidikas, H., Aksiks, I., Rudnicka, S., Vinogradovs, A. and J. Savlovskis. *Endovascular treatment of intracranial aneurysms in children - first experience.* In abstract book: S30. Neurologijos Seminarai ISSN 1392-3064. 9th International Conference of Baltic Child Neurology Association.
  25. Kupcs, K., Kidikas, H., Aksiks, I., Vinogradovs, A. and J. Savlovskis. *Endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms using trifill DCS coils: early experience and follow-up.* of Neuronurses, Palanga, Lithuania, september 14-16, 2006. Abstracts, 15.10th Congress of the Baltic Neurosurgical Association and Conference
  26. Kupcs, K., Savlovskis, J., Kidikas, H., Aksiks, I., Bricis, R., Vinogradovs, A and A. Veiss. (2008) *Self-Expandable Stent-Assisted Coiling of Wide-Necked and Infundibular Intracranial Aneurysms: Single Center Experience.* Acta Chirurgica Latviensis, 8, 40-47

27. Kupcs, K., Kidikas, H., Savlovskis, J. and I. Aksiks (2006). *Endovascular treatment of intracranial aneurysms: single center experience*. Acta Chirurgica Latviensis, 6, 38-45.
28. Lācis, A., Tretjakovs, P., Logina, I., Kukuli, I. and K. Kupcs (2008). *Prognosis Of Femorodistal Revascularisation Results in Patients With Critical Lower Limb Ischemia*. Proceedings of the Latvian Academy of Sciences. Section B, 54.
29. Lācis, A., Tretjakovs, P., Logina, I., Kukulis, I. un K. Kupcs (2000). *Ciskas un apakšstilba artēriju rekonstrukcijas rezultāta prognozēšana kritiskas kājas ischēmijas gadījumā*. Latvijas Ārstu žurnāls
30. Lācis, A., Tretjakovs, P., Logina, I., Kukulis, I. and K. Kupcs (2001). *The Fate of Femorodistal Bypass Grafts In Relation To Preoperative And Intraoperative Examination Results*. Proceedings of the Latvian Academy of Sciences. Section B, 55.
31. Liberts, G. un K. Kupcs (2002). *Rets klīniskais gadījums urologa praksē*. Latvijas Ārsts, 2002, 2.
32. Lietuvietis, E., Kupcs, K. and A. Dombrovskis (2002). *Pacients ar postraumātisku arteriovenožu fistulu*. Latvijas Ķirurģu žurnāls, 2.
33. Millers, A., Kalnina, Z., Kupcs, K., Kidikas, H., Aksiks, I., Olmanis, A. and T. Zitare. *Endovascular management of ruptured thoracic spinal AVM*. 5th Baltic Congress of Neurology, abstracts p40
34. Thor, S. N., Krievins, D., Kupcs, K., Jansons, J., Malina, M. Revascularization for aortoarteritis. In Interactive Cardiovascular And Thoracic Surgery S54: abstract book of 56th ESCV International Congress.
35. Thor, S., Jansons, J., Kupcs, K., Malina, Aksiks, I. Revascularization in multiple brachiocephalic artery lesions. International Conference of Angiology, Moscow, Russia, 21-23 Nov, 2005.
36. Tihonovs, A., Kupcs, K., Libermanis, O. (1996). Mikroķirurģisko pirkstu rekonstrukcijas operāciju rezultāti. Latvijas Ārsts, 11
37. Tulin, A. I., Zeravs, N., Kupcs, K. Endoscopic and percutaneous transhepatic biliary stenting. Ann Surg Hepatology, 53-60
38. Tulin, A., Kupcs, K., Prieditis, P., Ribenieks, R. (2005). Percutaneous transcatheteral endobiliar diagnostic and treatment. Ann Surg Hepatology, 10(2), 65.
39. Tulin, A., Kupcs, K., Prieditis, P., Ribenieks, R., Proskurina, J. First experience of biliary nitinol stent implantation. Baltic Congress of Surgery, 2004, 5, Liepaja, Latvia.
40. Vinogradovs, A., Kupcs, K., Zitare, T. (2006). Surgical and endovascular treatment of intracranial aneurysms – comparison of anesthesiological features. In 2nd International Baltic Congress of Anaesthesiology and Intensive Care: Proceedings of congress (pp. 26-28). Tallin, Estonia
41. Vinogradovs, A., Zitare, T., Kupcs, K. Anesthesia during open surgical and endovascular treatment of intracranial aneurysms. 1st International Baltic Congress of Anaesthesiology and Intensive care.
42. Volrats, O., Petersons, A., Liepina, M., Krasts, J., Ligers, U., Ozolins, V., Kupcs, K., Dombrovskis, A. Non - operative treatment of hypersplenism (three year follow - up).

World Congress of Pediatric Surgery, Zagreb, Croatia, June 22-27, 2004.

## Vēres

1. Abbott, R D, Rodriguez, N. L., Burchfiel, C. M. and J, D. Curb (1994). *Physical activity in older middle-aged men and reduced risk of stroke: the Honolulu Heart Program*. Am J Epidemiol, 139(9), 881-893.
2. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES). (2000). *Ruptured intracranial aneurysms: endovascular occlusion versus microsurgical clipping*. [report on the Internet]. France. <http://www.anaes.fr>
3. Akagawa, H., Tajima, A., Sakamoto, Y., Krischek, B., Yonevama, T. and H. Kasuya (2006). *A haplotype spanning two genes, ELN and LIMK1, decreases their transcripts and confers susceptibility to intracranial aneurysms*. Hum Mol Genet, 15(10), 1722-1734.
4. Alnæs, M. S., Isaksen, J., Mardal, K.-A., Romner, B., Morgan, M. K. and T Ingebrigtsen (2007). *Computation of hemodynamics in the circle of Willis*. Stroke, 38(9), 2500-2505.
5. Al-Shahi, R., White, P. M., Davenport, R. J. and K. W. Lindsay (2006). *Subarachnoid haemorrhage*. Br Med J, 333(7561), 235-240.
6. Amaragiri, S. V. and T. A. Lees (2000). *Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis*. Cochrane Database Syst Rev, (3): CD001484. DOI: 10.1002/14651858. CD001484
7. American Association of Neurological Surgeons (AANS). (2002). *International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): position statement*. Bulletin, 11(4), [on the Internet] <http://www.aans.org/library/article.aspx?ArticleId=9989>
8. Anderson, C. S., Feigin, V., Bennett, D., Lin, R. B., Hankey, G., Jamrozik, K., ACROSS group. (2004). *Active and passive smoking and the risk of subarachnoid hemorrhage: an international population-based case-control study*. Stroke, 35(3), 633-637.
9. Anson, J. A., Lawton, M. T. and R. F. Spetzler (1996). *Characteristics and surgical treatment of dolichoectatic and fusiform aneurysms*. J Neurosurg, 84, 185-193.
10. Anxionnat, R. and S. Bracard (2001). *Intracranial aneurysms: clinical value of 3D digital subtraction angiography in the therapeutic decision and endovascular treatment*. Radiology, 218, 799-808.
11. Atkinson, J. L., Sundt, T. M., Houser, O. W. and J. P. Whisnant (1989). *Angiographic frequency of anterior circulation intracranial aneurysms*. J Neurosurg, 70(4), 551-555.
12. Ayala, C., Greenlund, K. J., Croft, J. B, Keenan, N. L., Donehoo, R. S., Giles, W. H., et al. (2001). *Racial/ethnic disparities in mortality by stroke subtype in the United States, 1995-1998*. Am J Epidemiol, 154(11), 1057-1063.
13. Baker, C. J., Fiore, A. B., Connolly, E. S., Baker, K. Z. and R. A. Solomon (1995). *Serum elastase and alpha-1-antitrypsin levels in patients with ruptured and unruptured cerebral aneurysms*. Neurosurgery, 37(1), 56-62.
14. Baltasvias, G. S., Byrne, J. V., Halsey, J., Coley, S. C., Sohn, M. J. and A. J. Molyneux (2000). *Effects of timing of coil embolization after aneurysmal subarachnoid hemorrhage on procedural morbidity and outcomes*. Neurosurgery, 47(6): 1320-1329

15. Bamford, J., Sandercock, P., Dennis, M., Burn, J. and C. Warlow (1990). *A prospective study of acute cerebrovascular disease in the community: the Oxfordshire Community Stroke Project--1981-86. Incidence, case fatality rates and overall outcome at one year of cerebral infarction, primary intracerebral and subarachnoid haemorrhage.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 53(1), 16-22.
16. Barabas, A. P. (1967). *Heterogeneity of the Ehlers-Danlos syndrome: description of three clinical types and a hypothesis to explain the basic defect(s).* Br Med J, 2, 612-613.
17. Bardach, N. S. and S. Zhao (2002). *Association between subarachnoid hemorrhage outcomes and number of cases treated at California hospitals. Editorial comment.* Stroke, 33, 1851-1856.
18. Baumgartner, R. W., Mattle, H. P., Kothbauer, K. and G. Schroth (1994). *Transcranial color-coded duplex sonography in cerebral aneurysms.* Stroke, 25, 2429-2434.
19. Beck, J., Raabe, A., Szelenyi, A., Berkefeld, J., Gerlach, R., Setzer, N. and V. Seifert (2006). *Sentinel headache and the risk of rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage.* Stroke, 37(11), 2733-2737.
20. Beck, J., Rohde, S., Berkefeld, J., Seifert, V. and A. Raabe (2006). *Size and location of ruptured and unruptured intracranial aneurysms measured by 3-dimensional rotational angiography.* Surg Neurol, 62(1), 18-25.
21. Beck, J., Rohde, S., el Beltagy, M., Zimmermann, M., Berkefeld, J. and Seifert (2003). *Difference in configuration of ruptured and unruptured intracranial aneurysms determined by biplanar digital subtraction angiography.* Acta Neurochir (Wien), 145(10), 861-865.
22. Bederson, J. B. and I. A. Awad (2000). *Recommendations for the management of patients with unruptured intracranial aneurysms.* Stroke, 31, 2742-2750.
23. Bederson, J. B., Awad, I. A., Wiebers, D. O., Piepgras, D., Haley, E. C., Brott, T., et al. (2001). *Recommendations for the management of patients with unruptured intracranial aneurysms: a statement for healthcare professionals from the stroke council of the american heart association.* Circulation, 102, 2300-2308.
24. Benbadis, S. R., Sila, C. A. and R. L. Cristea (1994). *Mental status changes and stroke.* J Gen Intern Med, 9(9), 485-487.
25. Berenstein, A., Flamm, E. S. and M. J. Kupersmith (1999). *Unruptured intracranial aneurysms. Comment.* N Engl J Med, 340(18), 1439-1442.
26. Bloch, R., Hoffer, E., Borsa, J. and A. Fontaine (2001). *Ehlers-Danlos syndrome mimicking mesenteric vasculitis: therapy, then diagnosis.* J Vasc Interv Radiol, 12, 527-529.
27. Bonita, R. (1986). *Cigarette smoking, hypertension and the risk of subarachnoid hemorrhage: a population-based case-control study.* Stroke, 17, 831-835.
28. Boucher, C. and R. Sndfor (2004). *Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD, MIM 173900, PKD1 and PKD2 genes, protein products known as polycystin-1 and polycystin-2).* Eur J Hum Genet, 12, 347-354.
29. Brisman, J. L., Song, J. K. and D. W. Newell (2006). *Cerebral aneurysms.* N Engl J Med, 355(9), 928-939.

30. Broderick, J. P., Brott, T., Tomsick, T., Huster, G. and R. Miller (1992). *The risk of subarachnoid and intracerebral hemorrhages in blacks as compared with whites*. N Engl J Med, 326(11), 733-736.
31. Broderick, J. P., Sauerbeck, L. R., Foroud, T., Huston, J, Pankratz N., Meissner, I. and R. D. Brown (2005). *The familial intracranial aneurysm (FIA) study protocol*. BMC Med Genet, 6(17), 1
32. Bromberg, J. E., Rinkel, G. J., Algra, A., Greebe, P., van Duyn., Hasan, D., et al. (1995). *Subarachnoid haemorrhage in first and second degree relatives of patients with subarachnoid haemorrhage*. Br Med J, 311, 288-289.
33. Bromberg, J. E., Rinkel, G. J., Algra, A., van Duyn, C. M., Greebe, O., Ramos, L. M. and J. van Gijn (1995). *Familial subarachnoid hemorrhage: distinctive features and patterns*. Ann Neurol, 38(6), 929-934.
34. Burleson, A. C. and V. T. Turitto (1996). *Identification of quantifiable hemodynamic factors in the assessment of cerebral aneurysm behavior: on behalf of the Subcommittee on Biorheology of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH*. J Thromb Haemost, 76, 118-123.
35. Canham, P. B. and H. Finlay (2004). *Morphometry of medial gaps of human brain artery branches*. Stroke, 35, 1153-1157.
36. Canhão, P., Pinto, A. N., Ferro, H. and J. M. Ferro (1994). *Smoking and aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a case-control study*. J Cardiovasc Risk, 1(2), 155-158.
37. Carter, B. S., Sheth, S., Chang, E., Sethl, M. and C. S. Ogilvy (2006). *Epidemiology of the size distribution of intracranial bifurcation aneurysms: smaller size of distal aneurysms and increasing size of unruptured aneurysms with age*. Neurosurgery, 58(2), 217-223.
38. Cebal, J. R., Castro, M. A., Burgess, J. E., Pergolizzi, R. S., Sheridan, M. J. and C. M. Putman (2005). *Characterization of cerebral aneurysms for assessing risk of rupture by using patient-specific computational hemodynamics models*. Am J Neuroradiol, 26, 2550-2559.
39. Chang, H. S. (2006). *Simulation of the natural history of cerebral aneurysms based on data from the International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms*. J Neurosurg, 103, 188-194.
40. Chapman, A. B., Rubinstein, D., Hughes, R., Stears, J. C., Earnest, M. P., Johnson, A. M., et al. (1992). *Intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease*. N Engl J Med, 327(13), 916-920.
41. Chappell, E. T., Moure, F. C. and M. C. Good (2003). *Comparison of computed tomographic angiography with digital subtraction angiography in the diagnosis of cerebral aneurysms: a meta-analysis*. Neurosurgery, 52, 624-631.
42. Choudhari, K. A., Ramachandran, M. S., McCarron, M. O. and C. Kaliaperumal (2007). *Aneurysms unsuitable for endovascular intervention: surgical outcome and management challenges over a 5-year period following International Subarachnoid Haemorrhage Trial (ISAT)*. Clin Neurol Neurosurg, 109(10), 868-875.
43. Chung, T. S., Jo, J. Y., Lee, S. K., Chien, D. and G. Laub (1999). *Evaluation of cerebral aneurysms with high-resolution MR angiography using a section interpolation technique*:



- correlation with digital subtraction angiography.* Am J Neuroradiol, 20, 229-235.
44. Chyate, D., Reilly, J. and M. D. Tilson (1990). *Morphometric analysis of reticular and elastin fibers in the cerebral arteries of patients with intracranial aneurysms.* Neurosurgery, 26(6), 939-943.
  45. Cigna Health Care Coverage Position (CIGNA). (2008). *Endovascular repair of intracranial aneurysms.* Coverage position number 0295
  46. *Coil embolisation of ruptured intracranial aneurysms.* National Institute for Clinical Excellence (NICE), London, 2005, IPG0106, ISBN: 1-84257-858-8
  47. *Coil embolisation of unruptured intracranial aneurysms.* National Institute for Clinical Excellence (NICE), London, 2005, IPG0105, ISBN: 1-84257-823-5
  48. *Coil embolization for intracranial aneurysms.* (2006). Health technology literature review: update. The Medical Advisory Secretariat. Ministry of Health and Long-Term Care, Toronto, Canada. ISBN: 1-4249-0335-1
  49. Connolly, E. S., Fiore, A. J., Winfree, C. J., Prestigiacomo, C. J., Goldman, J. E. and R. A. Solomon (1997). *Elastin degradation in the superficial temporal arteries of patients with intracranial aneurysms reflects changes in plasma elastase.* Neurosurgery, 40(5), 903-909.
  50. Conway, J. E., Hutchins, G. M. and R. J. Tamargo (1999). *Marfan syndrome is not associated with intracranial aneurysms.* Stroke, 30, 1632-1636.
  51. Crawley, F., Clifton, A. and M. M. Brown (1999). *Should we screen for familial intracranial aneurysm?* Stroke, 30(10), 312-316.
  52. Cummings, T. J., Johnson, R. R., Diaz, F. G. and D. B. Michael (2000). *The relationship of blunt head trauma, subarachnoid hemorrhage, and rupture of pre-existing intracranial saccular aneurysms.* Neurol Res, 22(2), 165-170.
  53. Da Costa, L. B. and T. Gunnarsson (2004). *Unruptured intracranial aneurysms: natural history and management decisions.* Neurosurg Focus, 17(5), 1-6.
  54. de Falco, F. A. (2004). *Sentinel headache.* Neurol Sci, 25(3), 215-217.
  55. de Rooij, N. K., Linn, F. H., van der Plas, J. A., Algra, A. and G. J. Rinkel (2007). *Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 78(12), 1365-1372.
  56. De Witte, O., Noterman, J., Oulad Ben Taib, N., Abramowicz, M., Baleriaux, D., Vandesteene, A. and J. Brotchi (1997). *Multiple and de novo aneurysms in Ehlers-Danlos syndrome.* Neurochirurgie, 43(4), 250-254.
  57. Dean, J. C., (2002). *Management of Marfan syndrome.* Heart, 88, 97-103.
  58. Derdeyn, C. P., Barr, J. D., Berenstein, A., Connors, J. J., Dion, J. E., Duckwiler, G. R., et al. (2003). *The International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): a position statement from the executive committee of the American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology and the American Society of Neuroradiology.* Am J Neuroradiol, 24, 1404-1408.
  59. Dion, J. E., Gates, P. C., Fox, A. J., Barnett, H. J. and R. J. Blom (1987). *Clinical events following neuroangiography: a prospective study.* Stroke, 18, 997-1004

60. Dluhy, R. G., Anderson, B., Harlin, B., Ingelfinger, J. and R. Lifton (2001). *Glucocorticoid-remediable aldosteronism is associated with severe hypertension in early childhood*. J Pediatr, 138(5), 715-720.
61. Dluhy, R. G. and R. P. Lifton (1994). *Glucocorticoid-remediable aldosteronism*. J Clin Endocrinol Metab, 84(12), 4341-4344.
62. Donahue, R. P., Abbott, R. D., Reed, D. M. and K. Yano (1986). *Alcohol and hemorrhagic stroke. The Honolulu Heart Program*. J Am Med Assoc, 255(17), 2311-2314.
63. Donnan, G. A. and S. M. Davis (2004). *Stroke and cholesterol weakness of risk versus strength of therapy*. Stroke, 35, 1526.
64. Dorhout, M. S. M., Rinkel, G. J. E., Feigin, V. L., Algra, A., van den Bergh, W. M., Vermeulen, M. and J. van Gijn (1999). *Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage*. Cochrane Database Syst Rev, (4): CD000277. DOI: 10.1002/14651858.
65. Ecker, R. D. and L. N. Hopkins (2004). *Natural history of unruptured intracranial aneurysms*. Neurosurg Focus, 17(5)
66. Edlow, J. A. and L. R. Caplan (2000). *Avoiding pitfalls in the diagnosis of subarachnoid hemorrhage*. N Engl J Med, 342(1), 29-36.
67. Eftekhar, B., Dadmehr, M., Ansari, S., Ghedsi, M. and B. Nazparvar (2006). *Are the distributions of variations of circle of Willis different in different populations? - Results of an anatomical study and review of literature*. BMC Neurol, 6, 1-9.
68. Elekjaer, H., Holmen, J., Indredavik, B. and A. Terent (1997). *Epidemiology of stroke in Innherred, Norway, 1994 to 1996. Incidence and 30-day case-fatality rate*. Stroke, 28(11), 2180-2184.
69. Eskridge, J. M. and J. K. Song (1998). *Endovascular embolization of 150 basilar tip aneurysms with Guglielmi detachable coils: results of the Food and Drug Administration multicenter clinical trial*. J Neurosurg, 1998, 89(1), 81-86
70. Fann, J. R., Kukull, W. A., Katon, W. J. and W. T. Longstreth (2000). *Physical activity and subarachnoid haemorrhage: a population based case-control study*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 69(6), 768-772.
71. Farnham, J. M., Camp, N. J., Neuhausen, S. L., Tsuruda, J., Parker, D., MacDonald, J. and L. A. Cannon-Albright (2004). *Confirmation of chromosome 7q11 locus for predisposition to intracranial aneurysm*. Hum Genet, 114(3), 250-255.
72. Feigin, V. L., Rinkel, G. J., Lawes, C. M., Algra, A., Bennett, D. A., van Gijn, J. and C. S. Anderson (2005). *Risk factors for subarachnoid hemorrhage. An updated systematic review of epidemiological studies*. Stroke, 36, 2779-2786.
73. Feigin, V., Parag, V., Lawes, C. M., Rodgers, A., Suh, I., Woodward, M., et al. (2005). *Smoking and elevated blood pressure are the most important risk factors for subarachnoid hemorrhage in the Asia-Pacific region: an overview of 26 cohorts involving 306,620 participants*. Stroke, 36(7), 1360-1365.
74. Feng, Y., Wada, S., Tsubota, K. and T. Yamaguchi (2004). *Growth of intracranial aneurysms arised from curved vessels under the influence of elevated wall shear stress - a computer simulation study*. JSME International Journal, 47(4), 1035-1042.

75. Ffaracs, D. G. and W. P. Ffaracs (1987). *Anaesthesia and Marfan's syndrome*. Can J Anaesth, 34(3), 311-314.
76. Field, M., Jungreis, C. A. and N. Chengelis (2003). *Symptomatic cavernous sinus aneurysms: management and outcome after carotid occlusion and selective cerebral revascularization*. A, J Neuroradiol, 24, 1200-1207.
77. Fogelholm, R. and K. Murros (1987). *Cigarette smoking and subarachnoid haemorrhage: a population-based case-control study*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 50(1), 78-80.
78. Forget, T. R., Benitez, R., Veznedaroglu, E., Sharan, A., Mitchell, W., Silva, M. and R. H. Rosenwasser (2001). *A review of size and location of ruptured intracranial aneurysms*. Neurosurgery, 49(6), 1322-1325.
79. Foutrakis, G. N., Yonas, H. and R. J. Scabassi (1999). *Saccular aneurysm formation in curved and bifurcating arteries*. Am J Neuroradiol, 20(7), 1309-1317.
80. Fox, A. J., Vinuela, F. and D. M. Pelz (1987). *Use of detachable balloons for proximal artery occlusion in the treatment of unclippable cerebral aneurysms*. J Neurosurg, 66, 40-46.
81. Friedman, J. A., Piegras, D. G., Pichelmann, M. A., Hansen, K. K., Brown, R. D. and D. O. Wiebers (2001). *Small cerebral aneurysms presenting with symptoms other than rupture*. Neurology, 57(7), 1212-1216.
82. Frösen, J. (2006). *The pathobiology of saccular cerebral artery aneurysm rupture and repair*. Academic dissertation. Helsinki. ISBN 952-92-0787-5
83. Fukada, S., Hashimoto, N., Naritomi, H., Nagata, I., Nozaki, K., Kondo, S., et al. (2000). *Prevention of rat cerebral aneurysm formation by inhibition of nitric oxide synthase*. Circulation, 101, 2532-2538.
84. Gaba, R. C. and S. A. Ansari (2006). *Embolization of intracranial aneurysms with hydrogel-coated coils versus inert platinum coils*. Stroke, 37, 1443.
85. Gaetani, P., Tartara, F., Tancioni, F., Klersly, C., Forlino, A. and R. R. Baena. (1996). *Activity of alpha 1-antitrypsin and cigarette smoking in subarachnoid haemorrhage from ruptured aneurysm*. J Neurol Sci, 141(1-2), 33-38.
86. Gallas, S., Drouineau, J., Gabrillarrques, J., Pasco, A., Cognard, C., Pierot, L. and D. Herbreteau (2008). *Feasibility, procedural morbidity and mortality, and long-term follow-up of endovascular treatment of 321 unruptured aneurysms*. Am J Neuroradiol, 29(1), 63-68.
87. Gallas, S., Pasco, A., Cottier, J. P., Gabrillarques, J., Drouineau, J., Cognard, C. and D. Herbreteau (2005). *A multicenter study of 705 ruptured intracranial aneurysms treated with Guglielmi detachable coils*. Am J Neuroradiol, 26(7), 1723-1731.
88. Germain, D. P. (2006). *The vascular Ehlers-Danlos syndrome*. Curr Treat Options Cardiovasc Med, 8(2), 121-127.
89. Germain, D. P. (2007). *Ehlers-Danlos syndrome type IV*. Orphanet J Rare Dis, 19, 2-9.
90. Gill, J. S., Shipley, M. J., Tsemectzis, S. A., Hornby, R. S., Gill, S. K., Hitcock, E. R. and D. G. Beevers (1991). *Alcohol consumption - a risk factor for hemorrhagic and non-hemorrhagic stroke*. Am J Med, 90(4), 489-497.

91. Gillum, R. F. (1995). *Epidemiology of stroke in Hispanic Americans*. Stroke, 26(9), 1707-1712.
92. Giroud, M., Milan, C., Beuriat, P., Gras, P., Essayagh, E., Arveux, P. and R. Dumas (1991). *Incidence and survival rates during a two-year period of intracerebral and subarachnoid haemorrhages, cortical infarcts, lacunes and transient ischaemic attacks. The Stroke Registry of Dijon: 1985-1989*. Int J Epidemiol, 20(4), 892-899.
93. Graf, S., Schischma, A., Eberhardt, K. E., Istel, R., Stiasny, B. and B. D. Schulze (2002). *Intracranial aneurysms and dolichoectasia in autosomal dominant polycystic kidney disease*. Nephrol Dial Transplant, 17, 819-823.
94. Griffiths, P. D., Worthy, S. and A. Gholkar (1996). *Incidental intracranial vascular pathology in patients investigated for carotid stenosis*. Neuroradiology, 38(1), 25-30.
95. Gross, C. R., Kase, C. S., Mohr, J. P., Cunningham, S. C. and W. E. Baker (1984). *Stroke in south Alabama: incidence and diagnostic features-a population based study*. Stroke, 15(2), 249-255.
96. Guglielmi, G., Vinuela, F. and G. Duckwiler (1992). *Endovascular treatment of posterior circulation aneurysms by electrothrombosis using electrically detachable coils*. J Neurosurg, 77, 515-524.
97. Guglielmi, G., Vinuela, F., Dion, J. and G. Duckwiler (1991). *Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 2: preliminary clinical experience*. J Neurosurg, 76(2), 337-339.
98. Hacein-Bey, L., Connolly, E. S. Jr., Duong, H., Vang, M. C., Lazar, R. M et al. (1997). *Treatment of inoperable carotid aneurysms with endovascular carotid occlusion after extracranial-intracranial bypass surgery*. Neurosurgery, 41(6), 1225-1231.
99. Hart, R. G., Byer, J. A., Slaughter, J. R., Hewett, J. E. and J. D. Easton (1981). *Occurrence and implications of seizures in subarachnoid hemorrhage due to ruptured intracranial aneurysms*. Neurosurgery, 8(4), 417-421.
100. *Healthy People 2010*. Conference ed. Vol 1 and 2. Washington, DC: US Department of Health and Human Services, 2000 (objective 12.6)
101. Heiskanen, O. (1981). *Risk of bleeding from unruptured aneurysm in cases with multiple intracranial aneurysms*. J Neurosurg, 55(4), 524-526.
102. Higashida, R. T. Halbach, V. V., Hieshima, G. B. and L. Cahan (1988). *Cavernous carotid artery aneurysm associated with Marfan's syndrome: treatment by balloon embolization therapy*. Neurosurgery, 22(2), 297-300.
103. Higashida, R. T., Lahue B. J., Torbey, M. T., Hopkins, L. N., Leip, E. and D. F. Hanley (2007). *Treatment of unruptured intracranial aneurysms: a nationwide assessment of effectiveness*. Am J Neuroradiol, 28(1), 146-151.
104. Hochmuth, A., Spetzger, U. and M. Schumacher (2002). *Comparison of three-dimensional rotational angiography with digital subtraction angiography in the assessment of ruptured cerebral aneurysms*. Am J Neuroradiol, 23, 1199-1205.
105. Hofer, A., Hermans, M., Kubassek, N., Sitzer, M., Funke, H., Stögbauer, F., et al. (2003). *Elastin polymorphism haplotype and intracranial aneurysms are not associated in Central Europe*. Stroke, 34(5), 1207-1211.

106. Hoh, B. L., Rabinov, J. D., Pryor, J., Carter, B. S. and F. G. Barker (2003). *In-hospital morbidity and mortality after endovascular treatment of unruptured intracranial aneurysms in the United States, 1996-2000: effect of hospital and physician volume*. Am J Neuroradiol, 24, 1409-1420.
107. Hoh, B. L., Sistro, C. L., Firment, C. S., Fautheree, G. L., Velat, G. J. and J. H. Whiting (2007). *Bottleneck factor and height-width ratio: association with ruptured aneurysms in patients with multiple cerebral aneurysms*. Neurosurgery, 61(4), 716-722.
108. Norman, H. H. (1997). *Walter E. Dandy (1886-1946)*. Neurosurgery, 40(3), 642-646.
109. Housepian, E. M. and J. L. Pool (1958). *A systematic analysis of intracranial aneurysms from the autopsy file of the Presbyterian Hospital, 1914 to 1956*. J Neuropathol Exp Neurol, 17(3), 409-423.
110. Howard, G., Anderson, R., Sorlie, P., Andrews, V., Backlund, E. and G. L. Burke (1994). *Ethnic differences in stroke mortality between non-Hispanic whites, Hispanic whites, and blacks. The National Longitudinal Mortality Study*. Stroke, 25(11), 2120-2125.
111. Hsieh, C. T., Lin, E. Y., Tsai, T. H., Chiang, Y. H. and D. T. Ju (2007). *Delayed rupture of pre-existing cerebral aneurysm in a young patient with minor head trauma*. J Clin Neurosci, 14(11), 1120-1122.
112. Huston, J. J., Nicholas, D., Luetmer, P., Goodwin, K. D., Meyer, F. B., Wieber, D. O. and A. L. Weaver (1994). *Blinded prospective evaluation of sensitivity of MR angiography to known intracranial aneurysms: importance of aneurysm size*. Am J Neuroradiol, 15, 1607-1614
113. Iedzīvotāji un sociālie procesi. Centrālās statistikas pārvaldes datu bāzes. <http://data.csb.gov.lv>
114. Inagawa, T. (2005). *Risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage in patients in Izumo City, Japan*. J Neurosurg, 102(1), 60-67.
115. Inagawa, T. and A. Hirano (1990). *Autopsy study of unruptured incidental intracranial aneurysms*. Surg Neurol, 34(6), 361-365.
116. Inagawa, T., Tokuda, Y., Ohbayashi, N., Takaya, M. and K. Moritake (1995). *Study of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Izumo City, Japan*. Stroke, 26(5), 761-766.
117. Ingall, T., Asplund, K., Mähönen, M. and R. Bonita (2000). *A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study*. Stroke, 31(5), 1054-1061.
118. Inman, W. H. (1979). *Oral contraceptives and fatal subarachnoid haemorrhage*. BMJ. 2, 1468-1470.
119. Isaksen, J., Egge, A., Waterloo, K., Romner, B. and T. Ingebrigtsen (2002). *Risk factors for aneurysmal subarachnoid haemorrhage: the Tromsø study*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 73(2), 185-187.
120. Iwamoto, H., Kiyohara, Y., Fujishima, M., Kato, I., Nakayama, K., Sueishi, K. and M. Tsuneyoshi (1999). *Prevalence of intracranial saccular aneurysms in a Japanese community based on a consecutive autopsy series during a 30-year observation period. The Hisayama study*. Stroke, 30(7), 1390-1395.

121. Iwata, K., Misu, N., Terada, K., Kawai, S., Momose, M. and H. Nakagawa (1991). *Screening for unruptured asymptomatic intracranial aneurysms in patients undergoing coronary angiography*. J Neurosurg, 75(1), 52-55.
122. Jager, H. R., Ellamushi, H., Moore, E. A., Grieve, J. P., Kitchen, N. D. and W. J. Taylor (2000). *Contrast-enhanced MR angiography of intracranial giant aneurysms*. Am J Neuroradiol, 21, 1900-1907.
123. Jamous, M. A., Nagahiro, S., Kitazato, K. T., Satomi, J. and K. Satoh (2005). *Role of estrogen deficiency in the formation and progression of cerebral aneurysms. Part I: experimental study of the effect of oophorectomy in rats*. J Neurosurg, 103, 1046-1051.
124. Jayaraman, M. V., Mayo-Smith, W. W., Tung, G. A., Haas, R. A., Rogg, J. M., Mehta, N. R. and C. E. Doberstein (2004). *Detection of intracranial aneurysms: multi-detector row CT angiography compared with DSA*. Radiology, 230, 510-518.
125. Jerntorp, P. and G. Berglund (1992). *Stroke registry in Malmö, Sweden*. Stroke, 23(3), 357-361.
126. Johannig, J. M., Franklin, D. P., Han, D. C., Carey, D. J. and J. R. Elmore (2001). *Inhibition of inducible nitric oxide synthase limits nitric oxide production and experimental aneurysm expansion*. J Vasc Surg, 33(3), 579-586.
127. Johnston, S. C. (2006). *Rates of delayed rebleeding from intracranial aneurysms are low after surgical and endovascular treatment*. Stroke, 37, 1437.
128. Johnston, S. C. and R. A. Dudley (1999). *Surgical and endovascular treatment of unruptured cerebral aneurysms at university hospitals*. Neurology, 52(9), 799-805.
129. Johnston, S. C., Wilson, C. B., Halbach, V. V., Higashida, R. T., Dowd, C. F., McDermott, M. W., et al. (2000). *Endovascular and surgical treatment of unruptured cerebral aneurysms: comparison of risks*. Ann Neurol, 48(1), 11-19.
130. Jørgensen, H. S., Plesner, A. M., Hübbe, P. and K. Larsen (1992). *Marked increase of stroke incidence in men between 1972 and 1990 in Frederiksberg, Denmark*. Stroke, 23, 1701-1704.
131. Juvela, S. (2002). *Natural history of unruptured intracranial aneurysms: risks for aneurysm formation, growth, and rupture*. Acta Neurochir Suppl, 82, 27-30.
132. Juvela, S., Hillbom, M., Numminen, H. and P. Koskinen (1993). *Cigarette smoking and alcohol consumption as risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Stroke, 24, 639-646.
133. Juvela, S., Porras, M. and K. Poussa (2000). *Natural history of unruptured intracranial aneurysms: probability of and risk factors for aneurysm rupture*. J Neurosurg, 93(3), 379-387.
134. Juvela, S., Poussa, K. and M. Porras (2001). *Factors affecting formation and growth of intracranial aneurysms: a long-term follow-up study*. Stroke, 32, 485-491.
135. Kashal, R., Woo, D., Pal, P., Haverbusch, M., Xi, H., Moomaw, C., et al. (2007). *Subarachnoid hemorrhage: tests of association with apolipoprotein E and elastin genes*. BMC Med Genet, 31(8), 49.
136. Kasuya, H., Onda, H., Takeshita, M., Hori, T. and K. Takakura (2000). *Clinical features*

- of intracranial aneurysms in siblings. Neurosurgery, 46(6), 1301-1305.*
137. Kato, T., Hattori, H., Yorifuji, T., Tashiro, Y. and T. Nakahata (2001). *Intracranial aneurysms in Ehlers-Danlos syndrome type IV in early childhood. Pediatr Neurol, 25(4), 336-339.*
  138. Kayembe, K. N., Sasahara, M. and F. Hazaa (1984). *Cerebral aneurysms and variations in the circle of Willis. Stroke, 15(5), 846-850.*
  139. Kennedy, B. S., Kasl, S. V., Brass, L. M. and V. Vaccarino (2002). *Trends in hospitalized stroke for blacks and whites in the United States, 1980-1999. Neuroepidemiology, 21(3), 131-141.*
  140. Kerber, C. W., Imbesi, S. G. and K. Knox (1999). *Flow dynamics in a lethal anterior communicating artery aneurysm. Am J Neuroradiol, 20, 2000-2003.*
  141. Keuskamp, J., Murali, R. and K. H. Chao (2008). *High-dose intraarterial verapamil in the treatment of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg, 108(3), 458-463.*
  142. Khurana, V. G. and I. Meissner (2005). *The presence of tandem endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms identifying brain aneurysms more prone to rupture. J Neurosurg, 102, 526-531.*
  143. Khurana, V. G., Youvraj, R. S., Mangrum, W. I., McClelland, R. L., O'Kane, D. J., Meyer, F. B. and I. Meissner (2003). *Endothelial nitric oxide synthase T-786C single nucleotide polymorphism: a putative genetic marker differentiating small versus large ruptured intracranial aneurysms. Stroke, 34, 2555-2559.*
  144. Kim, K., Drummond, I., Ibraghimov-Beskrovnya, O., Klinger, K. and M. A. Arnaout (2000). *Polycystin 1 is required for the structural integrity of blood vessels. Proc Natl Acad Sci USA, 97(4), 1731-1736.*
  145. Kirkpatrick, P. J., Kirillos, R. W. and N. Higgins (2003). *Lessons to be learnt from the International Subarachnoid Haemorrhage Trial (ISAT). Br J Neurosurg, 17(1), 5-7.*
  146. Kissela, B. M., Sauerbeck, L., Woo, D., Khoury, J., Carrozzella, J., Pancioli, A., et al. (2002). *Subarachnoid hemorrhage: a preventable disease with a heritable component. Stroke, 33(9), 2152-2153.*
  147. Kissela, B., Schneder, A., Kleindorfer, D., Khoury, J., Miller, R. and K. Alwell (2004). *Stroke in biracial population: the excess burden of stroke among blacks. Stroke, 35, 426-431.*
  148. Klatsky, A. L., Armstrong, M. A., Friedman, G. D. and S. Sidney (2002). *Alcohol drinking and risk of hemorrhagic stroke. Neuroepidemiology, 21(3), 115-122.*
  149. Kleinpeter, G. and S. Lehr (2002). *Is hypertension a major risk factor in aneurysmal subarachnoid hemorrhage? Wien Klin Wochenschr, 114(8-9), 285-286.*
  150. Klotzsch, C., Bozzato, A., Lammers, G., Mull, M., Lennartz, B. and J. Noth (1999). *Three-dimensional transcranial color-coded sonography of cerebral aneurysms. Stroke, 1999, 30, 2285-2290*
  151. Knekt, P., Reunanen, A., Aho, K., Heliövaara, M., Rissanen, A., Aromaa, A. and O. Impivaara (1991). *Risk factors for subarachnoid hemorrhage in a longitudinal population*

- study*. J Clin Epidemiol, 44(9), 933-939.
152. Koivisto, T., Vanninen, R., Hurskainen, H., Saari, T., Hernesniemi, J. and M. Vapalahti (2000). *Outcomes of early endovascular versus surgical treatment of ruptured cerebral aneurysms: a prospective randomized study*. Stroke, 31, 2369-2377.
  153. Kojima, M., Nagasawa, S., Lee, Y. E., Takichi, Y., Tsuda, E. and N. Mabuchi (1998). *Asymptomatic familial cerebral aneurysms*. Neurosurgery, 43(4), 776-781.
  154. Kolominsky-Rabas, P. L., Sarti, C., Heuschmann, P. U., Graf, C., Siemonsen, S. and B. Neundoerfer (1998). *A prospective community-based study of stroke in Germany - the Erlangen Stroke Project (ESPro). Incidence and case fatality at 1, 3, and 12 months*. Stroke, 29, 2501-2506.
  155. Komotar, R. J., Mocco, J. and R. A. Solomon (2008). *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, 62(1), 183-193.
  156. Kowachi, I., Colditz, G. A., Stampfer, M. J., Willett, W. C., Manson, J. E., Rosner, B., et al. (1993). *Smoking cessation and decreased risk of stroke in women*. J Am Med Assoc, 269, 232-236.
  157. Kowalski, R. G., Claassen, J., Kreiter, K. T., Ostapkovich, N. D., Connolly, E. S. and S. A. Mayer (2004). *Initial misdiagnosis and outcome after subarachnoid hemorrhage*. JAMA, 291(7), 866-869.
  158. Krex, D., König, I. R., Ziegler, A., Schackert, H. K. and G. Schackert (2004). *Extended single nucleotide polymorphism and haplotype analysis of the elastin gene in caucasians with intracranial aneurysms provides evidence for racially/ethnically based differences*. Cerebrovasc Dis, 18(2), 104-110.
  159. Krex, D., Röhl, H., König, I. R., Ziegler, A., Schackert, H. K. and G. Schackert (2003). *Tissue inhibitor of metalloproteinases-1, -2, and -3 polymorphisms in a white population with intracranial aneurysms*. Stroke, 34(12), 2817-2821.
  160. Krex, D., Schackert, H. K. and G. Schackert (2001). *Genesis of cerebral aneurysms - an update*. Acta Neurochir, 142, 429-449.
  161. Kirschek, B., Kasuya, H., Akagawa, H., Tajima, a., Narita, A., Onda, H., et al. (2006). *Using endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms to identify intracranial aneurysms more prone to rupture in Japanese patients*. J Neurosurg, 105(5), 717-722.
  162. Kubota, M., Yamaura, A. and J. Ono (2001). *Prevalence of risk factors for aneurysmal subarachnoid haemorrhage: results of a Japanese multicentre case control study for stroke*. Br J Neurosurg, 15(6), 474-478.
  163. Kunze, A. K., Annecke, A., Wigger, F., Lichy, C., Buggle, F. and H. Schnippering (2000). *Recent infection as a risk factor for intracerebral and subarachnoid hemorrhages*. Cerebrovasc Dis, 10(5), 352-358.
  164. Kupersmith, M. J., Hurst, R., Berenstein, A., Choi, I. S., Jafar, J. and J. Ransohoff (1992). *The benign course of cavernous carotid artery aneurysms*. J Neurosurg, 77(5), 690-693.
  165. Kurth, T., Kase, C. S., Berger, K., Schaeffner, E. S., Buring, J. E. and J. M. Gaziano (2003). *Smoking and the risk of hemorrhagic stroke in men*. Stroke, 34(5), 1151-1155.



166. Labovicz, D. L., Halim, A. X., Brent, B., Boden-Albala, B., Hauser, W. A. and R. L. Sacco (2006). *Subarachnoid hemorrhage incidence among Whites, Blacks and Caribbean Hispanics: the Northern Manhattan Study*. *Neuroepidemiology*, 26(3), 147-150.
167. Lanzino, G. and K. Fraser (2006). *Treatment of ruptured intracranial aneurysms since the International Subarachnoid Aneurysm Trial: practice utilizing clip ligation and coil embolization as individual or complementary therapies*. *J Neurosurg*, 104, 334-349.
168. Larson, J. J., Tew, J., M., Jr., Tomsick, T. A. and H. R. van Loveren (1987). *Treatment of aneurysms of the internal carotid artery by intravascular balloon occlusion: long-term follow-up of 58 patients*. *J. Neurosurg*, 66, 40-46.
169. Latter, D. A., Ricci, M. A., Forbes, R. D. and A. M. Graham (1989). *Internal carotid artery aneurysm and Marfan's syndrome*. *Can J Surg*, 32(6), 463-466.
170. Lauria, G., Gentile, M., Fassetta, G., Casett, I., Agnoli, F., Andreotta, G., et al. (1995). *Incidence and Prognosis of Stroke in the Belluno Province, Italy*. *Stroke*, 26, 1787-1793.
171. Leblanc, R. (1987). *The minor leak preceding subarachnoid hemorrhage*. *J Neurosurg*, 66(1), 35-39.
172. Leblanc, R. (1996). *Familial cerebral aneurysms: a bias for women*. *Stroke*, 27, 1050-1054.
173. Leblanc, R., Melanson, D., Tampieri, D. and R. Guttmann (1995). *Familial cerebral aneurysms: A study of 13 families*. *Neurosurgery*, 37(4), 633-639.
174. Lee, R. M. (1995). *Morphology of cerebral arteries*. *Pharmacol Ther*, 66(1), 149-173.
175. Li, M., H., Gao, B. L., Fang, C., Gu, B. X., Cheng, Y. S., Wang, W. and G. Scotti (2006). *Angiographic follow-up of cerebral aneurysms treated with Guglielmi detachable coils: an analysis of 162 cases with 173 aneurysms*. *Am J Neuroradiol*, 27(5), 1107-1112.
176. Litchfield, W. R., Anderson, B. F. Weiss, R. J., Lifton, R. P. and R. G. Dluhy (1998). *Intracranial aneurysm and hemorrhagic stroke in glucocorticoid-remediable aldosteronism*. *Hypertension*, 31, 445-450.
177. Ljunggren, B., Saveland, H. and Brandt (1985). *Early operation and overall outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. *J Neurosurg*, 62, 547-551.
178. Locksley, H. B. (1966). *Natural history of subarachnoid hemorrhage, intracranial aneurysms and arteriovenous malformations*. *J Neurosurg*, 25(3), 321-368.
179. Loeys, B. L., Chen, J., Neptune, E. R., Judge, D. P., Podowski, M., Holm, T., et al. (2005). *A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2*. *Nat Genet*, 37, 275-281.
180. Loeys, B. L., Schwarze, U., Holm, T., Callewaert, B. L., Thomas, G. H., Pannu, H., et al. (2006). *Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF- $\beta$  receptor*. *N Engl J Med*, 355, 788-798.
181. Longstreth, W. T., Nelson, L. M., Koepsell, T. D. and G. van Bell (1984). *Subarachnoid hemorrhage and hormonal factors in women: a population-based case-control study*. *Ann Int Med*, 121(3), 168-173.
182. Longstreth, W. T., Nelson, L. M., Koepsell, T. D. and G. van Belle (1992). *Cigarette smoking, alcohol use, and subarachnoid hemorrhage*. *Stroke*, 23, 1242-1249

183. Longstreth, W. T., Nelson, L. M., Koepsell, T. D. and G. van Belle (1993). *Clinical course of spontaneous subarachnoid hemorrhage: a population-based study in King County, Washington*. Neurology, 43(4), 712-718.
184. Longstreth, W. T., Nelson, L. M., Koepsell, T. D. and G. van Belle (1994). *Subarachnoid Hemorrhage and Hormonal Factors in Women: A Population-based Case-Control Study*. Ann Int Med, 121(3), 168-173.
185. Lozier, A. P., Connolly, E. S., Lavine, S. D. and R. A. Solomon (2002). *Guglielmi detachable coil embolization of posterior circulation aneurysm: a systematic review of the literature*. Stroke, 33, 2509-2518.
186. Lubricz, B., Gauvrit, J. Y. and X. Leclerc (2003). *Giant aneurysms of the internal carotid artery: endovascular treatment and long-term follow-up*. Neuroradiology, 45, 650-655.
187. Lusseveld, E., Brilstra, E. H., Nijssen, P. C. G., van Rooij, W. J. J., Sluzewski, M., Tulleken, C. A. F., et al. (2002). *Endovascular coiling versus neurosurgical clipping in patients with a ruptured basilar tip aneurysm*. J Neurol Neurosurg Psychiatry
188. Ma, B., Harbaugh, R. E. and M. L. Raghavan (2004). *Three-dimensional geometrical characterization of cerebral aneurysms*. Ann Biomed Eng, 32(2), 264-273.
189. Macfarlane, T. W., Canham, P. B. and M. R. Roach (1982). *Shape changes at the apex of isolated human cerebral bifurcations with changes in transmural pressure*. Stroke, 14, 70-76.
190. Mackenzie, J. M. (1991). *The anatomy of aneurysm-bearing circles of Willis*. Clin Neuropathol, 10(4), 187-189.
191. Marzatico, F., Gaetani, P., Tartara, F., Bertorelli, L., Feletti, F., Adinolfi, D., et al. (1998). *Antioxidant status and alpha1-antiproteinase activity in subarachnoid hemorrhage patients*. Life Sci, 63(10), 821-826.
192. Matsuda, N., Watanabe, K., Saito, A., Matsumura, K. and M. Ichikawa (2007). *Circumstances, activities, and events precipitating aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. J Stroke Cerebrovasc Dis, 16(1), 25-29.
193. Maurice-Williams, R. S. (2004) *Aneurysm surgery after the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT)*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 75(6), 807-808.
194. McCormick, W. F. and G. J. Acosta-Rua (1970). *The size of intracranial saccular aneurysms. An autopsy study*. J Neurosurg, 33(4), 422-427.
195. McCormick, W. F. and J. D. Nofzinger (1965). *Saccular intracranial aneurysms: an autopsy study*. J Neurosurg, 22, 155-159.
196. McDonald, J. A. and D. G. Kelly (1980). *Degradation of fibronectin by human leukocyte elastase*. J Biol Chem, 255(8), 8848-8858.
197. Mineharu, Y., Inoue, K., Inoue, S., Yamada, S., Nozaki, K., Takenaka, K., et al. (2006). *Association analysis of common variants of ELN, NOS2A, APO and ACE2 to intracranial aneurysm*. Stroke, 37(5), 1189-1194.
198. Molyneux, A. J., Cekirge, S., Saatci, I. and G. Gal (2004). *Cerebral aneurysm multicenter European Onyx (CAMEO) trial: results of a prospective observational study in 20 european centers*. Am J Neuroradiol, 25, 39-51.

199. Molyneux, A. J. and R. S. Kerr (2005). *International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion*. *Lancet*, 366, 809-817.
200. Molyneux, A. and R. Kerr (2002). *International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial*. *Lancet*, 360, 1267-1274.
201. Murayama, Y., Viñuela, F., Tateshima, S., Song, J. K., Gonzalez, N. R. and M. P. Wallace (2001). *Bioabsorbable polymeric material coils for embolization of intracranial aneurysms: a preliminary experimental study*. *J Neurosurg*, 94, 454-463.
202. Murphy, K. J., Houdart, E., Szopinski, K. T., Levrier, O., Guimaraens, L., Kühne, D., et al. (2001). *Mechanical detachable platinum coil: report of the European phase II clinical trial in 60 patients*. *Radiology*, 219, 541-544.
203. Nader-Sepahi, A., Casimiro, M., Sen, J. and N. D. Kitchen (2004). *Is aspect ratio a reliable predictor of intracranial aneurysm rupture?* *Neurosurgery*, 54(6), 1343-1347.
204. Nagashima, M., Nemoto, M., Hadeishi, H., Suzuki, A. and N. Yasui (1993). *Unruptured aneurysms associated with ischaemic cerebrovascular diseases. Surgical indication*. *Acta Neurochir*, 124(2), 71-78.
205. Nahed, B. V., Bydon, M., Ozturk, A. K., Bilguvar, K., Bayrakli, F. and G. Murat (2007). *Genetics of intracranial aneurysms*. *Neurosurgery*, 60, 213-226.
206. Nahed, B. V., Seker, A., Guclu, B., Ozturk, A. K., Finberg, K., Hawkins, A. A., et al. (2005). *Mapping a Mendelian form of intracranial aneurysm to 1p34.3-p36.13*. *Am J Hum Genet*, 79, 172-179.
207. Nakagawa, T., Hashi, K., Kurokawa, Y. and A. Yamamura (1999). *Family history of subarachnoid hemorrhage and the incidence of asymptomatic unruptured cerebral aneurysms*. *J Neurosurg*, 91(3), 391-395.
208. Nakatomi, H., Segawa, H., Kurata, A., Shiokawa, Y., Nagata, K., Kamiyama, H., et al. (2000). *Clinicopathological study of intracranial fusiform and dolichoectatic aneurysms: insight on the mechanism of growth*. *Stroke*, 31(4), 896-900.
209. Nishioka, H., Torner, J. C., Graf, C. J., Kassell, N. F., Sahs, A. L. and L. C. Goettler (1984). *Cooperative study of intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage: a long-term prognostic study. II. Ruptured intracranial aneurysms managed conservatively*. *Arch Neurol*, 41(11), 1142-1146.
210. Ogawa, T., Inugami, A. and H. Fujita (1995). *MR diagnosis of subacute and chronic subarachnoid hemorrhage: comparison with CT*. *Am J Roentgenol*, 65, 1257-1262.
211. Ohashi, Y., Horikoshi, T., Sugita, M., Yagishita, T. and H. Nukui (2004). *Size of cerebral aneurysms and related factors in patients with subarachnoid hemorrhage*. *Surg Neurol*, 61(3), 239-245.
212. Ohkuma, H., Tabata, H., Suzuki, S. and S. Islam (2003). *Risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Aomori, Japan*. *Stroke*, 34, 96-100.
213. Ohyama, T., Ohara, S. and F. Momma (1992). *Aneurysm of the cervical internal carotid artery*. *Neurol Med Chir*, 32, 965-968.

214. Okahara, M., Kiyosue, H., Yamashita, M., Nagatomi, H., Hata, H., Toshiyuki, S., Sagara, Y. and H. Mori (2003). *Diagnostic accuracy of magnetic resonance angiography for cerebral aneurysms in correlation with 3D-digital subtraction angiographic images. A study of 133 aneurysms.* Am J Roentgenol, 180, 55-64.
215. Okuyama, T., Saito, K., Hirano, A., Irie, S., Inagaki, T. and S. Unamura (1999). *Size and location of ruptured cerebral aneurysms diagnosed by three dimensional computed tomographic angiography.* No Shinkei Geka, 27(11), 993-997.
216. Okuyama, T., Sasamori, Y., Takahashi, H., Fukuyama, K. and K. Saito (2004). *Study of multiple cerebral aneurysms comprised of both ruptured and unruptured aneurysm-an analysis of incidence rate with respect to site and size.* No Shinkei Geka, 32(2), 121-125.
217. Onda, H., Kasuya, H., Yoneyama, T., Hori, T., Nakajima, T. and I. Inoue (2003). *Endoglin is not a major susceptibility gene for intracranial aneurysm among Japanese.* Stroke, 34, 1640-1644.
218. Onda, H., Kasuya, H., Yoneyama, T., Takakura, K., Hori, T., Takeda, J., et al. (2001). *Genomewide-linkage and haplotype-association studies map intracranial aneurysm to chromosome 7q11.* Am J Hum Genet, 69, 804-819.
219. Orz, Y., Kobaash, S., Osawa, M. and Y. Tanaka (1997). *Aneurysm size: a prognostic factor for rupture.* Br J Neurosurg, 11(2), 144-149.
220. Osborne, A. G. (1999). *Heritable disorders.* In: Joice-Rachel J, Delois P, eds. Diagnostic Cerebral Angiography: second edition.
221. Otten, M. W., Teutsch, S. M., Williamson, D. F. and J. S. Marks (1990). *The effect of known risk factors on the excess mortality of black adults in the United States.* JAMA, 263(6), 845-850.
222. Pandey, A. S., Koebbe, C., Rosenwasser, R. H. and E. Veznedaroglu (2007). *Endovascular coil embolization of ruptured and unruptured posterior circulation aneurysms: review of a 10-year experience.* Neurosurgery, 60(4), 636-637.
223. Pant, B., Arita, K., Kurisu, K., Tominaga, A., Wguchi, K. and T. Uozumi (1997). *Incidence of intracranial aneurysm associated with pituitary adenoma.* Neurosurg Revm, 20(1), 13-17.
224. Pascoe, L., Curnow, K. M., Slutsker, L., Connell, J. M., Speiser, P W., New, M. I., et al. (1992). *Glucocorticoid-suppressible hyperaldosteronism results from hybrid genes created by unequal crossovers between CYP11B1 and CYP11B2.* Prot Nat Acad Sci USA, 89, 8327-8331.
225. Pepin, S. U., Superti-Furga, A., Byers, P. H. (2000). *Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type.* N Engl J Med, 342(10), 673-680.
226. Petitti, D. B. and J. Wingerd (1978). *Use of oral contraceptives, cigarette smoking, and risk of subarachnoid haemorrhage.* Lancet, 29(2), 234-235.
227. Pezzini, A., Magoni, M., Corda, L., Pini, L., Medicin, D., Crispino, M., et al. (2002). *Alpha-1-antitrypsin deficiency - associated cervical artery dissection: report of three cases.* Eur Neurol, 47(4), 201-204.
228. Philip, M. W., Evelyn, M. and M. Joanna (2001). *Intracranial aneurysms: CT angiography and MR angiography for detection - prospective blinded comparison in a*

- large patient cohort. Radiology, 219, 739-749.*
229. Pirson, Y., Chauveau, D. and V. Torres (2002). *Management of cerebral aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. J Am Soc Nephrol, 13, 269-276.*
  230. Plaschke, M., Auer, D., Trapp, T., Trenkwalder, P. and C. Trenkwalder (1996). *Severe spontaneous carotid artery dissection and multiple aneurysmal dilatations. A case report. Angiology, 47(9), 919-923.*
  231. Plow, E. F. (1982). *A potential mechanism for activation of the alternative fibrinolytic pathway. J Clin Invest, 69(3), 564-572.*
  232. Polmear, A. (2003). *Sentinel headaches in aneurysmal subarachnoid haemorrhage: what is the true incidence? A systematic review. Cephalalgia, 23(10), 933-934.*
  233. Pope, F. M., Dorling, J., Nicholls, A. C. and J. Webb (1983). *Molecular abnormalities of collagen: a review. J R Soc Med, 76, 1050-1062.*
  234. Pope, F. M., Martin, G. R., Lichtenstein, J. R., Penttinen, R., Gerson, B., Rowe, D. W. And V. A. McKusick (1975). *Patients with Ehlers-Danlos syndrome type IV lack type III collagen. Proc Nat Acad Sci USA, 72(4), 1314-1316.*
  235. Pouratian, N. and R. J. Oskouian (2006). *Endovascular management of unruptured intracranial aneurysms. Jneurol Neurosurg Psychiatry, 77, 572-578.*
  236. Qureshi, A. I., Mohammad, Y., Yahia, A. M., Luft, A. R., Sharma, M., Tamargo, R. J. and M. R. Frankel (2000). *Ischemic events associated with unruptured intracranial aneurysms: multicenter clinical study and review of the literature. Neurosurgery, 46(2), 282-289.*
  237. Qureshi, A. I., Sure, M. F., Yahia, A. M., Suarez, . I., Guterman, L. R. and L. N. Hopkins (2001). *Risk factors for subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery, 49(3), 607-613.*
  238. Rabinstein, A. A., Pichelmann, M. A., Friedman, J. A., Piepgras, D. G., Nichols, D. A., McIver, J. I., et al. (2003). *Symptomatic vasospasm and outcomes following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a comparison between surgical repair and endovascular coil occlusion. J Neurosurg, 98, 319-325.*
  239. Raftopoulos, C., Goffette, P., Vaz, G. and N. S. Ramzi (2003). *Surgical clipping may lead to better results than coil embolization: results from a series of 101 consecutive unruptured intracranial aneurysms. Neurosurgery, 52(6), 1280-1287.*
  240. Raghavan, M. L., Ma, B. and R. E. Harbaugh (2005). *Quantified aneurysm shape and rupture risk. J Neurosurg, 102(2), 355-362.*
  241. Rand-Hendriksen, S., Wekre, L. L. and B. Paus (2006). *Ehlers-Danlos syndrome - diagnosis and subclassification. Tidsskr Nor Laegeforen, 126(15), 1903-1907.*
  242. Raymond, J. and D. Roy (2003). *Endovascular treatment of intracranial aneurysms with radioactive coils: initial clinical experience. Stroke, 34, 2801-2806.*
  243. Raymond, J., Roy, D., Weill, A., Guklbert, F., Nguyen, T., Molyneux, et al. (2008). *Unruptured intracranial aneurysms: Their illusive natural history and why subgroup statistics cannot provide normative criteria for clinical decisions or selection criteria for a randomized trial. J Neuroradiol, 31 [Epub ahead of print]*
  244. Reijneveld, J. C., Wermer, M., Boonman, Z., van Gijn, J. and G. J. Rinkel (2000). *Acute*

- confusional state as presenting feature in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: frequency and characteristics.* J Neurol, 247(2), 112-116.
245. Remold-O'Donnell, E., Nixon, J. C. and R. M. Rose (1989). *Elastase inhibitor: characterization of the human elastase inhibitor molecule associated with monocytes, macrophages, and neutrophils.* J Exp Med, 169, 1071-1086.
  246. Ribourtout, E. and J. Raymond (2004). *Gene therapy and endovascular treatment of intracranial aneurysms.* Stroke, 35, 786-793.
  247. Rinkel, G. J. E., Feigin, V. L., Algra, A. and J. van Gijn (2000). *Circulatory volume expansion therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage.* Cochrane Database Syst Rev, (2): CD000483. DOI: 10.1002/14651858. CD000483.
  248. Rinkel, G. J., Djibuti, M., Algra, A. and J. van Gijn (1998). *Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systemic review.* Stroke, 29(1), 251-256.
  249. Rinne, J., Hernesniemi, J., Niskanen, M. and M. Vapalahti (1996). *Analysis of 561 patients with 690 middle cerebral artery aneurysms: anatomic and clinical features as correlated to management outcome.* Neurosurgery, 38(1), 2-11.
  250. Robinson, P. N., Artaega-Solis, E., Baldock, C., Collod-Bérout, G., Booms, P., Paepe, A. D., et al. (2006). *The molecular genetics of Marfan syndrome and related disorders.* J Med Genet, 43, 769-787.
  251. Ronkainen, A., Hernesniemi, J., Puranen, M., Niemikukia, L., Vanninen, R. and M. Ryyänänen (1997). *Familial intracranial aneurysms.* Lancet, 8, 380-384.
  252. Ronkainen, A., Hernesniemi, J. and M. Ryyänen (1993). *Familial subarachnoid hemorrhage in east Finland, 1977-1990.* Neurosurgery, 33(5), 787-796.
  253. Ronkainen, A., Puranen, M. I., Hernesniemi, J. A., Vanninen, R. L., Oartenen, P. L. and J. T. Saari (1995). *Intracranial aneurysms: MR angiographic screening in 400 asymptomatic individuals with increased familial risk.* Radiology, 195(1), 35-40.
  254. Roy, D., Raymond, J., Bouthillier, A., Bojanowski, M. W., Mouldjian, R. and G. l'Esperance (1997). *Endovascular treatment of ophthalmic segment aneurysms with Guglielmi detachable coils.* Am J Neuroradiol, 29(1), 251-256.
  255. Ruggieri, P. M., Poulos, N., Masary, T. J., Ross, J. S., Obuchowski, N. A., Awad, I. A., et al. (1994). *Occult intracranial aneurysms in polycystic kidney disease: screening with MR angiography.* Radiology, 191(1), 18-20.
  256. Ruigrok, Y. M., Seitz, . S., Wolterink, S., Rinkel, G. J., Wijmenga, C. and Z. Urban (2004). *Association of polymorphisms and haplotypes in the elastin gene in Dutch patients with sporadic aneurysmal subarachnoid hemorrhage.* Stroke, 35, 2064-2068.
  257. Sacco, R. L., Boden-Albala, B., Gan, R., Chen, X., Kargman, D. E., Shea, S., et al. (1998). *Stroke incidence among white, black, and Hispanic residents of an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study.* Am J Epidemiol, 147(3), 259-268.
  258. Sakas, D. E., Dias, L. S. and D. Beale (1995). *Subarachnoid haemorrhage presenting as head injury.* BMJ, 310, 1186-1187.
  259. Sankai, T., Iso, H., Shimamoto, T., Kitamura, A., Naio, Y., Sato, S., et al. (2000). *Prospective study on alcohol intake and risk of subarachnoid hemorrhage among*

- Japanese men and women.* Alcohol Clin Exp Res, 24(3), 386-389.
260. Scanarini, M., Mingrino, S., Zuccarello, M. and G. Trincia (1978). *Scanning electron microscopy of biopsy specimens of ruptured intracranial saccular aneurysms.* Acta Neuropathol, 44, 131-134.
  261. Schievink, W. I. (1997). *Intracranial aneurysms.* N Engl J Med, 226(1), 28-40.
  262. Schievink, W. I., Karemaker, J. M., Hageman, L. M. and D. J. van der Werf (1989). *Circumstances surrounding aneurysmal subarachnoid hemorrhage.* Surg Neurol, 32(4), 266-272.
  263. Schievink, W. I., Katzmann, J. A. and D. G. Piepgras (1998). *Alpha-1-antitrypsin deficiency in spontaneous intracranial arterial dissections.* Cerebrovasc Dis, 8(1), 42-44.
  264. Schievink, W. I., Katzmann, J. A., Piepgras, D. G. and D. J. Schaid (1996). *Alpha-1-antitrypsin phenotypes among patients with intracranial aneurysms.* J Neurosurg, 84(5), 781-784.
  265. Schievink, W. I., Limburg, M., Oorthuys, J. W., Fleury, P. and F. M. Pope (1990). *Cerebrovascular disease in Ehlers-Danlos syndrome type IV.* Stroke, 21, 626-632.
  266. Schievink, W. I., Link, M. J., Piepgras, D. G. and R. F. Spetzler (2002). *Intracranial aneurysm surgery in Ehlers-Danlos syndrome Type IV.* Neurosurgery, 51(3), 607-611.
  267. Schievink, W. I., Mokri, B. and D. G. Piepgras (1992). *Angiographic frequency of saccular intracranial aneurysms in patients with spontaneous cervical artery dissection.* J Neurosurg, 76(1), 62-66.
  268. Schievink, W. I., Parisi, J. E., Piepgras, D. G. and V. V. Micels (1997). *Intracranial aneurysms in Marfan's syndrome: an autopsy study.* Neurosurgery, 41(4), 866-871.
  269. Schievink, W. I., Prakash, U. B., Piepgras, D. G. and B. Mokri (1994). *Alpha 1-antitrypsin deficiency in intracranial aneurysms and cervical artery dissection.* Lancet, 19(8895), 452-453.
  270. Schievink, W. I., Puumala, M. R., Meyer, F. B., Raffel, C., Katzmann, J. A. and J. E. Parisi (1996). *Giant intracranial aneurysm and fibromuscular dysplasia in an adolescent with  $\alpha 1$ -antitrypsin deficiency. Case report.* J Neurosurg, 85, 503-506.
  271. Schievink, W. I., Riendinger, M., Jhutti, T. K. and P. Simon (2004). *Racial Disparities in Subarachnoid Hemorrhage Mortality: Los Angeles County, California, 1985-1998.* Neuroepidemiology, 23(6), 299-305.
  272. Schievink, W. I., Schaid, D. J., Michels, V. V. and D. G. Piepgras (1995). *Familial aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a community-based study.* J Neurosurg, 83(3), 426-429.
  273. Schievink, W. I., Torres, V. E., Piepgras, D. G. and D. O. Wiebers (1992). *Saccular intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease.* J Am Soc Nephrol, 3, 88-95.
  274. Schievink, W. I., van der Werf, D. J., Hageman, L. M. and J. J. Dreissen (1988). *Referral pattern of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage.* Surg Neurol, 29(5), 367-371.
  275. Schrier, R. W., Belz, M. M., Johnson, A. M., Kaehny, W. D., Hughes, R. L., Rubinstein,

- D. and P. A. Gabow (2004). *Repeat imaging for intracranial aneurysms in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease with initially negative studies: a prospective ten-year follow-up*. J Am Soc Nephrol, 15(4), 1023-1028.
276. Sellar, R. (2005). *The management of ruptured cerebral aneurys: life after ISAT*. Practical Neurology, 5, 28-37.
277. Serbinenko, F. A. (1971). *Catheterization and occlusion of major cerebral vessels and prospects for the development of vascular neurosurgery*. Vopr Neurokhir, 35, 17-27.
278. Serbinenko, F. A. (1974). *Balloon catheterization and occlusion of major cerebral vessels*. Neurosurgery, 41, 125-145.
279. Shojima, M., Oshima, M., Takaqi, K., Torii, R., Hayakawa, M., Katada, K., et al. (2004). *Magnitude and role of wall shear stress on cerebral aneurysm. Computational fluid dynamic study of 20 middle cerebral artery aneurysms*. Stroke, 35(11), 2500-2505
280. Slingernberg, E. J. (1980). *Complications during intravascular diagnostic manipulations in the Ehlers-Danlos syndrome*. Neth J Surg, 32(2), 56-58.
281. Song, M. K., Kim, M. K., Kim, T. S., Joo, S. P., Park, M. S., Kim, B. C. and K. H. Cho (2006). *Endothelial nitric oxide gene T-786C polymorphism and subarachnoid hemorrhage in korean population*. J Korean Med Sci, 21, 922-926.
282. St Jean, P., Hart, B., Webster, M., Steed, D., Adamson, J., Powell, J., et al. (1996). *Alpha-1-antitrypsin deficiency in aneurysmal disease*. Hum Hered, 46(2), 92-97.
283. Stampfer, M. J., Colditz, G. A., Willett, W. C., Speizer, F. E. and C. H. Hennekens (1988). *A prospective study of moderate alcohol consumption and the risk of coronary disease and stroke in women*. N Engl J Med, 319(5), 267-273.
284. Stehbens, W. E. (1963). *Aneurysms and anatomical variation of cerebral aneurysms*. Archs Path, 75, 45-64.
285. Stehbens, W. E. (1972). *Pathology of the cerebral blood vessels chapter Intracranial arterial aneurysms*. New York: C. V. Mosby Co.
286. Stehbens, W. E., Delahunt, B. and A. D. Hilless (1989). *Early berry aneurysm formation in Marfan's syndrome*. Surg Neurol, 31(3), 200-202.
287. Stober, T., Sen, S., Anstätt, T., Freier, G. and K. Schimrigk (1985). *Direct evidence of hypertension and the possible role of post-menopause oestrogen deficiency in the pathogenesis of berry aneurysms*. J Neurol, 232(2), 67-72.
288. Stock, K. W., Radue, E. W., Jacob, A. L., Bao, X. S. and W. Steinbrich (1995). *Intracranial arteries: prospective blinded comparative study of MR angiography and DSA in 50 patients*. Radiology, 195, 451-456.
289. Suarez, J. I., Tarr, R. W. and W. R. Selman (2006). *Aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. N Engl J Med, 354, 387-396.
290. Sudlow, C. L. and C. P. Warlow (1997). *International Stroke Incidence Collaboration. Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types*. Stroke, 28(3), 491-499.
291. Sugai, Y., Hamamoto, Y., Ookubo, T. and K. So (1994). *Angiographical frequency of unruptured incidental intracranial aneurysms*. No Shinkei Geki, 22(5), 429-432.



292. Suh, I., Jee, S. H., Kim, H. C., Nam, C. M., Kim, I. S. and L. J. Appel (2001). *Low serum cholesterol and haemorrhagic stroke in men: Korea Medical Insurance Corporation Study*. Lancet, 24(9260), 922-925.
293. Sutherland, D. J., Ruse, J. L. and J. C. Laidlaw (1996). *Hypertension, increased aldosterone secretion and low plasma renin activity relieved by dexamethasone*. Can Med Assoc J, 95(22), 1109-1119.
294. Suzuki, J. and H. Ohara (1986). *Clinicopathological study of cerebral aneurysms*. J Neurosurg, 48, 505-514.
295. Szaflarski, J. P., Rackley, A. Y., Kleindorfer, D. O., Khoury, J., Woo, D., Miller, R., et al. (2007). *Incidence of seizures in the acute phase of stroke: A population-based study*. Epilepsia, 10, 1528-1167.
296. Takenaka, K., Sakai, H., Yamakawa, H., Yoshimura, S., Kumagai, M., Yamakawa, H., et al. (1999). *Polymorphism of the endoglin gene in patients with intracranial saccular aneurysms*. J Neurosurg, 90(5), 935-938.
297. Tanaka, H., Ueda, Y., Date, C., Baba, T., Yamashita, H., Hayashi, M., et al. (1981). *Incidence of stroke in Shibata, Japan: 1976-1978*. Stroke, 12(4), 460-466.
298. Tanizaki, Y., Kiyohara, Y., Kato, I., Iwamoto, H., Nakayama, K., Shinohara, N., et al. (2000). *Incidence and risk factors for subtypes of cerebral infarction in a general population: the Hisayama study*. Stroke, 31(11), 2616-2622.
299. Teunissen, L. L., Rinkel, G. J., Algra, A. and J. van Gijn (1996). *Risk Factors for Subarachnoid Hemorrhage. A systematic review*. Stroke, 27, 544-549.
300. The ACROSS Group. (2000). *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, 31, 1843-1850.
301. Thrift, A. G. (2004). *Cholesterol is associated with stroke, but is not a risk factor*. Stroke, 35, 1524-1525
302. Thrift, A. G., Dewey, H. M., Macdonnell, R. A., McNeil, J. J. and G. A. Donnan (2001). *Incidence of the major stroke subtypes: initial findings from the North East Melbourne stroke incidence study (NEMESIS)*. Stroke, 32(8), 1732-1738.
303. Todd, N.V., Howie, J. E. and J. D. Miller (1990). *Norman Dott's contribution to aneurysm surgery*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 53(6), 455-458
304. Todor, D. R., Lewis, I., Bruno, G. and D. Chyatte (1998). *Identification of a serum gelatinase associated with the occurrence of cerebral aneurysms as pro-matrix metalloproteinase-2*. Stroke, 29, 1580-1583.
305. Toole, J. F., Robinson, M. K. and M. Mercuri (1989). *Primary subarachnoid hemorrhage*. In: Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL, eds. Handbook of Clinical Neurology: Vascular Diseases, Part III
306. Torres, V. E., Xi Chen, Y. C., Wu, G. Q., Geng, L., Cleghorn, K. A., Johnson, C. M. and S. Somlo (2001). *Vascular expression of polycystin-2*. J Am Soc Nephrol, 12(1), 1-9.
307. Turner, C. L. and J. N. Higgins (2005). *Intracranial aneurysms treated with endovascular coils: detection of recurrences using unenhanced and contrast-enhanced transcranial*

- color-coded duplex sonography*. Stroke, 36, 2654-2659.
308. Ueda, K., Hasuo, Y., Kiyohara, Y., Wada, J., Kawano, H., Kato, I., et al. (1988). *Intracerebral hemorrhage in a Japanese community, Hisayama: incidence, changing pattern during long-term follow-up, and related factors*. Stroke, 19, 48-52.
  309. Ujiie, H., Liepsch, D. W., Goetz, M., Yamaguchi, R. Y., Yonetani, H. and K. Takakura (1996). *Hemodynamic study of the anterior communicating artery*. Stroke, 27, 2086-2094.
  310. Ujiie, H., Sato, K., Onda, H., Oikawa, A., Kagawa, M., Takakura, K. and N. Kobayashi (1993). *Clinical analysis of incidentally discovered unruptured aneurysms*. Stroke, 24(12), 1850-1856.
  311. Ujiie, H., Tamano, Y., Sasaki, K. and T. Hori (2001). *Is the aspect ratio a reliable index for predicting the rupture of a saccular aneurysm?* Neurosurgery, 48(3), 495-502.
  312. Ullrich, D. P (1960). *Familial cerebral aneurysms including one extracranial internal carotid aneurysm*. Neurology, 10, 288-294.
  313. US Office of Management and Budget. *Revision to the standards for the classification of federal data of race and ethnicity*. Federal Register Notice, October 30, 1997. <http://www.whitehouse.gov/omb/>
  314. van den Berg, J. S., Limburg, M. and R. C. Hennekam (1996). *Is Marfan syndrome associated with symptomatic intracranial aneurysms?* Stroke, 27(1), 10-12.
  315. van der Berg, R., Rinkel, G. J. and W. P. Vandertop (2003). *Treatment of ruptured intracranial aneurysms: implications of the ISAT on clipping versus coiling*. Eur J Radiol, 46, 172-177.
  316. van der Jagt, M., Hasan, D. and H. W. Bijvoet (1999). *Validity of prediction of the site of ruptured intracranial aneurysms with CT*. Neurology, 52, 34-39.
  317. Van der Schaaf, I., Algra, A., Werner, M., Molyneux, A., Clarke, M. and J. van Gijn (2005). *Endovascular coiling versus neurosurgical clipping for patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage*. Cochrane Database Syst Rev, 4: CD003085.
  318. van Gijn, J. and G. J. Rinkel (2001). *Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management*. Brain, 124(2), 249-278.
  319. Veldhuisen, B., Spruit, L., Dauwese, H. G., Breuning, M. H. and D. J. Peters (1999). *Genes homologous to the autosomal dominant polycystic kidney disease genes (PKD1 and PKD2)*. Eur J Hum Genet, 7(8), 860-872.
  320. Velioğlu, S. K., Ozmenoğlu, M. Boz, C. and Z. Alioğlu (2001). *Status epilepticus after stroke*. Stroke, 32(5), 1169-1172.
  321. Vemmos, K. N., Bots, M. L., Tsibouris, P. K., Zis, V. P., Grobbee, D. E., Stranjalis, G. S. and S. Stamatelopoulos (1999). *Stroke incidence and case fatality in southern Greece: the Arcadia stroke registry*. Stroke, 30(2), 363-370.
  322. Vermeij, F. H., Hasan, D., Bijvoet, H. W. and C. J. Avezaat (1998). *Impact of medical treatment on the outcome of patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Stroke, 29(5), 924-930.
  323. Vernooij, M. W., Ikram, M. A., Tanghe, H. L., Vincent, A. J., Hofman, A., Krestin, G. P., et al. (2007). *Incidental findings on brain MRI in the general population*. N Engl J Med,

- 357(18), 1812-1828.
324. Vindlacheruvu, R. R. and J. E. Crossman (2003). *The impact of interventional neuroradiology on service in a neurosurgical unit*. Br J Neurosurg, 17(2), 155-159.
  325. Vindlacheruvu, R. R., Dervin, J. E. and P. J. Kane (2003). *The impact of interventional neuroradiology on neurosurgical training*. Ann R Coll Surg Engl, 85, 3-9
  326. Vinuela, F., Duckwiler, G. and M. Mawad (1997). *Guglielmi detachable coil embolization of acute intracranial aneurysm: perioerative anatomical and clinical outcome in 403 patient*. J Neurosurg, 86(3), 475-482.
  327. Wakai, S., Fukushima, T., Furihata, T. and K. Sano (1979). *Association of cerebral aneurysm with pituitary adenoma*. Surg Neurol, 12(6), 503-507.
  328. Wang, X. L. and J. Wang (2000). *Endothelial nitric oxide synthase gene sequence variations and vascular disease*. Mol Genet Metab, 70(4), 241-251.
  329. Watanabe, H., Hattori, S., Katsuda, S., Nakanishi, I. and Y. Nagai (1990). *Human neutrophil elastase: degradation of basement membrane components and immunolocalization in the tissue*. J Biochem (Tokyo), 108(5), 753-759.
  330. Weir, B. (1992). *Pituitary tumors and aneurysms: case report and review of the literature*. Neurosurgery, 30(4), 585-591.
  331. Weir, B. and C. Amidei (2003). *The aspect ratio (dome/neck) of ruptured and unruptured aneurysms*. J Neurosurg, 99, 447-451.
  332. Weir, B., Disney, L. and T. Karrison (2002). *Sizes of ruptured and unruptured aneurysms in relation to their sites and the ages of patients*. J Neurosurg, 96(1), 64-70.
  333. Wermer, M. J. and G. J. Rinkel (2003). *Repeated screening for intracranial aneurysms in familial subarachnoid hemorrhage*. Stroke, 34, 2788-2791.
  334. Westerlaan, H. E., Gravendeel, D. F., Metzemaekers, D., Groen, R. J., Mooij, J. J. and M. Oudkerk (2007). *Multislice CT angiography in the selection of patients with ruptured intracranial aneurysms suitable for clipping or coiling*. Neuroradiology, 49, 997-1007.
  335. White, P. M., Wardlaw, J. M. and V. Easton (2000). *Can noninvasive imaging accurately depict intracranial aneurysms? A systematic review*. Radiology, 217, 36-370.
  336. Whitfield, P. C. and P. J. Kirkpatrick (2001) *Timing of surgery for aneurysmal subarachnoid haemorrhage*. Cochran Database Syst Rev, (2):CD001697. DOI:10.1002/14651858.CD001697
  337. WHO report. (1996). *Haemorrhagic stroke, overall stroke risk, and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study*. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Lancet, 348, 505-510.
  338. Wiebers, D. O. (1998). *Unruptured intracranial aneurysms – risk of rupture and risks of surgical intervention*. N Engl J Med, 339(24), 251-256.
  339. Wiebers, D. O., Whisnant, J. P. and ISUIA investigators (2003). *Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment*. Lancet, 362, 103-110.

340. Wiebers, D. O., Whisnant, J. P. and W. M. O'Falon (1981). *The natural history of unruptured intracranial aneurysms*. N Engl J Med, 304(12), 696-698.
341. Wiebers, D. O., Whisnant, J. P., Sundt, T. M. and W. M. O'Fallon (1987). *The significance of unruptured intracranial saccular aneurysms*. J Neurosurg, 66(1), 23-29.
342. Williams, R. G. (2001). *Incidence and characteristics of total stroke in the united states*. BMC Neurol, 1, 2
343. Wills, S., Ronkainen, A., van der Voet, M., Kuivaniemi, H., Helin, K., Leinonen, E., et al. (2004). *Familial intracranial aneurysms: an analysis of 346 multiplex finnish families*. Stroke, 34, 1370-1374.
344. Wolfe, C. D., Giroud, M., Kolominsky-Rabas, P., Dundas, R., emesle, M., Heuschmann, P. and A. Rudd (2000). *Variations in stroke incidence and survival in 3 areas of Europe. European Registries of Stroke (EROS) Collaboration*. Stroke, 31(9), 2074-2079.
345. Wolfe, C. D., Rudd, A. G., Howard, R., Coshall, C., Stewar, J., Lawrence, E., et al. (2002). *Incidence and case fatality rates of stroke subtypes in a multiethnic population: the South London Stroke Register*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 72(2), 211-216.
346. Wu, G., Markowitz, G. S., Li, L., D'Agati, V. D., Factor, S. M., Genq, L., et al. (2000). *Cardiac defects and renal failure in mice with targeted mutation in PKD2*. Nat Genet, 35(1), 75-78.
347. Wyckoff, J. A., Seely, E. W, Hurwitz, S., Anderson, B. F., Lifton, R., P. and R. G. Dluhy (2000). *Glucocorticoid-remediable aldosteronism and pregnancy*. Hypertension, 35, 668-672.
348. Yagi, K. and K. Saton (2005). *Evaluation of aneurysm stability after endovascular embolization with Guglielmi detachable coils: correlation between long-term stability and volume embolization ratio*. Neurol Med Chir, 45, 561-566.
349. Yan, B., Rochement, R. M., Raabe, A., Zanelle, F. and J. Berkefeld (2006). *Single-center experience with TruFill platinum coils for the embolization of cerebral aneurysms*. J Neuroradiol, 48, 264-268.
350. Yano, K., Reed, D. M. and C. J. MacLean (1989). *Serum cholesterol and hemorrhagic stroke in the Honolulu Heart Program*. Stroke, 20, 1460-1465.
351. Yue, N. C., Longstreth, W. T., Elster, A. D., Jungreis, C. A., O'Leary, D. H. and V. C. Poirier (1997). *Clinically serious abnormalities found incidentally at MR imaging of the brain: data from the Cardiovascular Health Study*. Radiology, 202(1), 17-19.
352. Zuccarello, M. (2001). *Treatment strategy for patients with unruptured intracranial aneurysms*. Neurol Med Chir, 41, 571-575.