МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

КАТЕДРА ПО ОБРАЗНА ДИАГНОСТИКА

Проф. д-р Станимир Стефанов Сираков, дм

ЕНДОВАСКУЛАРНО ЛЕЧЕНИЕ НА МОЗЪЧНИ АНЕВРИЗМИ С ШИРОКИ ШИЙКИ

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

за придобиване на научна степен „доктор на науките“

София, 2023

СЪДЪРЖАНИЕ

Медицински съкращения ... 3
Статистически съкращения ... 5
Въведение ... 6
Литературен обзор ... 8
1.1. Класификация и патогенеза на мозъчните аневризми ... 8
1.2. Естествена еволюция и клинична презентация на интракраниалните аневризми ... 24
1.3. Образна диагностика на интракраниалните аневризми ... 32
1.4. Хирургично лечение на интракраниални аневризми ... 37
1.5. Ендоваскуларно лечение ... 43
1.6. Сравнителни проучвания на ендоваскуларно и хирургично лечение ... 74
Цел и задачи ... 78
Материал и методи ... 79
Резултати и обсъждане ... 99
1. Характеристика на пациентите, насочени за ендоваскуларно лечение на руптурирали и неруптурирали мозъчни аневризми с широки шийки ... 99
2. Ефективност на използваните неконвенционални ендоваскуларни инструментални методи при руптурирали и неруптурирали интракраниални аневризми с широки шийки ... 115
3. Оценка на безопасността на използваните неконвенционални ендоваскуларни инструментални методи при руптурирали и неруптурирали интракраниални аневризми с широки шийки ... 125
4. Сравнение на получените резултати от пациентите, третирани с помощта на различни неконвенционални ендоваскуларни инструментални методи, при руптурирали и неруптурирали интракраниални аневризми с широки шийки ... 136
5. Сравнение на получените резултати от пациентите, третирани с помощта на неконвенционалните ендоваскуларни инструментални методи при руптурирали и неруптурирали интракраниални аневризми с широки шийки, с данните, публикувани до момента в литературата ... 154
6. Клинични случаи (собствени пациенти и изображения) ... 169
Изводи ... 193
Обобщение ... 195
Справка за приносите ... 197
Публикации, свързани с дисертационния труд ... 199
Участия в научни форуми ... 202
Участия в научни проекти ... 203
Декларации ... 204
Библиография ... 206
Приложения ... 240
Благодарности ... 250

МЕДИЦИНСКИ СЪКРАЩЕНИЯ И ТЕРМИНИ

ACA – предна мозъчна артерия

AchorA – предна хороидална артерия

AcomA – предна комуникантна артерия

ADPKD – автозомно-доминантна поликистозна бъбречна болест

AVF – артериовенозна фистула

AVM – артериовенозна малформация

A1 – първи сегмент на предна мозъчна артерия

A2 – втори сегмент на предна мозъчна артерия

BA – базиларна артерия

CT – компютърна томография

CTA – компютър-томографска ангиография

DSA – дигитално субтрахирана ангиография

DWI – diffusion-weighted imaging

FIA – фамилни интракраниални аневризми

GDC – Guglielmi detachable coil

GOS – Glasgow Outcome Scale

H&H – Hunt & Hess скала

ICA – вътрешна каротидна артерия

ICH – вътремозъчна хеморагия

ISAT – Международно проучване за субарахноидална хеморагия в резултат на мозъчни аневризми

ISUIA – Международно проучване за неруптурирали интракраниални аневризми

IVH – интравентрикулна хеморагия

IU – международна единица

MCA – средна мозъчна артерия

MRA – магнитнорезонансна ангиография

MRI – ядрено-магнитен резонанс

mRS – модифицирана скала на Rankin

M1 – първи сегмент на средна мозъчна артерия

M2 – втори сегмент на средна мозъчна артерия

NA – не е приложимо

OphtA – офталмичен сегмент на вътрешната каротидна артерия

PCA – posterior cerebral artery

PcomA – posterior communicating artery

PICA – posterior inferior cerebellar artery

P1 – първи сегмент на задна мозъчна артерия

P2 – втори сегмент на задна мозъчна артерия

SCA – горна малкомозъчна артерия

SD – стандартно отклонение

SEM – електронномикроскопско сканиране

ShypA – горна хипофизна артерия

SPECT – еднофотонна емисионна компютърна томография

TIA/ТИА – транзиторна исхемична атака

VBA – вертебробазиларни артерии

2D – двуизмерен, 3D – триизмерен

3DRA – three-dimensional rotational angiography

CAX – субарахноидална хеморагия

СТАТИСТИЧЕСКИ СЪКРАЩЕНИЯ

α – ниво на значимост

χ^2 – хи-квадрат тест

F – тест на Fisher

max – максимална стойност

min – минимална стойност

n – обем на извадката

p – вероятност нулевата хипотеза да е вярна

r – коефициент на корелация

SD – стандартно отклонение

OR – odds ratio

RR – относителен риск

ВЪВЕДЕНИЕ

Сред невроинтервенционалните предизвикателства малката подгрупа от сложни интракраниални аневризми с широки шийки представлява един от най-големите проблеми за съвременния невроинтервенционалист. Както подсказва името, стандартизирани подходи за лечението на тези лезии не са утвърдени и до днес.

Технически лечението на този вид аневризми допълнително се усложнява, особено когато те се презентират в състоянието на мозъчен инсулт под формата на субарахноидална хеморагия (САХ). Методите за лечение на мозъчносъдовите заболявания, в частност интракраниалните аневризми, се развиват значително през последните два века. Важно е да се отбележи, че диагностичният и терапевтичният ендоваскуларен инструментариум напредват и се усъвършенстват изключително много. Натрупаните световни познания и опит в лечението на тези лезии са предоставили няколко насоки – а именно ситуация, при която днес сложните мозъчни аневризми с широки шийки са „овладяеми“. От друга страна, изискванията за качество и успешен резултат на лечението вървят успоредно с очакванията на съвременния пациент.

Днес водещата методика в лечението на този вид патология е представена основно от ендоваскуларната модалност (Molyneux et al., 2005). Дори и на територията на Република България се наблюдава тенденцията за „детронирането“ на микроваскуларната хирургия като терапия на първи избор (Маринов и сътр., 2013). Независимо от технологичния прогрес и терапевтичния подход било то ендоваскуларен, или микрохирургичен, лечението на мозъчните аневризми с широка шийка се свързва с известни клинични и технически усложнения, смъртност и инвалидизация (Pierot et al., 2021) Именно за това решението за подлагане

на лечение и за вида на терапевтичния подход трябва да бъде взето от пациента, негови близки или негов законен представител, след като са били адекватно информиран за клиничната еволюция на мозъчните аневризми и рисковете, свързани с лечението.

Това налага всеки референтен център, ангажиран с лечението на интракраниални аневризми, да анализира и предостави собствени данни, свързани с третирането на мозъчните аневризми (Sirakov et al., 2018). Независимо дали се касае за кървяла мозъчна аневризма, или за случайно открита лезия, лечението е индицирано тогава, когато рисковете от процедурни усложнения не надвишават риска от естествения ход на заболяването. Така основният принцип в медицинската професия, залегнал още в Хипократовата клетва – „Primum non nocere", остава напълно валиден.

В Университетската многопрофилна болница „Св. Иван Рилски" първото ендоваскуларно лечение на интракраниална аневризма е извършено през юли 2011 г. до ноември 2022 г. общо 1384 аневризми са лекувани успешно или неуспешно при 1261 пациенти. В рамките на този труд бяха анализирани ангиографските и клиничните резултати от всички третирани пациенти на територията на нашето лечебно заведение. В българската литература до момента данните, свързани с лечението на този вид мозъчносъдово заболяване, остават изключително ограничени, дори липсващи.

ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

1.1. Класификация и патогенеза на мозъчните аневризми

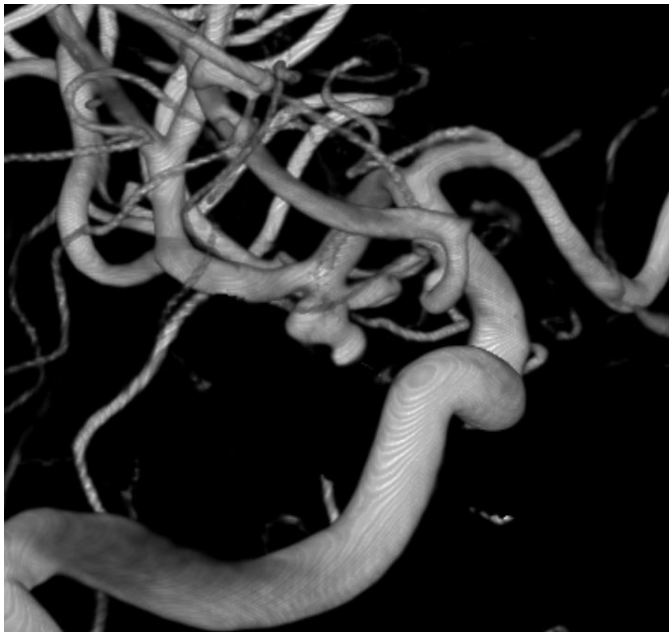
1.1.1. Обща класификация

Терминът „аневризма“ произхожда от гръцката дума aneurysma, ana означава „напречен“ и eurys „широк“. Аневризма се дефинира като ограничена и персистираща дилатация на стената на кръвоносен съд и се образува от разширяване на съставните части на стената на съда, които претърпяват дълбоки структурни промени (Stehbens 1963). Интракраниалните аневризми се класифицират най-често въз основа на морфологични, геометрични или етиологични критерии. Морфологично аневризмите могат да бъдат разделени на сакуларни и несакуларни (или фузиформени) видове. Сакуларните аневризми обхващат част от обиколката на артерията, от която произлизат, и имат един отвор, наричан често шийка. Фузиформените аневризми обхващат цялата циркумференция на артериалната стена и нямат самостоятелно обособена шийка. Етиологично повечето аневризми са идиопатични и се предполага, че възникването им е в резултат от комбинация на структурни промени в архитектониката на артериалната стена и хемодинамични фактори. Рядко може да се идентифицира специфична патогенеза, но някои аневризми могат да бъдат етиологично класифицирани като дисекиращи, инфекциозни (или микотични), травматични или аневризми, асоциирани с артериовенозни малформации (АВМ).

Сакуларни аневризми

Сакуларните аневризми са най-често срещаният тип и представляват до 98% от всички интракраниални аневризми (Yasargil, 1984). Предимно се разполагат по хода на вилизиевия кръг или неговите основни

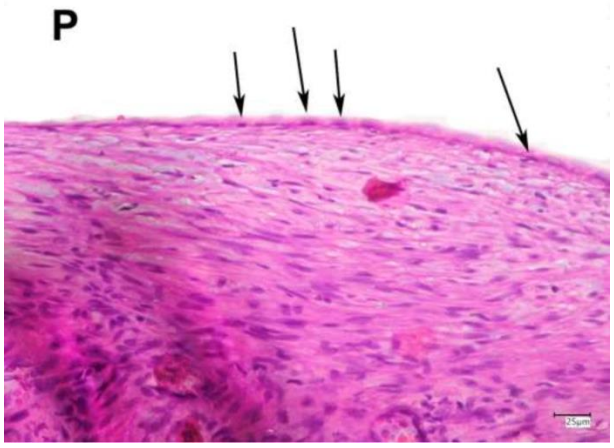
клонове. Формират се на нивото на артериалните бифуркации. Те представляват торбовидни разширения на съда и се състоят от шийка, тяло и фундус. Кръвта навлиза по посока на аневризмалната шийка. Тялото и фундусът обикновено са в съответствие с кръвотока в хранещия съд, респективно по-големите аневризми се разполагат в по-проксималните части на мозъчното кръвообращение – фиг. 1. Морфологично при тези аневризми могат да се наблюдават две или повече фокални несъвършенства, наречени „лобули“. При наскоро кървелите аневризми обикновено се наблюдават именно такива фокални сакуларни дилатаци, за които се предполага, че са областта, в която аневризмата се пука. (Suzuki & Ohara, 1978).



Фигура 1. *Ангиографско изображение на сакуларна мозъчна аневризма, разположена по хода на дясната средна мозъчна артерия. Може да бъде видян дъщерен аневризмален сак по формата на фокално допълнително разширение на фундуса на аневризмата – собствено изображение*

Повечето сакуларни аневризми се появяват при апикалния ъгъл на артериалните бифуркации, където вътрешните съдови слоеве херниират чрез локализиран дефект във вътрешната еластична ламина. Следователно се предполага, че стените на сакуларните аневризми нямат медия или

вътрешна еластична ламина. От друга страна, целостта на ендотелния слой обикновено липсва или е частично нарушена, като физиологичен съдов ендотел се документира само при аневризми с диаметър под 3 mm.



***Фигура 2**. Микроскопско изображение на физиологичен съдов ендотел, наблюдаван в областта на аневризмалната шийка на мозъчна аневризма. „P“ показва посоката към вътрешността на лумена на хранещия артериален съд – собствено изображение*

Собствената стена на аневризмалното разширение в областта на фундуса основно се състои от ацелуларна фиброидна тъкан. При наличие на атеросклеротични промени в областта на прехода аневризмална шийка – хранещ съд, макар и рядко могат да бъдат открити и някои клетъчни елементи, като пенести клетки, липофаги и холестеролни цепнатини. Цитологично вътрешната повърхност на аневризмата е гладка, ако ендотелът е пълен, но могат да се регистрират и адхезирали микроскопични тромбоцитни агрегации в области, където той е несъвършен или непълен (Sahs, 1966, Suzuki & Ohara, 1978). Подобни изменения заедно с изтъняване на стената са често срещани в областта на фундуса и лобулите, където аневризмата обикновено се разкъсва. Предполага се, че разкъсването е вторично и възниква на базата на патологично променената геометрична характеристика на локорегионалния кръвоток (Crompton, 1966). Съществуват обаче и твърдения, че микротромбозите, които възникват в областта на фундуса на някои аневризми, могат да спомагат за цитолизата и образуването на микродефекти в аневризмалната стена.

Патогенезата на сакуларните аневризми остава ненапълно изяснена и се счита, че основен тригерен патофизиологичен механизъм са структурни изменения в артериалната стена. Основният фактор, допринасящ за здравината на мозъчните артерии, е непокътната вътрешна еластична ламина на интимата, която е единственият еластичен слой в състава на церебралните артерии (Stehbens, 1963). Поради това се предполага, че дегенеративното разрушаване на вътрешната еластична ламина под действието на хемодинамичен стрес от локорегионалния кръвоток е задължителен елемент в развитието на аневризмата (Glynn, 1940, Crawford, 1959). Повечето сакуларни аневризми се развиват на апекса на артериалната бифуркация, където хемодинамичният стрес е максимално концентриран – фиг. 3. Тази характеристика на бифуркационния кръвоток води до прогресивна дегенерация на структурните елементи в състава на вътрешната еластична ламина.



Фигура 3. *Ангиографско изображение на голяма сакуларна мозъчна аневризма, разположена на нивото на бифуркацита на базиларната артерия – собствено изображение*

Преди руптурата стената на сакуларната аневризма претърпява известни цитологични промени, като апоптоза, деендотелизация, микроскопична пристенна тромбоза, пролиферация на гладкомускулни клетки и

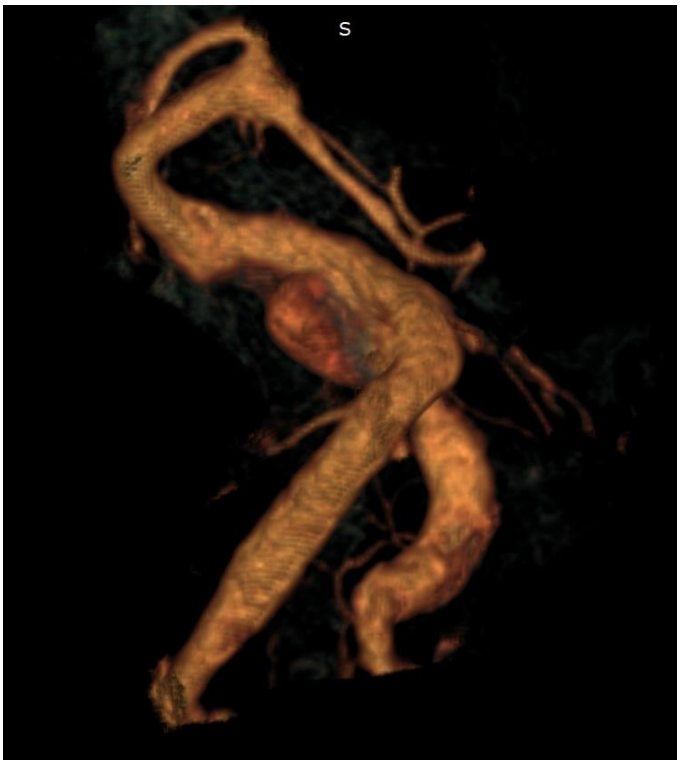
инфилтрация на макрофаги, свързани с ремоделиране на стената на аневризмата (Frösen et al., 2004). Рецепторите, за които е установено, че регулират процеса на ремоделиране, са васкуларен ендотелен растежен фактор, трансформиращ растежен фактор-бета и основни рецептори на фибробластния растежен фактор (Frösen et al., 2006). Тези рецептори са потенциални мишени за биоактивните ендоваскуларни устройства и техните повърхностни покрития или за лекарствена терапия, насочена към укрепване стената на аневризмата и предотвратяване на нейното разкъсване (Frösen et al., 2006).

Несакуларни аневризми

Несакуларни аневризми е събирателен термин, който включва в себе си онези аневризмални дилатации, които геометрично се различават от класическото понятие – сакциформена аневризма. Тези лезии варират по форма, като при тях често основната артерия, с която са свързани, може да е претърпяла сложни морфологични промени. Те обикновено възникват като асиметрично артериално разширение, причинено от подлежаща атеросклероза, но могат също да са резултат от фокално съдово увреждане – възпаление, ятрогенна травма, неоплазия.

Загубата на нормалната еластичност на стената на артериалния съд води до несиметрична, ектатична дилатация, която най-често се наблюдава по хода на вертебралните, базиларната или проксималните сегменти на вътрешната каротидна артерия (Anson et al., 1996). Прогресията от ектатична циркумферентна дилатация до формирането на несакуларна аневризма вероятно се инициира от дегенерация на стената и се влошава от променените характеристика на локорегионалния кръвоток. За разлика от сакциформените аневризми при несакуларните лезии се създават хемодинамични условия за възникване на вътресъдови и най-често пристенни макротромбози. Интралуминалната тромбоза може да доведе

до микро- или макротромбоемболии в периферните и дистално разположени артерии. Според техния радиологичен вид несакуларните интракраниални аневризми могат да бъдат условно класифицирани като фузиформени и долихоектатични (Flemming et al., 2004) – фиг. 4. Гигантските фузиформени аневризми се проявяват със симптоми на масефект върху мозъчни структури в 50% от случаите и смъртоносен кръвоизлив в 20% (Drake, 1979).



Фигура 4. *Ангиографско изображение на несакуларна/фузиформена мозъчна аневризма, разположена по хода на базиларната артерия – собствено изображение*

Хирургичното лигиране или реконструктивно ендоваскуларно лечение често е невъзможно, тъй като нормалните съдови разклонения и перфоранти могат да произхождат от самата аневризма. Въз основа на спектъра от клинични, патологични, невроизобразяващи и интраоперативни находки, като основен патоморфологичен механизъм, отговорен за формирането на тези лезии се приемат множество микро-дисекации в артериалната стена (Day et al., 2003).

1.1.2. Травматични и ятрогенни аневризми

Травматичните аневризми представляват 0,2-1,0% от всички мозъчни аневризми. Те обикновено са „фалшиви“ аневризми – не всички слоеве от съдовата стена са нарушени или включени в аневризмалната тъкан. Тези аневризми водят началото си от малък механично индуциран интимален дефект, който се разслоява и разширява, за да образува фиброзна торбичка. Според прегледа на Fox 75% от тези случаи са настъпили след затворена травма на главата, 14% след проникваща травма и 11% след краниотомия и трансфеноидална или други видове операции на параназалните синуси (Fox, 1983) – фиг. 5.



Фигура 5. *Ангиографско изображение на травматична мозъчна аневризма, разположена по хода на кавернозния сегмент на вътрешната каротидна артерия като резултат от усложение по време на трансфеноидална мозъчна операция – собствено изображение*

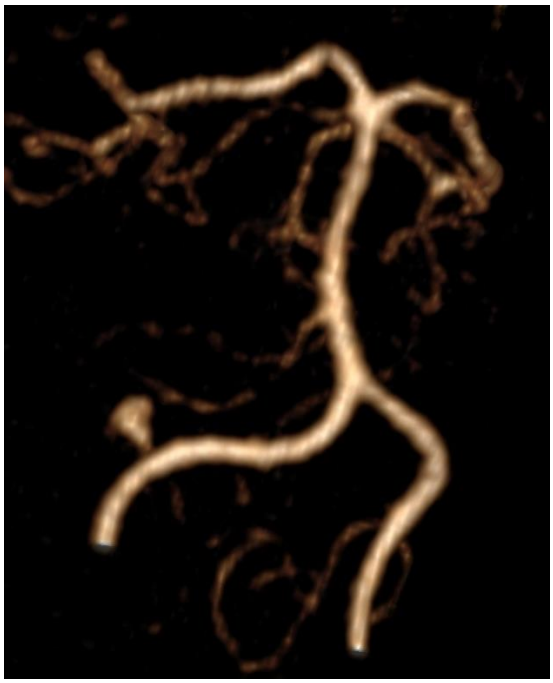
1.1.3. Дисекиращи аневризми

Интракраниалната дисекация се характеризира с нарушаване на целостта на съдовата стена, в частност интегритета между интимата и вътрешната еластична ламина с подлежащо образуване на хематом меж-

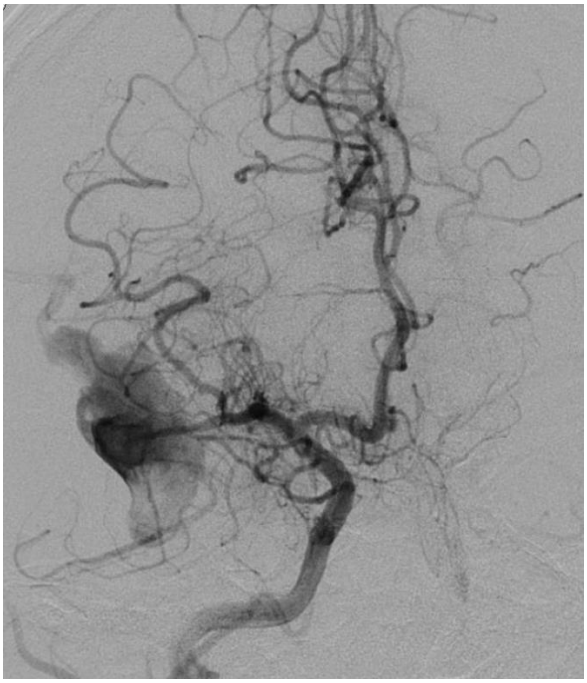
ду вътрешната еластична ламина и медията. Интрадуралните дисекации са изключително редки и тяхната етиология обикновено остава неизвестна, въпреки че се съобщава за възможни асоциации с травма, съединителнотъканни заболявания, млада възраст и мъжки пол (Halbach et al., 1993, Pozatti et al., 1994). Дисекиращите аневризми се развиват, като дисекиращият феномен преминава през медията в субадвентициалния слой и причинява дилатация на външната стена на съда (Hart & Easton, 1983, O'Connell et al., 1985). Интракраниален кръвоизлив може да настъпи, ако интрадуралната дисекация се разкъса през адвентицията (Adams et al., 1982). В ретроспективен анализ на Ramgren и сътр., 2005, тези аневризми са източник на интракраниален кръвоизлив в случаите, когато са комбинирани с вертебробазиларна долихоектатична болест и ангажират основно базалната мозъчна циркулация (Ramgren et al., 2005). В проучване на Pelkonen и сътр., 1998, аневризми на базата на интракраниална дисекация се установяват в малък процент от случаите, като те са основно по хода на вертебралната артерия (VA) или задната долна малкомозъчна артерия (PICA) (Pelkonen et al., 1998) – фиг. 6.

1.1.4. Инфекциозни аневризми

Инфекциозните аневризми, наричани по-рано „микотични", са аневризмални разширения, които възникват на базата на локорегионални септични изменения на централната нервна система (ЦНС). Разпространението на екстраваскуларна инфекция като менингит, остеомиелит или синузит понякога може да причини образуването на инфекциозни аневризми (Molinari et al., 1973). Ангажирането на артериалната стена от възпалителния процес е ключов момент във формирането на тези лезии. Срещат се по-често при пациенти от педиатричната популация, имунокомпрометирани или лица, страдащи от инфекциозен ендокардит – фиг. 7.



Фигура 6. *Магнитнорезонансно изображение на дисекираща аневризма на дясната задна долна малкомозъчна артерия (PICA) – собствено изображение*



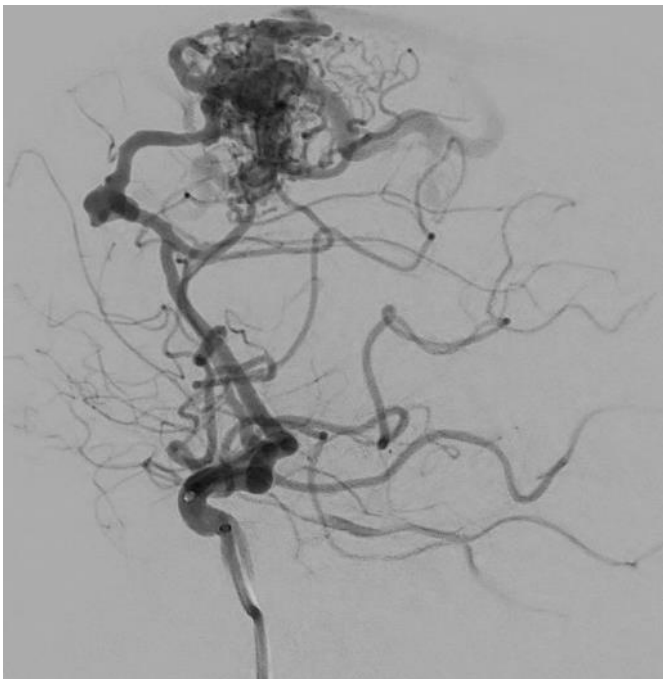
Фигура 7. *Ангиографско изображение на инфекциозна, гигантска и частично тромбозирала аневризма на дясната средна мозъчна артерия – собствено изображение*

Тези аневризми имат предилекцията да ангажират периферното артериално дърво на мозъка, дистално от вилизиевия кръг. Причина за това са септичните микроемболи, които са основен тригерен механизъм на артериалното възпаление (Roach & Drake, 1965, Khayata et al., 1993).

Микроорганизмите, причиняващи инфекцията, могат да бъдат бактериални (Streptococcus, Stafylococcus, Enterococcus) или гъбични (Aspergillus, Candida) (Khayata et al., 1993, Sirakov et al., 2020).

1.1.5. Аневризми, асоциирани с друга съдова патология

Този вид аневризми се наблюдават при пациенти, чийто интракраниален кръвоток е патологично променен поради съществуваща артериовенозна малформация (AVM), анатомичен вариант (примитивна персистираща тригеминална артерия) или оклузия на вътрешна каротидна артерия (ICA) (Lasjaunias et al., 1994, Senn et al., 2000) – фиг 8.



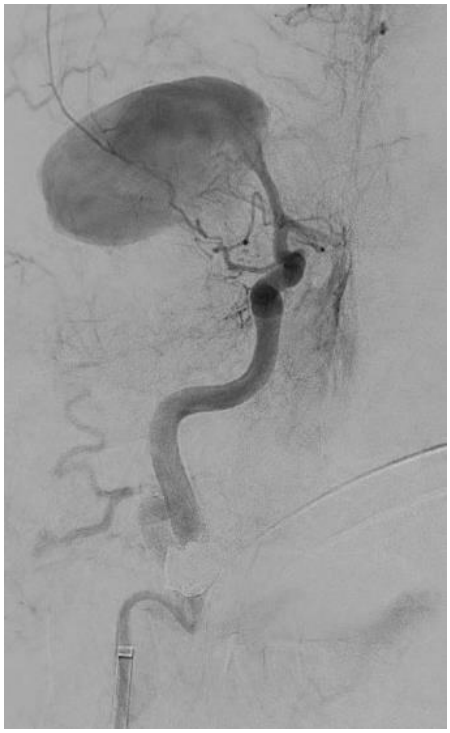
Фигура 8. *Ангиографско изображение на мозъчна аневризма, асоциирана с артериовенозна малформация. Аневризмалното разширение ангажира проксималния сегмент на патологично променения артериален съд, кръвоснабдяващ малформацията – собствено изображение*

Те могат да регресират спонтанно след лечението на основната патология, като резултат от възстановяването на физиологичния кръвоток и редуциране на хемодинамичния стрес върху съдовата стена (Redekop et al., 1998, Senn et al., 2000). Съществуването на този особен вид пато-

логично аневризмално разширение подкрепя теорията за хемодинамичния стрес като основен тригерен фактор за образуването и растежа на една аневризма (Miyasaka et al., 1982, Bederson, 1995). Независимо че тези аневризми възникват като следствие на друг патофизиологичен процес, рискът от руптура и настъпването на мозъчен кръвоизлив е съществен (Marks et al., 1990, Redekop et al., 1998).

1.1.6. Гигантски аневризми

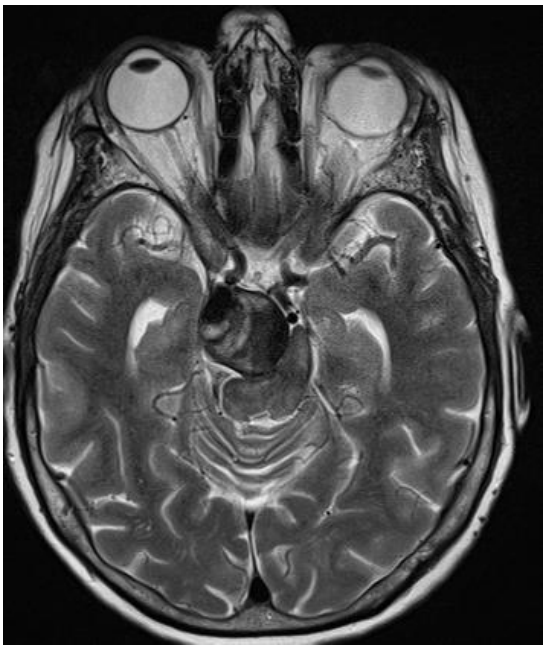
Гигантските аневризми, определени като по-големи или равни на 25 mm в диаметър, представляват малка част от интракраниалните аневризми, приблизително от 1,9% до 5% (Sirakova et al., 2022) – фиг. 9.



Фигура 9. *Ангиографско изображение на гигантска сакциформена аневризма на дясната средна мозъчна артерия – собствено изображение*

Презентиращият симптомокомплекс не винаги е САХ, а често включва и фокален неврологичен дефицит, дължащ се на масефект и мозъчен оток, интрацеребрален кръвоизлив или дистален тромбоемболи-

зъм. Гигантските аневризми често се свързват с частична или, по-рядко, пълна интрасакуларна тромбоза (Wanke et al., 2004) – фиг. 10.



Фигура 10. *Магнитнорезонансно изображение на частично тромбозирала гигантска мозъчна аневризма. Интрасакуларната тромбоза се манифестира с наличието на зони с патологично променен интензитет на T2W образите – собствено изображение*

Реканализационни феномени при тромбозирала в различна степен гигантска аневризма също са документирани (Lee et al., 1999).

Въпреки че етиологията на голяма част от мозъчните аневризми остава неясна, интересна хипотеза относно патогенезата на частично тромбозиралите гигантски аневризми се предлага от Krings и сътр. (2005). Образуването на такива лезии може да се обясни с каскаден екстралуминален възпалителен процес. Въвличането на адвентицията в този инфламаторен процес води до отслабването на стената и нарушаването на нейния интегритет – разграждането на екстрацелуларния матрикс и вътрешната еластична ламина. Ангажирането обхваща циркумференцията на артерията, като това от своя страна води до разширяването и образуването на този вид аневризма. Към тази биологична каскада, неоангиогенезата на vasa vasorum, стимулирана от инфламаторния процес, води до нарастващи и микроскопични субадвентициални кръвоизливи. По

този начин се създават нови слоеве от интрамурален хематом в съдовата стена, което е необходимо за прогресивното нарастване на този вид аневризма. Следователно гигантската интракраниална аневризма може да се разглежда като пролиферативно заболяване на съдовата стена, предизвикано от екстраваскуларна активност (Krings et al., 2005).

1.1.7. Аневризми в педиатричната популация

Интракраниалните аневризми при деца са рядка находка. При анализ на 3000 руптурирали аневризми от Patel & Richardson (1971), едва 2% от пациентите са на възраст под 19 години и приблизително 0,1% са тези под 5 години. При сходно проучване, разглеждащо връзката между интракраниалните аневризми и субарахноидални кръвоизливи, само 1,5% от обследваните пациенти са преживели САХ с аневризмален произход до 19-годишна възраст (Locksley et al., 1966) – фиг. 11.

Има няколко специфични характеристики на педиатричните интракраниални аневризми, които се различават от тези, наблюдавани при възрастното население. Според някои автори инфекциозните аневризми и тези, разполагащи се по хода на задна мозъчна циркулация, са почести в детска възраст (Allison et al., 1998). Що се касае до размера, тези аневризми обичайно са големи (≥ 15 mm) или гигантски (≥ 25 mm) (Ferrante et al., 1988). Предилекционна локализация в педиатричната популация са дисталните сегменти на предна и задна мозъчна циркулация (Allison et al., 1998). При децата се наблюдава преобладаване на мъжкия пол за разлика от превалирането на женския при възрастните (Locksley, 1966, Allison et al., 1998). В проучването на Allison и сътр. (1998) приблизително 1/5 от аневризмите при бебета и деца са свързани с вътречерепни съдови вариации или аномалии. При изследване на педиатрични аневризми от Lasjaunias и сътр. (2005) се установяват дисекиращи аневризми в 33 от случаите (56%), посттравматични аневризми в 2 от случа-

ите (3%) и инфекциозни аневризми – в 8 (14%). Типичната сакуларна аневризма, която наподобява тази при възрастните, се открива при едва 16 пациенти (27%). Дисекиращите, посттравматичните и инфекциозните лезии в това проучване са локализирани по хода на задната мозъчна циркулация, докато сакуларните лезии се установяват предимно в басейна на предната циркулация (Lasjaunias et al., 2005).



Фигура 11. *Ангиографско изображение на голяма сакциформена аневризма на лявата средна мозъчна артерия при педиатричен пациент – собствено изображение*

1.1.8. De novo аневризми

De novo, или новообразувани, аневризми са рядък подвид мозъчна патология. Тези аневризми са новооткрити и се потвърждават в хода на предходни негативни образнодиагностични изследвания. De novo аневризмите не се асоциират патогенетично с вече лекувани други аневризми (т.е. повторен растеж на предишно лекувани аневризми не са de novo аневризми). Най-често новообразуваните аневризми се регистрират в хода на рутинен радиологичен скрининг при пациенти с мозъчносъдови

заболявания – напр. емболизирана мозъчна аневризма. Доказват се хистологични сходства между патологичните субстрати на de novo аневризмите и класическите сакуларни аневризми (Sakaki et al., 1993).

Скринингът с компютърната томографска ангиография (CTA) при пациенти с анамнеза за предходен аневризмален САХ документира новообразувани аневризми в 16% от изследваната кохорта. Обхванатият период на проследяване е приблизително 9 години (Wermer et al., 2005a). Същият авторски колектив установява, че рисковите фактори за образуване на аневризма са наличие на други такива лезии, САХ, тютюнопушене и артериална хипертония.

Установено е, че честотата на образуване и руптура на de novo аневризма е приблизително 63 на 100 000 пациенти годишно с данни за предходен субарахноидален кръвоизлив (въпреки че са лекувани успешно) (Rinne & Hernesniemi, 1993). Пациентите с de novo аневризми са били с 10 години по-млади по време на САХ в сравнение с цялата серия от пациенти с интракраниални аневризми (Rinne & Hernesniemi, 1993). Тези данни насърчават провеждането на дългосрочен скрининг и стриктния контрол на кръвното налягане при млади пациенти със САХ на или под 40-годишна възраст (Rinne & Hernesniemi, 1993, Tonn et al., 1999). Установяването на de novo аневризми предполага, че интракраниалните аневризми са придобити лезии, които не трябва да се разглеждат като единични събития през целия живот, а по-скоро като непрекъснат процес (Wermer et al., 2005a).

1.1.9. Фамилни интракраниални аневризми

Приблизително 10% от пациентите с интракраниални аневризми във финландското население имат сходна фамилна анамнеза за поне двама засегнати роднини (Ronkainen et al., 1993, Ronkainen et al., 1997). Проучвания в други популации съобщават, че разпространението на фа-

милни интракраниални аневризми (FIA) е приблизително 6,7% или 23,4% сред всички открити интракраниални аневризми (Norrgård et al., 1987, Kissela et al., 2002). Установено е, че рискът от руптура на интракраниална аневризма е 4-кратен при роднините от първа линия на пациенти с аневризмален САХ и 6-кратно повишен при техните братя и сестри в сравнение с общата популация (Schievink et al., 1995, Ronkainen et al., 1997).

Фамилната поява на интракраниални аневризми предполага неясен и вероятно генетичен фактор, свързан с развитието им (Roos et al., 2004). В проучване сред 346 финландски семейства с най-малко двама членове с потвърдена диагноза FIA се документират различни модели на генетично унаследяване: автозомна рецесивност присъства в 57,2%, автозомна доминантност в 36,4% и автозомна доминантност с непълна пенетрантност в 5,5% от семействата (Wills et al., 2003). Както автозомно-доминантните, така и рецесивните модели на унаследяване показват генетична хетерогенност (Roos et al., 2004).

Появата на неинвазивни методи за изобразяване на мозъчните съдове улеснява скрининга за FIA при членове на рискови семейства. FIA крие риск за формирането на необходимия набор биологични условия, които предразполагат към възникването на de novo аневризма, дори когато първоначалният скрининг не показва аномалии (Rinkel, 2005). Поради ограничената способност на неинвазивните образни методи за откриване на малки или много малки аневризми, дори находки с малка вероятност трябва да бъдат потвърдени или изключени чрез дигитална субтрахирана ангиография (DSA) (Vanninen et al., 1996).

1.1.10. Интракраниални аневризми и наследствени заболявания

Малка част от интракраниалните аневризми са свързани с наследствени заболявания на съединителната тъкан като автозомно-доминантно

поликистозно бъбречно заболяване (ADPKD), синдром на Ehler-Danlos тип IV, неврофиброматоза тип 1 и синдром на Marfan (Schievink, 1997, Schievink et al., 2005). Установено е, че ADPKD е мощен рисков фактор за образуване на мозъчна аневризма (относителен риск 4.4), което показва необходимост от скрининг за мозъчни аневризми при този контигент пациенти (Rinkel, 2005).

1.2. Естествена еволюция и клинична презентация на интракраниалните аневризми

1.2.1. Епидемиология

Разпространението на интракраниални аневризми сред населението е трудно да бъде оценено, тъй като в миналото не е имало достъпен масов, неинвазивен метод за диагностициране на мозъчни аневризми. По аутопсионни данни разпространението на неруптурирали мозъчни аневризми варира от 0,8% до 8,1% (Byrne & Guglielmi, 1998).

Най-голямата аутопсионна серия, включваща 87 772 случая, определя разпространението на мозъчните аневризми на 1,6% (Jellinger, 1979). Bannerman и сътр. при анализ на 51 360 аутопсии съобщават честота на интракраниални аневризми, възлизаща на 1,43%, от които 0,34% е дялът на руптурираните, а 1,09% – на неруптурираните (Bannerman et al., 1970).

В съдебномедицинската литература докладваната средна честота на интракраниални аневризми според локализацията им е: за ICA – 24-41%, за ACA – 30-39%, за средна мозъчна артерия (MCA) – 20-33% и за вертебробазиларна система – 4-12% (Weir & MacDonald, 1996). Във Финландия преобладаването на аневризми на MCA е обследвано и докладвано в няколко серии (Pakarinen, 1967, Fogelholm, 1981, Rinne et al., 1994). При епидемиологични проучвания на населението в Източна

Финландия до 43% от аневризмите са локализирани по хода на MCA, а една трета от тях са множествени (Rinne et al., 1994, Rinne et al., 1996).

1.2.2. Субарахноидална хеморагия

Типичната клинична изява на САХ включва внезапно и типично тежко главоболие, което може да бъде асоциирано със загуба на съзнание, гадене, повръщане, вратна ригидност или фокални неврологични дефицити (Mayberg et al., 1994). Исторически САХ се диагностицира посредством лумбална пункция, но компютърната томография се превръща в основен диагностичен инструмент след въвеждането си през 70-те години на миналия век. САХ е спешно състояние, при което се наблюдава изключително висок процент смъртност и също толкова висок процент на постхеморагична инвалидизация – фиг. 12.



Фигура 12. *Компютърнотомографско изображение на пациент със субарахноидална хеморагия като резултат на руптура на мозъчна аневризма – собствено изображение*

По литературни данни световната честота на САХ е 10,5 на 100 хил. човекогодини (van Gijn & Rinkel, 2001). Някои страни като Финландия и Япония демонстрират сигнификантно по-голяма честота, отколкото другаде по света (Linn et al., 1996, van Gijn & Rinkel, 2001). Според комбинираните данни от три финландски проучвания честотата на САХ

е 21,4 (95% CI, 19,5 до 23,4) на 100 хил. човекогодини (Aho & Fogelholm, 1974, Sivenius et al., 1985, Sarti et al., 1991). Данните за честотата на аневризмална САХ (аСАХ) в България сочат, че тази патология засяга приблизително 6 на 100 хил. пациенти годишно (СЗО, 2007).

Сред възрастните индивиди над 30 години годишните нива на заболяемост от САХ са оценени в диапазона на 30 до 60 на 100 хил. (Juvela, 2001, Juvela, 2004). Pakarinen (1967) в своя труд определя, че честотата на САХ е най-висока през 6-ата декада (38,6 на 100 хил. човекогодини), но в проучването на Fogelholm (1981) честотата на аСАХ нараства почти линейно с напредването на възрастта. Женският пол предразполага към САХ във възрастовата група над 40 години, най-вероятно поради хормонални фактори (Kongable et al., 1996). Във финландските серии мъжете са по-често засегнати от жените (Sarti et al., 1991, Hernesniemi et al., 1993, Rinne et al., 1995), като превалирането на мъжкия пол може да е резултат от висока честота на атеросклероза (предполагаем етиологичен фактор за формиране на този вид лезия) (Rinne et al., 1993). В допълнение към напредналата възраст и женския пол, тютюнопушенето, артериалната хипертония и злоупотребата с алкохол също са доказани рискови фактори за настъпването на руптура на дадена аневризма (Juvela et al., 1993, Teunissen et al., 1996, Juvela et al., 2000).

Етиологията на САХ включва руптура на интракраниална аневризма в повече от 80% от случаите (van Gijn & Rinkel, 2001). Интракраниални дисекации, мозъчни AVM и други мозъчносъдови малформации, дурални AVF, травми, нарушения на кръвосъсирването, злоупотреба с медикаменти, спинален кръвоизлив и други редки състояния представляват по-малко от 5% на случаите с първичен САХ (van Gijn & Rinkel, 2001). Особена форма на САХ с неясен етиологичен причинител е тази форма на кръвоизлив, разпространена предимно в субарахноидалните пространства и базалните цистерни около мезенцефалона, наречена пе-

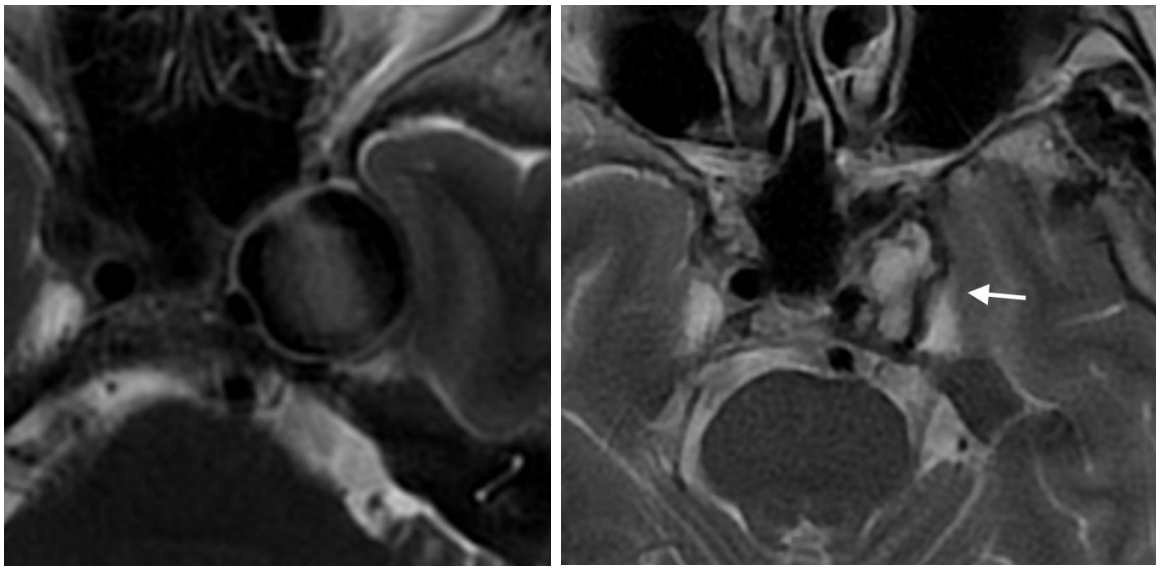
римезенцефална неаневризмална САХ, представляваща до 15% от случаите (Ronkainen & Hernesniemi, 1992). В контекста на перимезенцефална САХ резултатите от компютърна томография (КТ) и магнитнорезонансна томография (МРТ) се различават от тези при аневризмална САХ по това, че максималното количество кръв е разположено пред мозъчния ствол. Рядко се регистрира кръв над нивото на квадригеминалната и интерпедункуларната цистерна (Rinkel et al., 1991). В някои случаи обаче кървели мозъчни аневризми, изхождащи от вертебробазиларната система, могат да дадат образ, сходен с този на перимезенцефалния модел. Това доказва още повече необходимостта от провеждането на DSA.

1.2.3. Симптоматични неруптурирали аневризми

Субарахноидалната хеморагия не е единствената клинична манифестация на интракраниалното мозъчно аневризмално разширение. Както стана ясно в зависимост от техния размер и местоположение некървелите мозъчни аневризми могат да доведат до цефалия, частична или пълна дисфункция на краниални нерви, сензорно-моторни нарушения, тонично-клонични гърчове или церебрална исхемия.

Масефект, оклузивна хидроцефалия или шифтинг на мозъчна тъкан могат също да бъдат регистрирани (Barrow & Cowley, 1995). Raps и сътр. (1993) установяват, че повече от 80% от симптоматичните аневризми са с определена геометрична характеристика, а именно максимален диаметър най-малко 11 mm (Raps et al., 1993). Компресията на краниален нерв е най-честата клинична манифестация на руптурилата манифестация, като най-засегнат в това отношение е очедвигателният черепномозъчен нерв – n. oculomotorius (Wiebers et al., 1987). Halbach и сътр. (1994) забелязват, че когато такива симптоматични аневризми биват емболизирани, размерът им значително намалява при някои пациен-

ти. Това води до частично или пълно обратно клинично развитие на симптомите – фиг. 13.



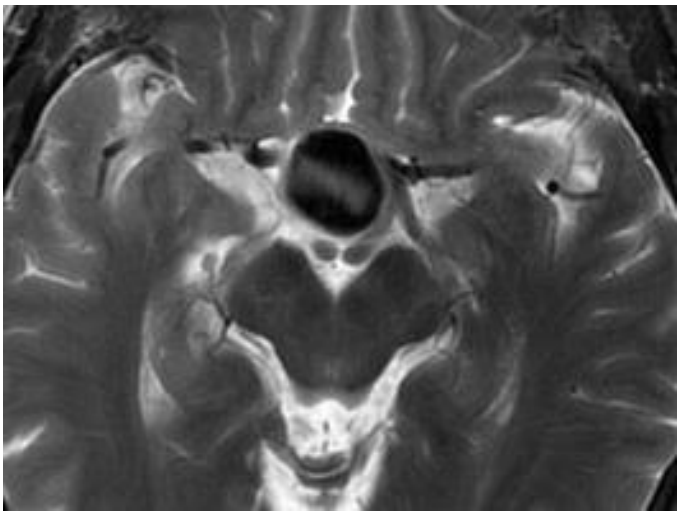
(А) (Б)

Фигура 13. *Магнитнорезонансни изображения на голяма сакциформена аневризма на дясната вътрешна каротидна артерия (А). Сигнификантна постемболизационна редукция в обема на третираната аневризма по времена на 12-месечното радиологично проследяване (Б) – собствени изображения*

От друга страна, при 28% от изследваните пациенти редукция в размера на аневризмалния сак не се наблюдава. Въпреки това облекчаване на симптомите в различна степен е отчетено както при пациентите, които демонстрират редукция в размера на аневризмите си, така и при тези без намаление в големината. Тези открития предполагат, че изчезването или подобряването на симптомите може да бъде свързано с намаляването на пулсиращия ефект на аневризмалния сак, а не с размера на аневризмата (Rodriquez-Catarino et al., 2003).

Интракавернозните аневризми на ICA могат да причинят офталмоплегии като резултат от компресия на окуломоторния, трохлеарния нерв и/или нервус абдуценс (Linskey et al., 1990, Wallace et al., 1990). Тригеминална дизестезия и болка също се описват като изолирани клинични симптоми при големи/гигантски аневризми, разположени по хода на кавернозния сегмент на ICA (Rodman & Awad, 1993). Такава анев-

ризма може също да компрометира орбиталния венозен дренаж и да доведе до екзофталм с подлежаща инекция (Rhoton & Day 1990). Аневризмите на офталмичната артерия или тези, разположени в офталмичния сегмент на ICA, могат да доведат до зрителни нарушения, като централна скотома или назална хемианопсия чрез компресия върху ипсилатералния зрителен нерв (Day, 1990) – фиг. 14.



Фигура 14. *Магнитнорезонансно изображение на голяма мозъчна аневризма на дясната вътрешна каортидна артерия, оказваща масефект върху оптичната хиазма – собствено изображение*

Аневризмите на задната комуникантна артерия (PcomA) могат да компресират и нарушават функцията на очедвигателния нерв с клинична изява на ипсилатерална птоза, мидриаза и парализа на инервираните екстраокуларни мускули (Kissel et al., 1983, Wallace et al., 1990). Големите аневризми по хода на MCA могат да се манифестират с контралатерална хемипареза, смущения в говора, контралатерална загуба на сетивност или епилептогенна симптоматика (Stewart et al., 1980). Големите аневризми на предна комуникантна артерия (AcomA) могат да се проявят с хипоталамо-хипофизна дисфункция (Rodman & Awad, 1993), дефекти в зрителното поле на базата на компресия върху оптичната хиазма (Aoki, 1988) или обструктивна вътрешна хидроцефалия (Maiuri et al., 1986). Аневризмите на хода на базиларната артерия (BA), както и тези, разпо-

ложени на нивото на бифуркацията ѝ, могат да доведат до различни симптоми, свързани с директна компресия на мозъчния ствол. Често това са квадрипаретични смущения, лезии на долните краниални нерви, компресия на акведукта на Силвий или хидроцефалия (Barnett, 1968, Bull, 1969, Ekbom & Greitz, 1971). Аневризмите на прехода на VA-BA или тези, разположени в близост до остиума на PICA, могат също да се проявят с парализа на долните краниални нерви или частичен латерален медуларен синдром (Wallenberg's) (Salcman et al., 1990).

Важно е също да се отбележи, че появата на церебеларна исхемия или транзиторна исхемична атака (ТИА) като част от симптомокомплекса на първична изява на една аневризма не са пряко свързани с локализацията на аневризмата по хода на ипсилатералното мозъчно кръвообращение (Khanna et al., 1996). Интрааневризмалното in situ тромбообразуване обикновено се асоциира с големи и гигантски аневризми, но може и да присъства и при тези с диаметър под 10 mm (Wiebers et al., 1987). Нестабилният интрасакуларен тромб може да мигрира и по този начин да причини тромбоемболични смущения в съдовата територия, съседна на аневризмата (Wirth et al., 1983, Wiebers et al., 1987).

1.2.4. Асимптомни неруптурирали аневризми

Асимптомните аневризми най-често се откриват като случайна находка в рамките на CAX при пациенти с множествени мозъчни аневризми (Byrne & Guglielmi, 1998). Наличието на повече от една интракраниална аневризма при тези пациенти се равнява на една трета от случаите (Rinne et al., 1994, Wiebers et al., 2003). През последните две десетилетия новите и подобрени образнодиагностични методики (DSA, CTA, MRI, MRA) значително разшириха капацитета на рутинния радиологичен скрининг на мозъчносъдовата патология. Това доведе до неминуемо

увеличаване на броя на откритите асимптомни и неруптурирали мозъчни аневризми (Juvela et al., 2000, Wiebers et al., 2003).

Както беше разгледано по-горе, относително високото разпространение на този вид патология в общата популация (Bannerman, 1970, Jellinger, 1979, Byrne & Guglielmi, 1998) в сравнение с ниската честота на САХ (Linn et al., 1996, van Gijn & Rinkel, 2001) показва, че при по-голямата част от пациентите не се стига до асоцииран кръвоизлив. Тъй като лечението на асимптомни неруптурирали аневризми е насочено към предотвратяване на бъдеща хеморагия, рисковете, свързани с лечението, трябва да бъдат оценени в светлината на настоящите познания за естествения ход на такива аневризми.

Естествената еволюция на неруптурираните аневризми, за съжаление, обаче продължава да е неясна. Естествената причина за това е липсата и трудностите при осъществяването на проучвания с достатъчно големи серии пациенти и достатъчно дълго проследяване. Фактът, че този вид патология представлява и предмет на неврохирургията, затруднява обективния анализ на резултатите. Част от анализите демонстрират пристрастие към хирургичния подбор и селекцията на пациенти, а именно предимно стари пациенти в тежко общо състояние остават нелекувани или представляват голяма част от ендоваскуларната кохорта. В проучването на Juvela и сътр. (2000) 181 неруптурирали аневризми са проследени за период от 19,7 години, като наблюдаваната годишна честота на руптури е приблизително 1,3%. Авторите успяват да дефинират дори и кумулативния процент на кървене, който възлиза на 10,5% на 10 години, 23,0% на 20 години и 30,3% на 30 години след диагнозата. Анализът на тези автори потвърждава споменатите до момента рискови фактори, а именно, че тютюнопушене, размер на аневризма и възраст определят риска за настъпване последващо кървене от аневризма. Едно от ключовите проучвания, свързани с тази патолоия – ISUIA, включва 1077

пациенти без анамнеза за САХ (Wiebers et al., 2003). В тази група кумулативните проценти на руптура за аневризми в предна мозъчна циркулация в рамките на 5 години са 0%, 2,6%, 14,5% и 40%, когато се касае за лезии с размери съответно под 7 mm, 7-12 mm, 13-24 mm и 25 mm или повече. Кумулативните проценти на руптура за аневризмални разширения по хода на задна мозъчна циркулация за същите геометрични категории са съответно 2,5%, 14,5%, 18,4% и 50%. По време на средно проследяване от 4,3 години при едва 3% от индивидите с нелекувани мозъчни аневризми се отчита реализиране на САХ като резултат от кръвоизлив на проследяваната аневризма (Wiebers et al., 2003).

1.3. Образна диагностика на интракраниалните аневризми

1.3.1. Дигитална субтрахирана ангиография и 3D ротационна ангиография

Златният стандарт за установяване на мозъчни аневризми е DSA. Методът има най-голямата сензитивност и специфичност поради възможността за провеждането на триизмерна (3D) ротационна DSA (van Gijn & Rinkel, 2001). Модалността е инвазивна с минимално нарушаване целостта на тялото, като това води до докладван процент на усложнения от 1,8-2,1% (Haley et al., 1992, Cloft et al., 1999). През последното десетилетие методът търпи техничесто и клинично усъвършенстване. Постигнатите нови постижения са в сферата на контрастните материи, системи за цифрова визуализация и специализирани бипланови апаратни машини. Подобрение в техническия инструментариум безспорно подпомага диагностичните способности на метода, но и затвърждава нарастващия му терапевтичен потенциал. Dion и сътр. (1987) при проспективно анализиране на 1002 мозъчни ангиографии установяват, че степента на постпроцедурни исхемични усложнения е 1,7% до 24-тия час. 99,9% от усложненията не водят до трайна инвалидизация (Dion et al., 1987). В дру-

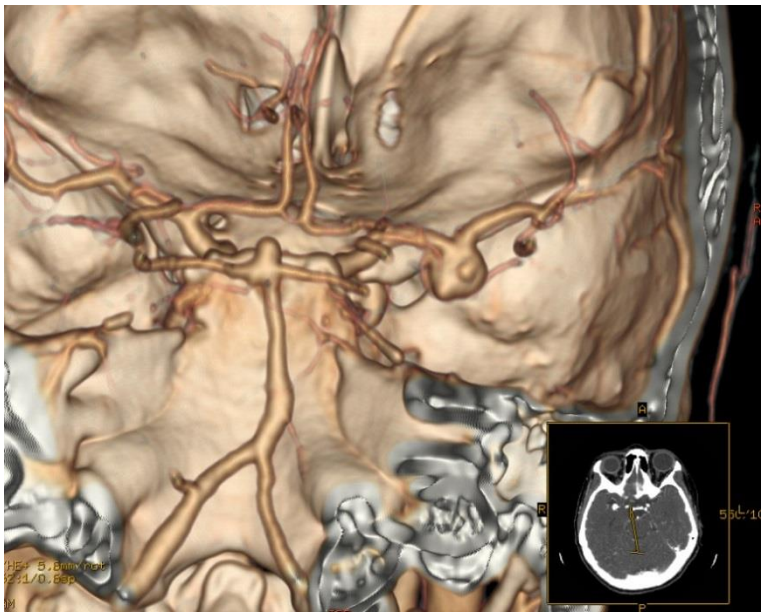
го проспективно проследяване на 2899 съвременни ангиографски процедури честотата на неврологичните усложнения се равнява на 1,3% (0,7% преходни, 0,2% обратими и 0,5% постоянни) (Willinsky et al., 2003). Рискът от неврологични усложнения е по-висок при пациенти на възраст 55 или повече години, при пациенти със сърдечно-съдови заболявания и когато общото време на флуороскопия достигне 10 минути или повече. Bendszus и сътр. (1999) прилагат постпроцедурен контрол с ядрено-магнитен резонанс (ЯМР) при 66 последователни пациенти, преминали DSA, и при 26% от тях са регистрирани микроскопични сигнални изменения, кореспондиращи с микроинсулти, свързани с процедурата (Bendszus et al., 1999). Авторите не успяват да констатират нови процедурно свързани неврологични дефицити при нито един от пациентите, което подсказва, че вероятно микроемболичните събития след DSA са много по-чести от очевидните неврологични усложнения. Появата на тези ЯМР находки корелира значително с трудностите при катетеризацията, необходимото количество контрастна материя и времето за флуороскопия (Bendszus et al., 1999).

3D ротационната ангиография (3DRA) представлява софтуерна и техническа модификация, която дава възможност за реконструкция на стандартна ротационна ангиография в детайлно компютърно изображение. Методиката позволява генерираните образи да се манипулират мануално от оператора под определен математически алоритъм – всякакъв ъгъл или гледна точка (Albuquerque et al., 2002). Добра корелация на тези образи с мозъчната анатомия е демонстрирана в труда на Tanoue и сътр. (2000). Полезността на тази техника оказва безспорно влияние върху развитието на вътресъдовата емболизационна техника. Морфологията и геометричната характеристика на таргетната аневризма и локорегионалната мозъчна васкулатура се изобразяват с изключително висока точност, което позволява прецизното планиране на подходящия ендоваску-

ларен подход (Tanoue et al., 2000, Anxionnat et al., 2001, Albuquerque et al., 2002).

1.3.2. Компютър-томографска ангиография

СТА се основава на обемно сканиране на мозъка след интравенозно приложение на контрастна материя. Качеството на СТА изображенията е подобрено чрез технология за генериране на многослоен образ на сканирания отдел и разработването на софтуер за последваща обработка на данни. Съвременните и модерни машини демонстрират до 96% чувствителност и 97% специфичност (Kangasniemi et al., 2004) – фиг. 15.



Фигура 15. *Магнитнорезонансно изображение на голяма мозъчна аневризма на дясната вътрешна каротидна артерия, оказваща масефект върху оптичната хиазма – собствено изображение*

СТА е по-малко инвазивен, сравнително широко достъпен метод. Това дава потенциално предимство за лесното му приложение при пациенти с клинични данни за САХ или когато този вид кръвоизлив се установи при нативно, безконтрастно сканиране. Въпреки това малки по размер (< 2 mm) или частично тромбозирали аневризми могат да бъдат пропуснати по време на интерпретация на образи от компютърния то-

мограф (Kangasniemi et al., 2004). Диагностичните възможности на СТА са ограничени в постемболизационното проследяване на пациенти поради генерираните метални артефакти, причинени от емболизационните койлове, стентове или неадхезивни емболизанти, които правят оценката на проследяемата патология много трудна. Независимо от съвременните възможности за обработка на образи и софтуери (metal artefact reduction алгоритми), целящи да намалят генерираните артерфакти, СТА отстъпва пред златния стандарт за проследяване – DSA. В серия пациенти, третирани посредством микроваскуларно клипсиране, СТА демонстрира забележително нисък процент (2%) на непълно облитериране на третираните мозъчни аневризми (Kivisaari, 2005). Провеждането на DSA при тези пациенти опровергава резултатите, документирани от СТА, като констатира фалшиво положителни резултати на тотално клипсирани аневризми (Kivisaari et al., 2004). Досега изложените факти повдигат, разбира се, въпроса за надеждността на СТА при следоперативната оценка на лекувани аневризми.

1.3.3. Магнитнорезонансната ангиография

Магнитнорезонансната ангиография (MRA) е широко разпространен неинвазивен метод за диагностициране на интракраниални аневризми или друг вид мозъчносъдова патология. Триизмерната time of flight (3D TOF) позволява ефективното изобразяване на вилизиевия кръг без приложението на контрастна материя (Kähärä et al., 1999a, Adams et al., 2000). Подобно на гореописаните методи за постпроцесинг и обработка при СТА и 3DRA, получените изображения при MRA се реконструират, което позволява диагностика на мозъчната циркулация в детайл. Предимствата на MRA техниката включват неинвазивност, липса на радиация, както и способностите на модалността да генерира информация за общомозъчния статус на пациента. Приложението на метода е ограниче-

но в случаите на пейс-мейкър импланти, клаустрофобия и феромагнетични обекти в тялото на изследвания. В изследване на Okahara и сътр. (2002) чувствителността на 3D TOF MRA за откриване на мозъчни аневризми варира от 60% до 79%, в зависимост от опита на лекаря, интерпретиращ образа. Специфичността на техниката е съответно 77-86% в сравнение с 3DRA (Okahara et al., 2002). Чувствителността на 3D TOF MRA в сравнение с DSA за проследяване на предходно третирани аневризми варира между 71% и 97%, като дефинираната специфичност на базата, на която се отчита реканализация или остатъчно изпълване, варира от 89% до 100% (Nome et al., 2002, Yamada et al., 2004, Westerlaan et al., 2005). Мултипараметричното изследване с ядрено-магнитен резонанс (MRI) също предоставя допълнителна информация, която отсъства при конвенционалната DSA и CTA – например състоянието на съдовата стена и морфологичния ѝ интегритет. През последните няколко години изключително голям интерес се обръща на „wall vessel imaging“ техниките при оценката на мозъчните аневризми и мозъчносъдовите заболявания като цяло.

Понастоящем неинвазивната диагностика се е превърнала в първо средство на избор при предоперативна оценка на аневризмите поради достатъчната информативност, точност, лесна достъпност и релативно по-ниската си себестойност.

1.4. Хирургично лечение на интракраниални аневризми

Целта на лечението на мозъчната аневризма е да се предотврати инициално кървене или повторна руптура. В повечето случаи това се извършва чрез микроваскуларно механично изключване на аневризмата от мозъчното кръвообращение. Обикновено това се постига чрез поставянето на метален клипс, сепариращ аневризмалната шийка от прие-

жащата витална мозъчна артерия, на която тя се разполага. В случай на симптоматични неруптурирани аневризми безспорна индикация за приложението на този метод може също да бъде и необходимостта от микроваскуларна декомпресия на засегнатите структури с оглед обратното развития или подобряване на симптомите.

1.4.1. История

За първи път аневризма е оперирана през 1931 г., когато хирургът Dott запълва руптурирал аневризмален сак с автоложна биологична тъкан – мускул (Dott, 1933). Няколко години по-късно, през 1938 г., Walter Dandy е първият хирург, който клипсира шийката на аневризма, отстранявайки я механично от мозъчното кръвообращение (Dandy 1938). Независимо от тези революционни събития, резултатите от хирургичното лечение на този вид патология остават незадоволителни до 60-те години на миналия век. Техническият напредък, усъвършенстваните неврохирургични техники и подобренията в невроанестезията, регистрирани през 80-те години на миналия век, позволяват постигането на по-добри резултати за пациентите (Drake, 1981).

Yasargil безспорно усъвършенства методите на микрохирургично клипсиране на аневризмите, като този подход остава златен стандарт в хирургията на аневризма дори и днес (Yasargil & Fox, 1975). Алтернативните хирургични техники за лечение на аневризми, чиято морфология не позволява конвенционално клипсиране, включват оклузия на проксималния съд със или без екстракраниален/интракраниален байпас, trapping, обвесцио или сакектомия (Yasargil, 1984, Drake et al., 1996, Roski & Spetzler, 1996).

1.4.2. Терапевтични резултати

Когато аневризма се клипсира, основата ѝ се затваря механично от металния клипс, като по този начин се осъществява ремоделиране на шийката и прехода на последната към стените на подлежащия съд. Когато клипсът е позициониран оптимално и правилно, аневризмата е практически напълно сепарирана от мозъчното кръвообращение, оставяйки артерия, на която се разполага непокътната. Тоталното затваряне на аневризмата е от ключово значение за предотвратяване на нейната руптура и бъдеща реканализация (Drake et al., 1984, Hernesniemi et al., 1993). Оптимално поставеният клипс има голямо значение за следоперативния резултат и статуса на аневризмата. Въпреки това следоперативен ангиографски контрол рядко се извършва след клипсиране на аневризма в много центрове. В проучване на Kivisaari и сътр. (2004) последователна серия от 808 пациенти с хирургично третирани аневризми (493 руптурирали и 315 неруптурирали) са подложени на следоперативен ангиографски контрол, който демонстрира 88% тотална облитерация, който се равнява на успех от лечението. Общият процент на реканализация се равнява на 12% или 9% с данни за резидуална шийка и 3% е резидуален остатък (Kivisaari et al., 2004). Интерес поражда, че в 61% от случаите авторите не очакват клипсираната аневризма да бъде непълно облитерирана по време на рентгенологичния контрол. Резултатите от микроваскуларен клипинг на аневризми, локализирани по хода на задна мозъчна циркулация, както и на такива с размери над 15 mm, са по-лоши от тези на аневризми на предна циркулация или с диаметър под 15 mm. В споменатата серия обаче процедурно свързана оклузия на голям витален съд възниква при 5% от процедурите. Последователна серия от 305 хирургично третирани аневризми, публикувана от Sindou и сътр. (1998), докладва 5,9% на субтотална оклузия. Резултатите се потвърждават посредством контролна ангиография, проведена две седмици след клипсиране-

то (Sindou et al., 1998). Литературен преглед на резултати от шест серии на хирургично третирани аневризми в период от 20 години, обхващащ 1569 аневризмални разширения, съобщава 5,2% неуспех от приложения терапевтичен подход (Thornton et al., 2000). Vanninen и сътр. провеждат проспективно рандомизирано проучване при 57 пациенти, които преминават хирургично лигиране на техните аневризми. Тотална облитерация се наблюдава при 74% от проследените пациенти (Vanninen et al., 1999). Когато се касае за микроваскуларно третиране на мозъчни аневризми, трябва да бъдат споменати и резултатите от международното клинично проучване ISAT, в чийто фокус попада кървялата мозъчна аневризма, третирана посредством случайно избран рандомизиран метод – ендоваскуларен или хирургичен. Контролна ангиография 6 месеца след лечението е осъществена при едва 47% от хирургично лекуваните пациенти. Пълна оклузия се демонстрира при 82% от обследваните аневризми. При 12% се обсервира резидуална аневризмална шийка с данни за субтотална оклузия, докато 6% от аневризмите показват остатъчно пълнене (Molyneux et al., 2005).

Едно е сигурно, че нехомогенността на данните и облитерационните резултати след хирургията на мозъчните аневризми се дължи на две основни причини: липсата на адекватно радиологично проследяване и фаталния изход и високия процент на инвалидизация при субарахноидалната хеморагия. Проучваните автори досега въпреки това подчертават и критичната значимост на ширината на аневризмалната шийка и нейния максимален размер за постигането на тотална облитерация.

1.4.3. Клинични резултати

1.4.3.1.Процедурни усложнения, инвалидизация и смъртност

Проспективно мултицентрово проучване, проведено в Швеция, което разглежда 355 операции, осъществени по повод руптурирали мозъчни аневризми, съобщава за 30% перипроцедурни усложнения. 6,2% от тях се асоциират с перманентен неврологичен дефицит, а в 1,7% настъпва летален изход на перипроцедурните усложнения. Авторите подчертават, че интраоперативна руптура на аневризмата не е изключена, като тази компликация се наблюдава при 18% от пациентите. Компрометиране на нормалния кръвоток във витален мозъчен съд се наблюдава при 3,4% от случаите (Fridriksson et al., 2002). Seiler и сътр. (1988) съобщават за перманентен неврологичен дефицит и смъртност като резултат от лечението при 2,6% и 3,5% от пациентите в тяхната серия, разглеждаща 115 руптурирали аневризми (Seiler et al., 1988). Относително сходни резултати са демонстрирани от Vanninen и сътр. (1999) и Hernesniemi и сътр. (1993), при които степента на постпроцедурна инвалидация варира от 4% до 6,9%, а смъртността от 3,9% до 4%.

1.4.3.2. Руптура след клипсиране

Както бе споменато, целта на лечението на аневризмата е да се предотврати повторно кървене на вече руптурирала мозъчна аневризма или първично спукване на некървяла такава. Настъпването на кървене след клипсирането на една аневризма не е чест феномен, отбелязван в литературата. Независимо от това, непълното неврохирургично изключване на една аневризма от мозъчната циркулация крие риск от настъпването на кръвоизливи (Lin et al., 1989). Реканализация на аневризмата е възможно да настъпи дори при вече потвърдена тотална облитерация посредством ангиографско изследване. Перфектно позиционираната механична бариера, която клипсът предоставя, може спонтанно да се прип-

лъзне от аневризмалната шийка. Този феномен може да възникне и като резултат от нарастване на аневризмата от малък участък в областта на шийката на последната, останал незабелязан по време на оперативната интервенция и последващия рентгенологичен контрол (Drake et al., 1984, Lin et al., 1989).

В ISAT едва 13 от 1070 хирургично лекувани аневризми (1,2%) са имали повторно кървене, като периодът на проследяване обхваща средно 4 години (Molyneux et al., 2005). По-голяма част от посттерапевтичните руптури настъпват през първата година от лечението, като 54% от тях са били фатални. В споменатото проучване на Fridriksson и сътр. (2002), което обхваща 355 хирургично третирани мозъчни аневризми, се отбелязва 1,4% на кървене от вече лигирана мозъчна аневризма (Fridriksson et al., 2002). Що се касае до настъпването на рецидивиращ САХ или първична руптура след клипсиране, някои автори дават кумулативен риск, възлизащ на 2,2% на десет години и 9,0% на двадесет години след първоначалното лечение (Tsutsumi et al., 1998). Повишено внимание трябва да се обърне на аневризмите, чийто статус на оклузия остава незадоволителен след проведеното лечение.

Wermer и сътр. (2005b) проследяват в рамките на 8 години около 750 пациенти с клипсирани руптурирали мозъчни аневризми. Рецидивиращ САХ се открива при 18 пациенти (2,4%), като за десет от тях САХ завършва с летален изход. Макар че този феномен се наблюдава при малък процент от пациентите, годишната честота на рецидивиращ САХ в серията възлиза на 286 на 100 000, или е 22 пъти по-висока от тази на инициален САХ в общата популация (13 на 100 000). Кумулативната честота за реруптура след лечението през първите десет години се приравнява на 3,5%. Акцентът на авторите пада върху факта, че вероятно при всички случаи на рецидив на САХ се касае за частично третирана аневризма в различна степен. Допуска се обаче, че тези кръвоизливи мо-

гат да бъдат причинени от de novo формирани аневризми, за които е известно, че са по-чести при пациенти с вече налични такива (Wermer et al., 2005b).

1.4.3.3. Клиничен резултат

Клиничният изход след хирургично интервениране по повод кървяла мозъчна аневризма е силно зависим от тежестта на субарахноидалната хеморагия и количеството излята кръв. Тук е редно да се отбележи, че прогностичните фактори за лош клиничен изход се свързват с влошено общо състояние и неврологичен статус при приемане. Това често се равнява във висока степен на Hunt&Hess скалата (таблица 1) при приемане и висока степен на Fisher скалата (таблица 2), отразяваща количеството и дистрибуцията на кръв при радиологичното изследване на пациента. Независимо от това, безспорна роля имат размерът на аневризмата, големината на шийката и придружаващите клинични състояния (Kassell et al., 1990a, Kassell et al., 1990b).

Стадий	**Описание**
1	болен в съзнание, асимптомен или с леко изразено главоболие и леко доловима вратна ригидност;
2	болен в съзнание, с умерено или тежко главоболие, изразена вратна ригидност и синдром на менингорадикуларно дразнене (СМДР), без неврологичен дефицит, с изключение на пареза на черепномозъчен нерв (III ЧМН);
3	сомнолентен, СМРД, лек неврологичен дефицит;
4	сопор, умерен до тежък неврологичен дефицит (хемипареза), децеребрационна ригидност и вегетативни нарушения;
5	дълбока кома, децеребрационна ригидност.

Таблица 1. *Скала за оценка на Hunt & Hess за оценка на клиничното състояние на пациенти с анамнеза за субарахноидален кръвоизлив (Hunt & Hess 1968)*

Стадий	Описание
1	• без данни за САХ или интравентрикулна хеморагия (ИВХ) • честота на симптоматичния вазоспазъм: 21%
2	• дифузна тънка (< 1 mm) САХ • без наличие на съсиреци • честота на симптоматичния вазоспазъм: 25%
3	• локализирани съсиреци и/или слоеве кръв с дебелина > 1 mm • без ИВХ • честота на симптоматичния вазоспазъм: 37%
4	• дифузна или без наличие на САХ • наличие на интракраниална хеморагия или ИВХ • честота на симптоматичния вазоспазъм: 31%

Таблица 2. *Скала за оценка на Fisher за оценка на количеството кръв при компютърна томография (Fisher et al., 1980).*

1.5. Ендоваскуларно лечение

1.5.1. Развитие на ендоваскуларната методика

1.5.1.1. История

В исторически план ендоваскуларните техники се разработват като алтернативен вариант за лечение на аневризми, считани за неоперабилни поради тяхната локализация, големина, интралуминална тромбоза, атеросклероза в областта на шийката или наличието на калцификати. През последните десетилетия са въведени няколко ендоваскуларни техники. Serbinenko (1974) публикува първите резултати от ендоваскуларна балонна оклузия на каротидната артерия като форма на лечение за неклипсируеми аневризми. По това време се е приемало, че ендоваскуларната оклузия на хранещия съд, най-често проксимален сегмент на вътрешна каротидна артерия, чрез наличните тогава отделящи се балони е имала известни предимства пред алтернативното хирургично лечение. По този

начин се натрупват опит и клинични данни за ангиографската тест-оклузия с последващ анализ на колатералното мозъчно кръвообращение и оценка на необходимостта от байпасна хирургия (Higashida et al., 1989, Halbach et al., 1990, Higashida et al., 1991). За разлика от проксималното хирургично лигиране отделящият се балон може да бъде позициониран по-дистално в лумена на ICA, т.е. в областта на сегментите C3-C4, като по този начин се предотврати колатерален кръвоток от външната каротидна артерия. Ентуасизмът, породен от тези резултати, води до публикуването на доклади, документиращи лечението на дотогава неоперабилни аневризми на ICA и VBA (Berenstein et al., 1984, Fox et al., 1987, Higashida et al., 1990, Aymard et al., 1991, Larson et al., 1995). Независимо от това, методът се е асоциирал с приблизително 10% усложнения и наличието на ипсилатерални увреждания на интервенираната мозъчна хемисфера с предимно исхемичен и тромбемболичен характер (Linskey et al., 1994).

Революционен момент е проектирането и употребата на усъвършенствани отделящи се силиконови балони, използвани за запълване на лумена на самата аневризма в опит да се предотврати бъдещо кървене (Romodanov & Shcheglov, 1982, Higashida et al., 1991, Moret, 1991). Исторически погледнато, това представлява един от първите опити за провеждане на селективно ендоваскуларно лечение на дадена аневризма, вместо да се жертва подлежащата витална артерия, на която тя се разполага. Независимо от това, опитите се свързват с високи технически и перипроцедурни усложнения, вкл. високи нива на заболяемост и смъртност. Облитерационните резултати и дългосрочният ефект от лечението на тези аневризми не срещат първоначалния ентусиазъм, което налага техниката да бъде изоставена.

В края на 80-те години бяха въведени в употреба първите специфично проектирани метални спирали, т.нар. койлове, които имат за цел

да запълнят лумена на аневризмалния сак (Hilal & Solomon, 1992, Casasco et al., 1993). Наподобяващи намотки, имплантите са изработени от стомана или платина и се доставят селективно посредством отделен стоманен компонент, наричан още coilpusher. Именно тези характеристики в дизайна и проектирането им, правят невъзможно да се контролира прецизното им доставяне по време на емболизация, като нежеланите миграции във витално мозъчно кръвообращение представляват най-честото усложнение. От друга страна, ригидността на тези намотки не позволява аневризмата да бъде адекватно облитерирана в голям процент от случаите.

1.5.1.2. Революция в емболизационните материали

Guido Guglielmi представи своите Guglielmi Detachable Coils (GDC) през 1991 г., които определено променят революционно ендоваскуларното лечение на мозъчни аневризми (Guglielmi et al., 1991a, Guglielmi et al., 1991b). Иновативните койлове на GDC са направени от намотки платина, прикрепени към доставяща основа от неръждаема стомана. Тези емболизационни койлове са по-дълги и много по-меки от предходно разработените модели, което улеснява значително тяхното приложение. GDC койловете могат селективно да се позиционират в аневризмалния сак посредством микрокатетър и позволяват да бъдат многократно и мануално манипулирани – премествани, извличани или заменяни с друг подходящ койл. Именно това дава възможност на оператора да продължи емболизацията, докато приеме нивото на оклузия за задоволително. GDCs могат да бъдат сепарирани от доставящия компонент посредством електролиза на базата, на която се осъществява сепариране на двата компонента на намотката. Електрическият ток се създава от външен източник, което е свързано към проксималната част на намотката, намираща се извън тялото на пациента. През 1991 г. е извърше-

на първата емболизация с тази иновативна койл техника като част от клинично изпитване в престижния University of California, Los Angeles. За ентусиазма и успехите на метода говори фактът, че до края на септември 1996 г. повече от 16 000 пациенти са успешно лекувани по този метод (Malisch et al., 1997).

1.5.1.3. Последващо развитие на койл технологията и бъдещи направления

В края на 90-те години на миналия век се въвеждат множество по-меки койлове с различна дву- и триизмерна форма. GDC Ultrasoft технологията позволява сигурната и ефективна селективна емболизация на аневризми с размери под 5 mm. Безспорно сигнификантно редуцираната ригидност на първоначалния патент позволява по-високи нива на оклузия, което се гарантира от по-безопасното им формиране и доставяне при по-малки лезии в сравнение с първоначалния модел. Триизмерният койл е разработен за аневризми с широки шийки с цел да се предотврати протрузията на койла по поска на витален мозъчен съд (Cloft et al., 2000). Специфичните характеристики на този койл позволяват формирането на първична стабилна основа от спирали, позволяваща на оператора да продължи сигурно емболизацията с по-меки и по-малки койлове. Потенциалът на ендоваскуларната техника безспорно мотивира пазара, което довежда до появата на множество търговски достъпни алтернативи. Някои от прототипите се характеризират с механична (IDC, Target Therapeutics, Fremont, CA и DCS, William Cook Europe A/S, Bjeverskov, Дания) или хидравлична сепарираща (TruFill DCS, Cordis, Miami, Florida и Microplex, Microvention, Aliso Viejo, CA) система (Cekirge et al., 1996, Reidy & Qureshi, 1996, Sugiu et al., 2004, Lubicz et al., 2005a). Въпреки разнообразието от механизми за отделяне на койла основната идея остава подобна на тази на GDC дизайна – да позволява позициониране, изв-

личане и сигурна подмяна при необходимост. Технологичната компания Cordis поема направление за усъвършенстването на дизайна и специфичната форма на койловете, които те приемат в аневризмалния сак. TruFill технологията позволява концентрично и обемно заместване на аневризмалния сак, различаващо се значително от предходните 3D дизайни. В експериментално проучване Piotin и сътр. (2003) демонстрират ефективността на 3D-емболизационните койлове при техните експерименти върху малки in vitro силиконови аневризми (Piotin et al., 2003). Lubicz и сътр. (2005b) потвърждават и in vivo получените резултати, като подчертават способностите на 3D формите да постигат по-добра компартментализация и по-хомогенното запълване на аневризмата (Lubicz et al., 2005b). Последното технологично подобрения върху тези прототипи е редуцирането на диаметъра на доставящия компонент от 0,014 инча на 0,012 и 0,010 инча. Това улеснява емболизацията на аневризми, разположени в дистално мозъчно кръвообращение или при изразена тортуозност на проксималното съдово русло.

С широката употреба на койл емболизационната техника се доказва тяхната надежност, сигурност и ефективност в краткосрочен план (тези резултати ще бъдат разгледани по-нататък в дисертационния труд). За съжаление обаче, реканализацията и реперфузионните феномени поради уплътняване на емболизационната маса от нишки се очертават като основен дългосрочен резултат на тази техника. За да се избегне реканализацията, се работи върху модификации и няколко нови вида емболизационни импланти. Досега са известни клинични доклади с биологично активни (Murayama et al., 2003a), радиоактивни (Raymond et al., 2002a) и покрити с хидрогел койлове (Cloft & Kallmes, 2004). Целите на тези нови терапевтични средства са да насърчат интрааневризмалната компартментализация и тромбообразуване (Raymond et al., 2002a, Murayama et al., 2003a). Теоретично погледнато, това би насърчило фиброза (Cloft &

Kallmes 2004), което да гарантира с по-висока дългосрочна степен на оклузия (Tamatani et al., 2002, Sluzewski et al., 2004).

Биоабсорбируемите койлове (Matrix (Boston Scientific, Target Therapeutics, Fremont, CA) се състоят от тънка платинена спирала, покрита със специален полимерен материал (полигликолова киселина/лактид) (Murayama et al., 2003a). Първоначалните експериментални резултати при животински модели (14-и ден след емболизацията) демонстрират по-екстензивна интрааневризмална тромбоза при сравнение с GDC (Murayama et al., 2003a). На 3-тия месец и двете групи аневризми показват сходна и пълна организация на тромба, кореспондиращ с тоталната ангиографска оклузия. От хистологична гледна точна биологичното ремоделиране (наличието на скарификационна фиброзна тъкан и неоендотелиализация) на аневризмите в областта на шийката, третирани с Matrix, е по-сигнификантна след 14 дни и 3 месеца, но не и след 6 месеца в сравнение с GDC. Не е наблюдавана неблагоприятна стеноза на родителската артерия по време на проследяването при аневризмите, лекувани с Matrix. Площта на ангиографското напречно сечение на 3 месеца е по-малка при аневризмите, лекувани с Matrix, отколкото при тези, лекувани с GDC. Измененията не водят до компрометиране на витално мозъчно кръвообращение по време на проследяването, като резултатите касаят и двете групи аневризми. Приложението на биоабсорбируемите койлове при хора се оценява в рамките на проспективното, мултицентрово проучване ACTIVE. По време на 12-месечно проследяване едва при 16% от третираните аневризми се налага повторно лечение, а 7% от аневризмите демонстрират кървене, независимо от проведеното лечение. Тези резултати поставят под съмнение потенциала и предимствата на нововъведената система Matrix (Sluzewski & van Rooij 2005a). Niimi и сътр. (2006) документират своя опит с Matrix койловете, като получените резултати определено внасят съмнение за ефективността на техноло-

гията. Авторите докладват едва 17,6% пълна оклузия и 57,4% обща степен на реканализация (Niimi et al., 2006). Основната хипотеза, лансирана като обяснение за лошите първоначални резултати, е вероятната деформация на Matrix койловете, което води до декомпартментализация и дестабилизация на първоначалната оплетка. От друга страна, абсорбируемият характер на биоактивното покритие също може да обясни високата степен на реканализация в дългосрочен план. Въпреки това ново поколение койлове Matrix (Matrix 2, Boston Scientific, Fremont, CA) са налични от 2005 г. насам. Новите модели имат подобрени физични свойства и форма, предназначена да преодолее част от проблемите, наблюдавани при предходната технология.

Бета-радиацията се оказа ефективна за предотвратяване на реканализация на вече емболизирани аневризми в експериментални модели (Raymond et al., 2002a). Година по-късно същият авторски колектив оценява и техния потенциал в клинична среда при лечението на 40 мозъчни аневризми (Raymond et al., 2003a). След физикохимично предварително обработване на емболизационните нишки с радиоактивен фосфор, койловете се имплантират селективно в таргетните аневризми. Изчислената целева обемна активност от 0,018 microCi/mm^3 се постига при 88% от аневризмите. За съжаление, ангиографски данни за реканализация се наблюдават при 31% от обследваните пациентите на 6-ия месец от проведеното проследяване. Резултатите не потвърждават очакваната ефективност на радиоактивната модификация при сравнение с тази на стандартните емболизационни койлове. Първоначалният клиничен опит определено не оправдава способностите на бета-радиацията и физикохимичната повърхностна модификация за предотвратяване на дългосрочната реканализация (Raymond et al., 2003a).

Хидрокойл емболизационната система (HES; MicroVention, Aliso Viejo, Калифорния) се състои от модифицирана хибридна хидрогел-

покрита нишка. Химическата характеристика на хидрогела позволява при контакт с кръвта той да увеличи обема си значително в рамките на 20 минути (Kallmes & Fujiwara, 2002). Първоначалният опит с тази система е демонстриран от Cloft и Kallmes (2004) при 11 мозъчни аневризми. Авторите сравняват резултатите си с идентични пациенти и аневризми, лекувани с GDC спирали. Емболизационната им техника включва използването на стандартен GDC койл за формирането на стабилна инициална оплетка, като след това всички аневризми се облитерират с меки хидрокойл намотки. Подобрени ангиографски резултати спрямо стандартните GDC койлове се демонстрират от страна на HES койловете (тотална облитерация на аневризмата 72% спрямо 32%, p = 0,001). В проучването HEAT, извършено от Bendok и сътр. (2020), 600 пациенти са рандомизирани към HydroCoil или към конвенционални платинени койлове. Първичната крайна точка на изследването е реканализация на третираната аневризма, оценена по скалата на Raymond-Roy. Реканализация е наблюдавана само при 4,4% от пациентите в рамото с HydroCoil и при 15,4% от пациентите, третирани с немодифицирани койлове (p = 0,002).

1.5.1.4. Течен емболизационен материал

Етилен винил алкохол кополимер – EVOH (Onyx, Micro Therapeutics, Irvine, Калифорния), разтворен в органичния разтворител диметилсулфоксид – DMSO, е течен емболизационен материал, предназначен за едноваскуларно приложение. Веществото се примесва с фино диспергирани микрочастици тантал с цел радиологичен контрол по време на флуороскопия. В контакт с воден разтвор Onyx се утаява и образува мека пореста полимерна отливка, първоначално с по-твърд външен слой и полутечен център. При апликация на материала той има лавообразно поведение, като запълва бавно и равномерно пространството, в което е инжектиран. Първоначалните опити за приложението му при ле-

чение на мозъчни аневризми налагат употребата на балон микрокатетър, който плътно покрива аневризмалната шийка. Това е от изключителна важност поради течната и неадхезивна характеристика на Onyx, както и факта, че за да се втвърди напълно и да се интегрира в аневризмалния сак са необходими около десет минути процедурно време (Molyneux et al., 2004).

Рискът от миграция на емболизанта и изпускането му във витално мозъчно кръвообращение, независимо от приложението на механична бариера под формата на балон по време на апликация, е значителен. Приложението на Onyx в лечението на този вид мозъчносъдова патология набира все по-голям ентусиазъм след въвеждането на различни модификации на материала с по-висок високозитет и концентрация – Onyx 500. Добре известно е, че конвенционалните койл техники показват значително по-влошени резултати, когато се касае за лечение на големи или гигантски мозъчни аневризми (Gruber et al., 1999, Murayama et al., 2003b, Sluzewski et al., 2003). Това се дължи на свръхкомпактиране и механична деформация на емболизационната маса в анеризмалния сак. Алтернативно, хирургичното интервениране на големи и особено гигантски аневризми също носи висок риск за инвалидизация и смъртност (Brennan & Schwartz, 2000, Thorell et al., 2004). Употребата на високовискозните формулировки на Onyx за емболизация на интракраниални аневризми е насочено предимно към лечение на тези предизвикателни и предходно лекувани лезии (Mawad et al., 2002, Molyneux et al., 2004, Lubicz et al., 2005b, Weber et al., 2005, Cekirge et al., 2006).

Onyx е прилаган в мултицентровото проучване CAMEO, където пълна оклузия на 12-ия месец е постигната при 79% от 71 аневризми (Molyneux et al., 2004). Процентите на постпроцедурна инвалидазация и смъртност, свързани с процедурата или директно с емболизационния течен агент, са съответно 8,2% и 2,1%. Наблюдава се също значително

компрометиране на прилежащия на аневризмата нормален артериален съд в 9% от случаите. Weber и сътр. (2005) прилагат Onyx при 22 руптурирали големи или гигантски мозъчни аневризми с широки шийки (Weber et al., 2005). При проследяване е наблюдавана пълна оклузия в 90% от случаите, като авторите не успяват да регистрират трайна инвалидизация или смъртност, асоциирана с проведеното лечение. За съжаление обаче, констатират 19% оклузия или стеноза на подлежащата витална нормална артерия. Lubicz и сътр. (2005b) прилагат гореописания ендоваскуларен метод при 41 разнокалибрени мозъчни аневризми. Авторите определят всички избрани аневризми за неподходящи и технически трудни за приложение на койл техника (Lubicz et al., 2005b). Независимо от приемливите нива на облитерация, комбинираният процент от процедурни усложнения в тяхното проучване се равнява на 21%. Непредвидена течна миграция на емболизационния агент и стеноза на подлежащата артериа са само част от документираните технически усложнения.

1.5.1.5. Исторически данни за техниката на койлиране на аневризми

При ендоваскуларното лечение на мозъчни аневризми основната цел е да се постигне облитериране на лумена им най-често чрез койл-емболизация. Това неминуемо води до частично или пълно изолиране на аневризмалното разширение от мозъчното кръвообращение, като по този начин се превентира руптурата му. В рамките на животински модели Hino и сътр. (2004) чрез електронно микроскопско сканиране (SEM) установяват непосредствено след ендоваскуларната процедура наличието на микроскопични тромбоцитни маси и фибрин по повърхността на койловете (Hino et al., 2004). Те документират, че веднага след емболизацията е формирана фибринова мрежа без данни за миграция на ендотелни

клетки. В рамките на три седмици се отчита затваряне на аневризмалното устие с макроскопски данни за наличието на тънък прозрачен слой неоинтима, като при 40% от случаите е наблюдавано със SEM, че това се осъществява благодарение на миграцията на съдови ендотелни клетки (Hino et al., 2004).

Аутопсионните серии са източникът на хистологични данни за койлирани човешки мозъчни аневризми и репаративните процеси, които настъпват в тях. Castro и сътр. (1999) докладват хистологични резултати от две аневризми при пациент, починал 33 месеца след ендоваскуларно лечение с GDC емболизация (Castro et al., 1999). Екзаминаторите установяват, че койловете са плътно прикачени към аневризмалния лумен, като отделянето им става сравнително трудно. Те описват изпълване на аневризмалните фундуси със съдово-фиброзна съединителна маса, по-плътна в периферията на аневризмалния сак, където се наблюдават и възпалителни изменения. По периферията на аневризмата не се регистра наличието на тромб. В допълнение, те описват, че в изследвания аневризмален остатък след ендоваскуларно лечение остиумът е покрит от неоинтима, организирана в два слоя – повърхностен ендотелен слой, непрекъснат с този на хранещия съд, и по-дълбок слой плътна, съдова колагенова фиброзна матрица (Castro et al., 1999). Подобни резултати се съобщават и от Mawad и сътр. (1995) при животински модели, като в унисон с констатациите на Castro и сътр. (1999) те също потвърждават наличието на гладкомускулни клетки в неоинтимата, покриваща аневризмалната шийка (Mawad et al., 1995).

Bavinzki и сътр. (1999) изследват аутопсионен материал от 18 аневризми, получен между 3 дни и 54 месеца след емболизация с GDC койлове (Bavinzki et al., 1999). При материалите, получени в рамките на седмица от ендоваскуларното лечение, се установява, че койловете са интегрирани в неорганизиран тромб. При тези, добити 2-3 седмици след

емболизацията, се наблюдава частично заместване на интрасакуларния сърцевик от фиброзна тъкан и непълно неоинтимално покриване на аневризмалния отвор, а 6 седмици след терапевтичната процедура се наблюдава напълно покрит с ендотел аневризмален остиум. Авторският колектив докладва, че след койлиране настъпва процес на ендотелиализация на аневризмалната шийка чрез пролиферация и миграция на съдови клетки. Този процес може да бъде непълен с наличието на разпръснати острови от ендотел, когато се отнася за големите аневризмални разширения. Това от своя страна води до забавяне формирането и непълна организация на интрасакуларния тромб при този вид аневризмални разширения (Bavinzki et al., 1999).

Доказано е, че ендотелен ремоделинг и тапициране на аневризмалната шийка е необходимо, за да се предотврати настъпването на реканализация в експериментални аневризми (Raymond et al., 2002b). Забавената ендотелна пролиферация особено при нехомогенно формиран тромб сигурно води до реканализация след ендоваскуларна емболизация на мозъчните аневризми (Raymond et al., 2002b). В допълнение, същият авторски колектив потвърждава при животински модели предимствата на интралуменните импланти, като комплимент на койл. За първи път авторите документират, че стентовете създават предпоставка за по-интензивна и равномерна ендотелна денудация, което значително подобрява ангиографските резултати на 3-тия месец след ендоваскуларно лечение на бифуркационни мозъчни аневризми (Raymond et al., 2004).

1.5.2. Ангиографски резултати

Данните от първоначалните ангиографски резултати на десет значими клинични серии, публикувани в зората на койл техниките, са обобщени в таблица 3. Brilstra и сътр. (1999) извършват систематичен обзор на научните статии, публикувани между януари 1990 г. и март

1997 г., и откриват общо 48 проучвания, включващи 1383 пациенти (Brilstra et al., 1999). Подгрупа от този метаанализ, включваща седем забележителни проучвания, е включена в същата таблица. Пет от тези серии включват само руптурирали аневризми, докато другите включват както руптурирали, така и некървели аневризми.

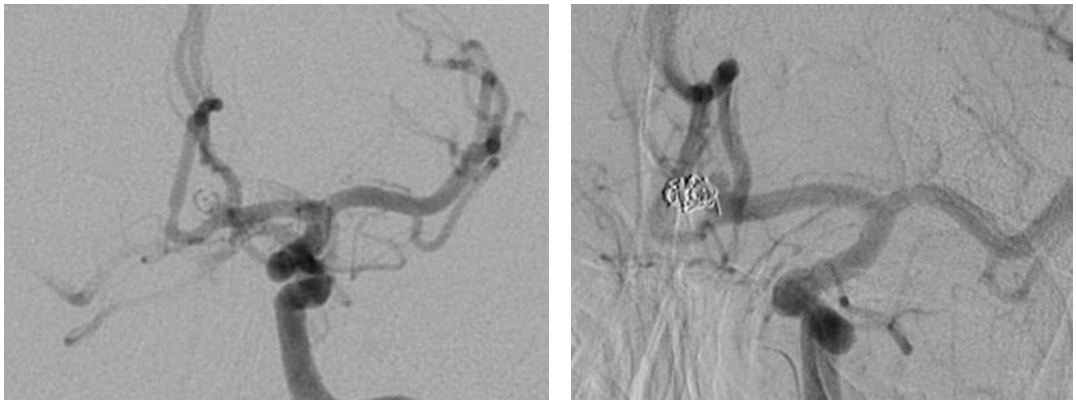
Проучване	**Брой аневризми**	**Първоначални резултати**			**Проследяване, продължителност**	**Резултати при проследяване**		
		Пълна оклузия	**Остатък – аневризмална шийка**	**Непълна оклузия**		**Пълна оклузия**	**Остатък – аневризмална шийка**	**Непълна оклузия**
Brilsta и сътр., 1999	201 (24%)	61	26	13	NA	NA	NA	NA
Raymond& Roy, 1997	75 (0%)	40	37	23	6	46	42	12
Kuether и сътр., 1998	74 (60%)	40	52	8	26	41	46	13
Byrne и сътр., 1999	317 (0%)	NA	NA	NA	22	64	34	2
Vanninen и сътр., 1999	52 (0%)	50	35	15	3	67	28	5
Koivisto и сътр., 2000	52 (0%)	50	35	15	12	77	19	4
Ng и сътр., 2002	136 (44%)	46	16	38	NA	NA	NA	NA
Friedman и сътр., 2003	83 (0%)	33	63	5	19	35	61	3
Murayama i сътр.	818 (42%)	55	35	10	NA	NA	NA	NA
Sluzewski и сътр.	160 (0%)	71	22	8	6	59	25	16
Henkes и сътр.	1811 (45%)	66	21	13	NA	NA	NA	NA
Cronqvist и сътр., 2005	46 (65%)	37	50	13	NA	NA	NA	NA
Molyneux и сътр., 2005	881 (0%)	NA	NA	NA	NA	66	26	8
Norback и сътр., 2005	239 (0%)	53	21	26	NA	NA	NA	NA

NA = данните не са приложими

Таблица 3. *Резюме на първоначалните и последващите ангиографски резултати от ендоваскуларни серии. Процентът в скоби показва неруптурираните аневризми*

Ефективността от проведената ендоваскуларна емболизация най-често се демонстрира на базата на степента на облитерация на аневризмалния сак. Независимо от инициалните резултати от проведеното лечение, от огромно значение е да се обръща внимание и на дългосрочното

проследяване на мозъчните аневризми, които са били напълно или частично койлирани. Има солидни данни, че независимо от проведеното ендоваскуларно лечение, може да бъде наблюдавана спонтанна поява на реканализация на аневризмата като резултат от уплътняване на койловете с последващо уголемяване на резидуална аневризмална шийка. Във връзка с това се препоръчва дългосрочно ангиографско проследяване (Hayakawa et al., 2000, Thornton et al., 2002, Raymond et al., 2003b, Sluzewski et al., 2004).



(А) (Б)

Фигура 16. *Ангиографски изображения на третирана посредством емболизационни койлове аневризма на предна комуникантна артерия (А). По време на радиологичното проследване на 24-ти месец се документира частична реканализация в областта на шийката на аневризмата (Б) – собствени изображениия*

1.5.3. Процедурни усложнения при провеждане на ендоваскуларното лечение

1.5.3.1. Степен на инвалидизация, свързана с процедурата

По литературни данни от клинични серии процедурните усложнения варират между 8,4% и 23% (Brilstra et al., 1999, Vanninen et al., 1999, Ng et al., 2002, Friedman et al., 2003, Murayama et al., 2003b, Henkes и др., 2004b, Cronqvist et al., 2005, Norbäck et al., 2005). Henkes и сътр. (2004) в свое голямо обсервационно проучване наблюдават усложнения при 16% от случаите на руптурирали мозъчни аневризми и при 19% от тези с не-

кървели лезии (Henkes et al., 2004). В свой метаанализ Brilstra и сътр. (1999) съобщават честота на усложненията, възлизаща на 9,6% за руптурирали аневризми и на 20% за неруптурираните (Brilstra et al., 1999). Повечето от процедурните усложнения са преходни или напълно обратими, като само малка част от тях причиняват морбидитет под формата на неврологичен или соматичен дефицит и смъртност. Същевременно докладваните нива на асоциирана с ендоваскуларната процедура инвалидизация и смъртност варират съответно между 3,7% и 9,1% и между 1,5% и 7,8% (Raymond & Roy 1997, Kuether et al., 1998, Brilstra et al., 1999, Vanninen et al., 1999, Ng et al., 2002, Murayama et al., 2003b, Henkes et al., 2004). Friedman и сътр. (2003) съобщават за процент на процедурни усложнения от 13,2%, но техният процент на инвалидизация и смъртност е едва 0,8%.

1.5.3.2. Тромбоемболични усложнения

Някои от наблюдаваните усложнения, асоциирани с проведеното лечение най-често са транзиторната исхемична атака (ТИА) или исхемичният мозъчен инсулт (Guglielmi et al., 1992, Kuether et al., 1998, Murayama et al., 1999, Qureshi et al., 2000, Derdeyn et al., 2002, Henkes et al., 2004). По литературни данни нивата на исхемичните усложнения след ендоваскуларно лечение на мозъчни аневризми варират от 2,7% до 17% (Kuether et al., 1998, Pelz et al., 1998, Brilstra et al., 1999, Murayama et al., 1999, Henkes et al., 2004), от което следва, че тромбоемболичните усложнения са най-честият тип компликации, които настъпват по време на ендоваскуларното лечение на мозъчни аневризми. Pelz и сътр. (1998) в рамките на проучване сред 59 пациенти отчитат честота на тромбоемболичните събития приблизително 29%, или десет исхемични мозъчни инсулта и седем ТИА (Pelz et al., 1998). При десет пациенти дефицитите настъпват по време на ендоваскуларната процедура или непосредствено

след нея (до 6-ия час) – 17% от пациентите, докато при седем от тях – 12%, се развиват значително по-късно. Повечето от тези събития могат да бъдат отдадени на тромбозиране на витални или локорегионални артерии, разположени в непосредствена близост до аневризмата. Дистален тромбембол от лекуваната аневризма се документира също като компликация, когато се касае за лечението на големи аневризми (Guglielmi et al., 1991c, Klotzsch et al., 1998). Настъпването на постпроцедурна ТИА може да бъде вследствие на микроскопичен ембол, дислоциран от върха на катетъра при навигацията през атеросклеротични съдови изменения или въздушна емболия (Markus et al., 1993). Установено е, че големината на аневризмалната шийка и механичната протрузия на койлове в посока на витално мозъчно кръвообращение са доказани рискови фактори за настъпването на постпроцедурни тромбоемболични събития (Derdeyn et al., 2002). Lylyk & Gioino (1996) при анализ на пациенти с аневризмална руптура и остра САХ заключват, че този вид усложнения могат да се обяснят със степента на хиперкоагулация, дължаща се на една от системните прояви на субарахноидалния кръвоизлив. Късни исхемични усложнения, настъпващи часове или дни след процедурата, може да се дължат на миграция на интрасакуларен тромб спонтанно дислоциран към витален съд от койлираната аневризма или миграция на части от койловете (Derdeyn et al., 2002). Понякога периодът за възникване на късни исхемични усложнения е по-дълъг, като такива са описани до девет седмици след емболизацията (Studley et al., 2002).

Счита се, че нефракционираният хепарин може да има теоретични ползи в областта на интервенционалната неврорентгенология, като общият му антикоагулантен ефект би следвало да бъде полезен за профилактика на исхемични перипроцедурни усложнения. Следва обаче да се обръща повишено внимание на приложената доза, тъй като високите дози биха могли да доусложнят вече настъпили усложнения или да въз-

препятстват провеждането на последващо хирургично лечение (Fernandez et al., 1986). Поради това е важно да се прилага едновременно адекватна и безопасна доза нефракциониран хепарин по време на процедурата. Препоръчва се приложение на болусна килограм-зависима доза хепарин (50 IU/kg за възрастни или 25 IU/kg за деца) за поддържане на адекватна концентрация по време на невроинтервенционални процедури (Nagai et al., 1997).

При настъпване на тромбоемболични компликации в ключови функционални мозъчни зони извършването на тромбектомия или тромболиза е задължително с оглед възстановяване на артериалния кръвоток при липса на колатерално кръвообращение (Mounayer et al., 2003). Целта на фармакологичната тромболиза е, от една страна, да достави фибринолитичния медикамент и дистално от тромба, но и да увеличи стенодопирната повърхност на последния с лекарствения продукт (Barnwell et al., 1994). Интраартериалната тромболиза с фибринолитици се използва широко за дезинтеграция на тромба самостоятелно или в комбинация с механичната му екстракция. Чрез интраартериално приложение на урокиназа се постига пълна артериална реканализация в 53% от случаите, докато в 47% ефектът е частичен (Cronqvist et al., 1998). В случаи на непълно койлирани, руптурирали аневризми употребата на урокиназа трябва бъде с повишено внимание, защото Cronqvist и сътр. (1998) съобщават за кръвоизлив след приложението на урокиназа при трима от 19 пациенти (16%) Cronqvist et al. (1998). Двама от тези пациенти са имали повторна аневризмална руптура, а третият е развил интракраниална хеморагия, вероятно поради хеморагична трансформация на исхемична лезия. Поради това авторите заключават, че фибринолитиците следва да се прилагат само при пациенти с достатъчно добре емболизирани аневризми. Доказано е, че абциксимаб (инхибитор на гликопротеин IIb/IIIa) е безопасно и ефективно средство на избор от първа линия за пациенти с

руптурирали аневризми и процедурни тромботични усложнения (Mounayer et al., 2003, Aviv et al., 2005). Aviv и сътр. (2005) в рамките на свое проследяване на 13 пациенти, на които интравенозно болус са приложили абциксимаб (5-10 mg при 92% от случаите), документират пълна или частична реканализация на тромба в 92% от случаите. Същевременно, Mounayer и сътр. (2003) при 13 пациенти с перипроцедурна тромбоза прилагат интраартериално болус абциксимаб (4-10 mg) и съобщават за пълна реканализация на тромба при 92% от лечениятa без данни за нежелани хеморагични усложнения.

1.5.3.3.Ятрогенна аневризмална руптура

Аневризмалната руптура в рамките на невроинтервенционалната практика е едно от най-опасните и тежки усложнения. По литературни данни честотата на ятрогенната аневризмална руптура варира между 2,0% и 8,8% (Guglielmi et al., 1992, Valavanis et al., 1996, Raymond & Roy 1997, Vinuela et al., 1997, Cognard et al., 1998, McDougall et al., 1998, Ricolfi et al., 1998, Vanninen et al., 1999, Doerfler et al., 2001, Ng et al., 2002, Henkes et al., 2004, Cronqvist et al., 2005, Norbäck et al., 2005). В метаанализа на Brilstra и сътр. (1999) процентът на ятрогенна перфорация или травма на аневризмалния сак възлиза на 2,4% (Brilstra et al., 1999).

Аневризмална руптура би могла да настъпи във всеки етап от неврорентгенологичната емболизация. Komiyama и сътр. (1993) провеждат систематичен обзор на аневризмалните руптури по време на DSA и установяват, че реруптурата настъпва най-често, когато ангиографското изследване е извършено в деня, когато е настъпило първоначалното кървене, като рискът е най-висок през първите 6 часа от настъпването на САХ (Komiyama et al., 1993). Промяната в артериалното налягане, свързано с болка, психоемоционална възбуда или приложените анеститици също може да бъде утежняващ фактор (McDougall et al., 1998). Тънките

аневризмални стени също така биха могли да бъдат увредени и от налягането при аплициране на контрастна материя, което от своя страна да доведе до руптура (Saitoh et al., 1996). Перфорация може да настъпи и от неправилно манипулиране с асистиращите койлирането устройства или водача, докато се насочва в аневризмата. Също така самият микрокатетър, докато се придвижва по водача, може да нанесе травма върху съдовата стена на витална мозъчна циркулация или аневризмалния сак. Аневризмалната перфорация може да бъде причинена както от койла, или от доставящия компонент на емболизационната нишка. Макар и рядко твърде плътното койлиране на аневризмалната шийка също би могло да доведе до ятрогенна руптура. Същевременно геометричната характеристика на кръвотока в самия аневризмален сак постемболизационно може да се промени; като създаде предпоставка за деструкция на слабо място в стената на аневризмата и това да доведе до руптура (McDougall et al., 1998). В клинична серия на Doerfler и сътр. (2001) една от петте (20%) руптури е причинена от микроводача, при двама пациенти микрокатетърът перфорира аневризмата (40%), а две от руптурите (40%) са настъпили по време на поставянето на първия койл (Doerfler et al., 2001). Те съобщават за 20% смъртност вследствие на ятрогенната аневризмална руптура и 0% инвалидизация. Vanninen и сътр. (1999) докладват честота на ятрогенна аневризмална перфорация в рамките на ендоваскуларната процедура, възлизаща на 5,8% (3/52 пациенти) (Vanninen et al., 1999). Те не наблюдават смъртност и инвалидизация сред проследените пациенти. Подобно на последния авторски колектив, Raymond & Roy (1997) демонстрират идентична честота на ятрогенните руптури, но при значително по-висока смъртност – 50%, и идентична инвалидизация – 0%. Тъй като пет от усложненията, асоциирани с ендоваскуларната процедура, са настъпили при малки аневризми, авторите предполагат, че остро руптурирали аневризми, по-малки от 3 mm, не са подходящи за

ендоваскуларно койлиране. Тази теория се подкрепя и от Ricolfi и сътр. (1998), които също съобщават за повишена склонност за руптури на по-малките аневризми, което, от една страна, би могло да се обясни с това, че повърхността на инициалната руптура е пропорционално по-голяма за малки аневризми, отколкото при по-големи аневризми. От друга страна, това може да се обясни с факта, че малки койлове с размер от 2-3 mm имат по-голяма вероятност да нанесат увреждане върху отслабеното място на руптурираната аневризма. Raymond & Roy (1997) предполагат, че честотата на настъпване на интрапроцедурни руптури е обратнопропорционална на увеличаващия се опит на невроинтервенционалиста. По данни от метаанализ на 17 публикации рискът от перфорация е значително по-висок при пациенти с руптурирала аневризма в сравнение с тези с неруптурирала аневризма (4,1% срещу 0,5%, $p<0,001$). Кумулативният риск от трайно неврологично увреждане и смърт при пациенти с ятрогенна аневризмална руптура е 38% при руптурирала лезия и 29% за тези с неруптурирала (Cloft & Kallmes, 2002).

Ключовото поведение при ятрогенната руптура на мозъчна аневризма включва незабавното възстановяване на физиологичната функция на коагулационната система с протамин сулфат и продължаване на процедурата по емболизация (McDougall et al., 1998, Ricolfi et al., 1998). В случай на перфорация, причинена от микрокатетъра, Willinsky & TerBrugge (2000) препоръчват използването на втори допълнителен микрокатетър, с който аневризмата се емболизира в максимален обем, докато първият микрокатетър не се манипулира до настъпване на тоталната емболизация. Ако се използва балон-асистирана техника, шийката на руптурираната аневризма може също да бъде временно облитерирана от балона, за да се контролира в известна степен кървенето (Phatouros et al., 1999, Cronqvist et al., 2005). Руптурата на мозъчна аневризма в рамките на ендоваскуларна емболизация може да бъде придружена от рязко

повишаване на интракраниалното артериално налягане, което води до смущение в церебралната перфузия, като продължителността на този феномен определя крайния клиничен резултат. Ricolfi и сътр. (1998) разглеждат значението на спешната вентрикулотомия като част от ендоваскуларната процедура за намаляване на вътречерепното налягане.

1.5.3.4.Други технически усложнения

В допълнение към тромбоемболичните и хеморагичните компликации в рамките на процедурите за ендоваскуларно лечение на мозъчни аневризми се наблюдават и редица други потенциално опасни рискове. Пациентът е изложен на рискове от усложнения на мястото на пункцията при всяка ендоваскуларна процедура. Налице са и рискове от усложнения, свързани с анестезията, контрастната материя и радиацията. Тези усложнения не са обект на интерес на настоящия литературен обзор.

По литературни данни честотата на нехеморагичните и нехирургичните компликации, асоциирани с едноваскуларна процедура, е приблизително 4,7 % от 1811 аневризми (общ процент на усложнения 17,4%) (Henkes et al., 2004). Може да се наблюдава протрузия и дистална миграция на койлове към витален съд на мозъчното кръвообращение и след като вече са поставени в аневризмалния сак. Това от своя страна увеличава тромбемболичния риск. Същевременно оклузия на хранещия съд може да настъпи в резултат от неправилно поставяне на койла и допълнителна интрасакуларна тромбоза. Henkes и сътр. (2004) описват в 2,7% от случаите усложнения в резултат от неправилно поставяне на емболизационния койл. Допълнително може да се наблюдават и технически компликации по време на процедурата като повреда на намотката или преждевременно отделяне на койла от доставящата система. Дисекация на артериалната съдова стена може да настъпи във всеки етап от ендоваскуларната поцедура и на всяко място от артериалното дърво от пунк-

ционното място до таргетната аневризмална лезия. Дразнене, предизвикано от доставящото устройство или микрокатетъра, може да доведе до възникване на вазоспазъм или аграviране на вече настъпил такъв. Ендоваскуларното койлиране на мозъчни аневризми може да доведе до увеличен масефект. Kirollos и сътр. (2002) съобщават за случай на мозъчен абсцес, възникнал вследствие на имунна реакция тип „чуждо тяло“ спрямо едноваскуларно лекуваната аневризма (Kirollos et al., 2002). Докладвани са също два случая на химически менингит след ендоваскуларно лечение на мозъчни аневризми, като в единия случай е използван Hydrocoil, а в другия Matrix) (Meyers et al., 2004).

1.5.4. Клинични резултати след ендоваскуларно лечение

Най-голямо значение за клиничния резултат след проведената ендоваскуларна емболизация има инициалното клинично състояние на пациента, особено когато се касае за кървяла мозъчна аневризма или симптоматична некървяла аневризма. В таблица 4 са обобщени избрани ендоваскуларни серии с данни от проследяване на пациенти с подчертаване на клиничните резултати от проведеното ендоваскуларно лечение. Продължителността на проследяването варира от 1 до 26 месеца. Най-добра оценка на реалния резултат от проведената ендоваскуларна емболизация може да бъде направена най-рано на 12-ия месец.

1.5.4.1. Рерuптура

Естественият ход на кръвоизлива като резултат от руптура на мозъчната аневризма е неблагоприятен в повечето случаи. Ранно повторно кървене, в рамките на часове след първоначалния кръвоизлив, възниква при 15% от пациентите (Kassell & Torner, 1983, Hijdra et al., 1987, Fujii et al., 1996, Hillman et al., 2002). След първия ден на кървене рискът от рецидивиращ кръвоизлив е повече или по-малко равномерно разпределен в рамките на следващите четири седмици (Hijdra et al., 1987). Изчисленият

кумулативен риск за реруптура при пациенти, на които не е проведено ендоваскуларно лечение през първите четири седмици след първия ден на кръвоизлива, е 35-40% (Hijdra et al., 1987). Между един и шест месеца рискът от повторно кървене постепенно намалява от първоначалното ниво – от 1-2% на ден до постоянно ниво от приблизително 3% на година (Winn et al., 1977). Реруптурата, настъпваща рано, още преди хоспитализация, е трудно предотвратима, но усилията на невроинтервенционалиста биха могли да се насочат в посока профилактика на по-късно повторно кървене чрез провеждане на ендоваскуларни или хирургични методи (van Gijn & Rinkel, 2001).

Проучване	**Брой аневризми**	**Проследяване, месеци**	**H&H**			**Реруптура (%)**	**GOS**		
			1-2 (%)	**3 (%)**	**4-5 (%)**		**4-5 (%)**	**2-3 (%)**	**1 (%)**
Raymond& Roy 1997	75	6	41	40	19	5	72	5	23
Byrne и сътр., 1999	317	22	76	13	11	1,6	81	14	5
Kähärä и сътр., 1999b*	34 (15)	26	48	17	35	0,0 (0,0)	79 (93)	6 (7)	15
Vanninen и сътр., 1999	52	3	60	23	17	1,9	81	8	11
Koivisto и сътр., 2000	52	12	60	23	17	1,9	79	8	13
Ng и сътр., 2002	73 (63)	2	65	22	13	1,4 (1,6)	4 (0)	23 (8)	63 (92)
Friedman и сътр., 2003	83	19	57	24	19	0,0	77	11	12
Henkes и сътр.	1034 (777)	1	51	21	24	NA NA	75 (90)	14 (11)	NA NA
Molyneux и сътр., 2005	1063	12	88 WFNS	6 WFNS	5 WFNS	3,3 (проследяване 4 год.)	77 mrS 0-2	15 mRS 3-5	8 mRS 6
Norbäck и сътр. 2005	239	6	42	25	33	NA	57	30	13

H&H = Hunt&Hess grade; GOS = Glasgow outcome scale; NA – данните не са приложими; WFNS = Световна федерация на неврохирурзите (Johnson и сътр. 2001); mRS = modified Rankin scale (Rankin 1957)

Таблица 4. *Обобщени проследяващи ендоваскуларни клинични серии. Цифрите H&H, GOS и повторното кървене представляват проценти от пациентите. Цифрите в скоби представляват пациенти с нерупturирали аневризми, докато всички останали пациенти са имали субарахноидален кръвоизлив преди лечението. Резултатите от изследването на Molypeux и сътр. (2005) са модифицирани според H&H и GOS.*

Hillman и сътр. (2002) провеждат рандомизирано многоцентрово проучване и установяват, че редукция в честотата на ранната повторна

реруптура (от 10,8% до 2,4%) през периода от поставянето на диагнозата САХ до извършването на ендоваскуларното/хирургичното лечение би могла да се постигне чрез своевременно приложение на транекзамова киселина. Лечението с този лекарствен продукт води до 80% намаление на смъртността от ранно повторно кървене (Hillman et al., 2002). В проучването ISAT честотата на повторно кървене след ендоваскуларно лечение при проследяване от четири години е 1,2% в хирургичната група и 3,2% в ендоваскуларната (Molyneux et al., 2005). Ретроспективен анализ на ендоваскуларно третирани руптурирали аневризми в друг център докладва 1,4% честота на ранно повторно кървене (30 дни след лечението) и 1,27% честота на късно повторно кървене (> 30 дни след лечението) при проследяване в рамките на 18,7 месеца (Sluzewski & van Rooij, 2005b, Sluzewski et al., 2005). Следователно кумулативният риск за повторно кървене е приблизително 2,7%. Локализация на аневризмата в AcomA, непълна оклузия на мозъчната аневризма и влошено клинично състояние по време на ендоваскуларното лечение са доказани рискови фактори за настъпване на ранно повторно кървене (Sluzewski & van Rooij, 2005b).

1.5.4.2. Симптоматични некървели аневризми

Kazekawa и сътр. (2003) докладват данни от 12 мозъчни аневризми на ICA, лекувани чрез койл-емболизация със запазване на хранещия съд, при които е наблюдавана асоциирана дисфункция на черепномозъчните нерви (Kazekawa et al., 2003). В рамките на проследяването, което те провеждат, отчитат, че при 1/3 от пациентите се наблюдава пълно обратно развитие на неврологичната симптоматика, при 33% – значително подобрение, а при останалите симптомите са останали непроменени. Gonzalez и сътр. (2004) проследяват 32 койлирани симптоматични мозъчни аневризми и докладват клинично подобрение в 47% от случаите,

особено при пациентите с парализа на черепномозъчните нерви (Gonzalez et al., 2004). В свое изследване Stiebel-Kalish и сътр. (2003) при 11 пациенти с пареза на очедвигателен нерв, дължаща се на PcomA аневризми, проследяват ефекта на емболизация с GDC. Те не отчитат пълно обратно развитие на оплакванията при нито един пацинт, но при 10/11 от случаите диплопията и птозата са станали по-малко забележими в хода на проследяването (Stiebel-Kalish et al., 2003). Lubicz et al. (2004) при 13 пациенти (9 от тях със симптоми на масефект) с гигантски VBA аневризми провеждат ендоваскуларно лечение и с оглед третиране на оклузия на витален артериален (Lubicz et al., 2004). Проведеният терапевтичен подход води до клинично подобрение в 67% от случаите и влошаване при 33% от пациентите със симптоми на масефект. В друга клинична серия същият авторски колектив проследява мозъчни аневризми, лекувани ендоваскуларно с Onyx, 80% от пациентите с данни за масефект са се подобрили или са останали стабилни симптоматично, докато 20% от тях са имали влошаване на оплакванията (Lubicz et al., 2005b). В друга серия на неруптурирали аневризми, лекувани с Onyx, 50% от пациентите с дисфункция на черепномозъчните нерви демонстрират подобрение на симптомите, а при други 50% не се отчита значима промяна (Weber et al., 2005).

1.5.5. *Ремоделиращи техники*

Стандартната техника на спирална емболизация е ограничена от неспособността ѝ да оклузира аневризми с широка шийка (Fernandez et al., 1994, Debrun et al., 1998). Докато ранните резултати от емболизация посредством койлиране бяха с оптимални или незадоволителни нива на оклузия, невроендоваскуларната колегия реагира със значителен технически напредък в инструментариума, свързан с койловете, както и въвеждането на устройства за подпомагането на койл-емболизацията. Не-

зависимо от това ендоваскуларната койл-емболизация остава осъществима и ефективна възможност за лечение на повечето руптурирали и неруптурирали аневризми. Устройствата за подпомагане на емболизацията в днешно време са много, с различен дизайн, размери и характеристики. Основните методи за асистирана койл-емболизация са балон-асистирани техники – ремоделинг техниката (Moret et al., 1994), както и тези, които включват поставяне на интракраниални стентове по хода на аневризмалната шийка. И двата подхода имат за цел увеличаване на емболизационната маса в аневризмата, запазване на проходимостта на виталната артерия, както и редукция на риска от херниране на емболизационни койлове по посока на нормалното мозъчно кръвообращение. Както бе споменато по-горе, значителни модификации в свойствата на койловете също водят до сигнификантно увеличаване на степента на оклузия на лекуваните аневризми. Мозъчните аневризми с широка шийка са лезии, които се свързват с технически предизвикателства пред конвенционалните койл техники.

Най-честата дефиниция за аневризма с широка шийка е тази, при която съотношението аневризмален сак към шийка е по-малко от 2 или диаметърът на шийката е равен или по-голям от 4 mm. Някои от техническите предизвикателства, свързани с койлирането на аневризми с широка шийка, включват склонността на нишките да хернират извън аневризмалната шийка, както и трудност при радиологичното определяне на границата между шийката и подлежащата витална мозъчна циркулация. Ето защо допълнителните устройства като интракраниалните стентове и микрокатетър-балоните са разработени с цел улесняване на емболизацията и механична асистенция по време на койлиране. Емболизационната техника на балон-асистираното койлиране намалява риска от пролабиране на нишки от емболизационната маса от койлове по посока на артериалния съд, на който се разполага лекуваната аневризма. От друга

страна, оклузивната същност на балона може да осигури проксимален механичен контрол и стопиране на нормалното кръвообращение посредством раздуването си в случай на интрапроцедурна руптура. По подобен начин стент-асистираното койлиране позволява достигане на повишена плътност и компактиране на масата от койлове. Компартментализацията и високата степена на оклузия са от критично значение при лечението на аневризми с широка шийка, както и при тези с големи и гигантски размери. По този начин се гарантират значително по-високи нива на облитерация, както и редукция в нивата на реканализация. Flow-diverter техниките представлява широко оплетени стентове, които позволяват отклоняването на кръвотока от аневризмата обратно към виталната мозъчна циркулация. На пазара като добавка към техническия инструментариум през последните няколко години се появяват дузина стентове с различни технически характеристики и модификации. Поради плътната си оплетка методът позволява и частична биологична реконструкция на артериалния сегмент, в който е поставен, посредством неоендотелизация (описана е по-долу в литературния обзор). Методологията е широко застъпена и използвана при неруптурирали комплексни аневризми с широки шийки. Ограничено приложение обаче се наблюдава при руптурирали лезии, където използването на двойна антиагрегантна терапия крие рискове. През последните години нови наподобяващи стентове и стент-устройва се проектират, за да служат като помощни устройства при койл-емболизация на аневризми с широка шийка. Такива устройства са Cascade устройството, Comaneci устройството, pCANvas имплантът и eCLIPS стентът. Устройствата за временно стент-асистирано койлиране на аневризми с комплексна анатомия и широка шийка като Cascade и Comaneci имат известни предимства пред конвенционалните стент- и балон-асистирани подходи. Устройствата имат неоклузивна характеристика и не водят до механично компрометиране на мозъчния кръвоток.

Първите публикации с приложението на този вид устройства са базирани на наш опит (Sirakov et al., 2022; Sirakov et al., 2020a; Sirakov et al., 2018; Sirakov et al., 2020b). В рамките на нашия инициален пионерски опит с този вид устройства успяхме да потвърдим тяхната сигурност и ефективност както при руптурирали, така и при неруптурирали аневризми с широки шийки. В допълнение, постоянните стентове изискват инхибиране на тромбоцитите посредством антиагреганти, увеличавайки риска от хеморагични усложнения при руптурирали аневризми. Устройствата Cascade и Comaneci осигуряват солидна механична опора по време на емболизация и не налагат пациентите да се подлагат на антиагрегантна терапия, тъй като не водят до оклузия и промени в кръвтока на мозъчното кръвообращение.

1.5.5.1. Усъвършенстване в приложението на балон-асистираната емболизация

Ремоделирането на шийката посредством микрокатетър-балон по време на ендоваскуларната емболизация включва неговото позициониране и в областта на таргетната аневризма. Идеята е, че механичната опора в областта на шийката увеличава възможността за доставка на повече койлове, като допълнително улеснява тяхното формиране и механично установяване в аневризмалния сак. Първоначалните модели на тези устройства са се характеризирали с висока ригидност, което ограничавало тяхното приложение до койл-емболизация на небифуркационни аневризми. Днес са налични по-съвместими и усъвършенствани балон-микрокатетри с подобрен комплайънс, намалена ригидност и атравматичност. Някои от рисковете, свързани с тази техника, се дължат на механичната облитерация и стазата на кръвотока в таргетния съд. Това повишава риска от образуване на тромби и тромбоемболични компликации, както и in situ агрегация на тромбоцитите в подлежащия съд по

време на манипулация с балона. Повтарящите се надувания и дефлации на балона могат теоретично да доведат до увреждане на съда по хода, на който те са прилагани. Въпреки това публикуваните до момента проучвания показват, че профилът на безопасност на тази модифицирана емболизация е сравним с този на конвенционалната ендоваскуларна техника. Проучването ATENA, включващо 547 пациенти, демонстрира сходен процент на усложнения между балон-асистираното койлиране (11,7%) и неасистираната койл-техника (10,8%) при неруптурирали аневризми. В проспективното проучване CLARITY балон-ремоделинг техниката успешно се прилага при 792 пациенти с руптурирали интракраниални аневризми. Процентът на периоперативните усложнения и клиничните резултати демонстрира сходно ниво на безопасност между гореспоменатите две техники за лечение на руптурирали интракраниални аневризми. Смята се, че ремоделирането с балон може да опрости ендоваскуларната емболизация и да намали риска от усложнения посредством редукция на времетраенето на процедурата. Резултатите от цитираните по-горе проучвания подкрепят и демонстрират безопасността и ефикасността на тази техника.

1.5.5.2. Усъвършенстване на стент-асистираната техника

Когато се има предвид стент-асистираното койлиране, Neuroform Atlas стент системата безспорно води до революция в стент-асистираната койл-емболизация. Устройството е нитинолова саморазгъваща се модификация на предходната Neuroform технология. Хибридният дизайн, включващ затворени и отворени компоненти в структурата на импланта, имат за цел да подпомогнат емболизацията на аневризма с широка шийка посредством койлове. Усъвършенстваният дизайн безспорно превръща устройството в най-често използвания вътресъдов имплант, тъй като съвместимостта с нископрофилните 0,017″ микрокатетър тех-

нологии го правят лесен, сигурен и широко приложим. Сигурността и безопасността на Neuroform Atlas стент системата се документира от проспективното проучване Atlas Investigational Device Exemption (IDE), проведено в осем центъра в САЩ. Данните включват 27 пациенти, проследявани за период от 12 месеца, при които е постигната 92,6% (25/27) тотална оклузия на лекуваната аневризма. По отношение на клиничната безопасност авторите не успяват да документират свързани с импланта или техниката, клинично значими усложнения. В проспективно проучване на 55 бифуркационни аневризми (Ciccio и сътр., 2019) използват техника, която налага два Neuroform Atlas стента да бъдат поставени в Y и X конфигурация, необходима, за да ремоделират аневризмалните шийки (Ciccio et al., 2019). При по-голямата част от пациентите се постига пълна оклузия, еквивалент на 60% от кохортата. Останалите пациенти демонстрират резидуална аневризмална шийка или задоволителна емболизация на аневризмалния сак. В процеса на проследяване със средна продължителност 16 месеца авторите успяват да документират прогресивна аневризмална оклузия или в 87% тотална облитерация от третираните аневризми. Независимо от комплексните конфигурации, в които стентовете са прилагани, нивата на перипроцедурни усложнения било то технически, или клинично значими остават относително ниски и приемливи – 6,3%.

1.5.6. Learning curve

Малко автори обръщат внимание на значението на кривата на обучение при ендоваскуларно лечение на интракраниални аневризми. Turjman и сътр. (1998) в свое изследване проучват дали опитът на оператора съответства на степента на ендоваскуларна оклузия в периода непосредствено след лечението. Хронологичната последователност, в която са лекувани аневризмите, е използвана като мярка за опита на опера-

тора. Според ретроспективните данни, получени от тях при 72 емболизирани пациенти, ранният хронологичен ред или сравнително ниският опит предполагат незадоволителни ангиографски резултати (Turjman et al., 1998). В свое проучване Singh и сътр. (2002) анализират ендоваскуларната емболизация с койлове на 94 пациенти с неруптурирала интракраниална аневризма по отношение на усложненията. Те документират, че за първите пет процедури, извършени от всеки от трима оператори, процентът на усложнения е 53%, а за по-късните – 10% ($p<0,001$), докато общият процент на усложнения за всички случаи е 17%. Авторите обръщат внимание на това, че екипът, участвал в изследването, е с голям невроинтервенционален опит в други техники и е възможно скоростта на усвояване на техниката да не бъде същата в центрове с по-малко опит (Singh et al., 2002). Друг авторски колектив анализира 200 мозъчни аневризми, като ги разделя на първи и втори етап според опита на операторите в центъра. Прави впечатление, че общата инвалидизация/смъртност спада от 14% на 7%, процентът на леталните усложнения от 2% на 1%, необходимостта от множество сесии на лечение от 27% до 10%, а необходимостта от последваща хирургична операция – от 20% до 6% (Malisch et al., 1997).

Същият и дори по-чувствителен обучителен феномен се наблюдава и при техническите нововъведения в интервенционалната рентгенология като flow-diverter стентовете. В проучване на P. Jabbor et al. се наблюдава определена процедурна крива на обучение за този вид ендолуминална терапия. Документира се спадът в процента на процедурните усложнения от 16,2% в първата група до 8,3% във втората група и само 5,6% в третата група, като групите са разпределени между трима различни оператори с градиращ опит. По същия начин процентът на големи и фатални усложнения намалява драстично от 10,8% до 0% с натрупването на опит и технически умения с използваните устройства.

Авторите наблюдават и значително намаление на общото време за провеждане на процедурата, пропорционално на броя проведени емболизации от даден оператор. Взети заедно, тези открития демонстрират наличието на относително стръмна крива на обучение за flow diverter стент техниката и предполагат, че опитът на оператора е решаващ фактор, допринасящ за процедурната безопасност.

1.6. Сравнителни проучвания на ендоваскуларно и хирургично лечение

Най-добрият начин за сравнение на ендоваскуларните и хирургичните подходи (“head-to-head”) е чрез провеждане на проспективно, рандомизирано проучване. До този момент едва две проучвания отговарят на този критерий. В едноцентрово проучване, проведено в Университетската болница в Куопио, Финландия, са включени 109 пациенти (52 в ендоваскуларната и 57 в хирургичната група) (Vanninen et al., 1999, Koivisto et al., 2000). Международното многоцентрово клинично изпитване (ISAT), в чийто фокус попада кървялата мозъчна аневризма, третирана посредством случайно избран рандомизиран метод – било то ендоваскуларен, или хирургичен, се състои от 2143 пациенти (1073 в ендоваскуларната и 1070 в хирургичната група). Пациентите са третирани в 42 центъра, предимно в Обединеното кралство и другаде в Европа (Molyneux et al., 2002, Molyneux et al., 2005).

В проучването Kuopio (Vanninen et al., 1999, Koivisto et al., 2000), 46% от пациентите с аневризмална САХ по време на периода на изследването са рандомизирани. Изключващите критерии са били голям хематом (27%) и морфология на аневризма, неподходяща за койлиране (25%). Първоначалните ангиографски резултати са значително по-добри след хирургично лечение на аневризми на АСА и след ендоваскуларно лечение на аневризми на задната мозъчна циркулация. При аневризми на

MCA или ICA не са наблюдавани съществени разлики. Смъртност, асоциирана с проведената терапия е 2% в ендоваскуларната група и 4% в хирургичната група. Клиничният резултат на 3 месеца или на 1 година не се различава значимо между групите. При 2% от пациентите (n=1), лекувани посредством ендоваскуларна емболизация, се наблюдава ранна реруптура, а при тези, лекувани с хирургично лечение, не са документирани повторни кръвоизливи. От проведения постпроцедурен ЯМР абнормални сигнални интензитети в мозъчния паренхим, дължащи се на ретракция и дисекция на мозъка, както и исхемични лезии в територията на третираната аневризма са по-чести при пациентите, лекувани с хирургичен подход, отколкото при тези, които са подложени на ендоваскуларна емболизация. Преживяемостта на групите е сходна (Vanninen et al., 1999, Koivisto et al., 2000).

В проучването ISAT (Molyneux et al., 2002, Molyneux et al., 2005) само 22,4% от пациентите, преживели остра САХ по време на периода на изследването, могат да бъдат рандомизирани. Авторският колектив съобщава значително по-добра преживяемост без инвалидизация на първата година след проведеното лечение в ендоваскуларната група (76,5%) в сравнение с групата с пациенти, лекувани хирургично (69,1%). Намалението на абсолютния риск за смърт и инвалидизация в ендоваскуларната спрямо хирургичната група е 7,4% (95% CI 3,6-11,2, p=0,0001). Предимството по отношение на преживяемостта се запазва до седем години и е статистически значимо (p=0,03). Значимо по-нисък риск от епилептични гърчове след лечението има в случаите, третирани ендоваскуларно. Рискът от реруптура е по-висок в ендоваскуларната група (3,2%) в сравнение с хирургичната (1,2%) (Molyneux et al., 2002, Molyneux et al., 2005).

Важно е да се отбележи и международното проспективно клинично изпиване за неруптурирали интракраниални аневризми (ISUIA), в ко-

ето са включени множество центрове от Северна Америка и Европа (Wiebers et al., 2003). Авторите оценяват инвалидизацията и смъртността, асоциирани или с ендоваскуларни процедури, или с отворена хирургия, по повод лечението на мозъчна аневризма. В рамките на това проучване пациентите не са рандомизирани. Ендоваскуларната група се състои от 451 пациенти, а хирургичната група – от 1917. Общите нива на инвалидизация и смъртност на 30-ия ден са съответно 7,3% и 1,8% за ендоваскуларната група и 11,8% и 1,5% за хирургично третираните. Характеристиките на пациентите в ендоваскуларната кохорта се различават значително от тези в хирургичната група. Ендоваскуларно третираните пациенти са по-възрастни, с по-големи по размер аневризми и с по-висок дял такива по хода на задна мозъчна циркулация. Това обаче прави невъзможно директното сравнение на групите, тъй като всяко подобно сравнение би надценило нивата на показателите в ендоваскуларната група. Въпреки тази разлика инвалидизацията е по-ниска в ендоваскуларната група (7,3% срещу 11,8%). Резултатите от изследването сочат, че при ендоваскуларното лечение инвалидизацията и смъртността в по-малка степен зависят от възрастта на пациента, което показва, че този подход може да има предимства и за пациенти в напреднала възраст (Wiebers et al., 2003).

Hadjivassiliou и сътр. (2001) установяват локално увреждане или енцефаломалазия изключително при пациенти, които са претърпели операция, в сравнение с тези, подложени на ендоваскуларно лечение. Те описват малки инфаркти в съдовата територия на третираната аневризма в хирургичната група, без данни за големи инфаркти. В допълнение в хирургично третираната група се наблюдават и по-лоши резултати в когнитивните и невропсихологичните тестове. Във връзка с това авторите заключават, че ендоваскуларното лечение може да причини по-малко структурни дефекти на мозъчния паренхим, отколкото хирургията, и

следователно да има по-благоприятен когнитивен резултат. Трябва обаче да се има предвид, че когнитивният резултат зависи в голяма степен и от усложненията на САХ (Hadjivassiliou et al., 2001). Koivisto и сътр. (2002) изследват мозъчната перфузия посредством SPECT преди и след ендоваскуларно или хирургично лечение на остро руптурирали мозъчни аневризми (Koivisto et al., 2002). Авторите установяват значително понижение в мозъчната перфузия по хода на ипсилатералния фронтобазален кортекс, ипсилатералния фронтален кортекс и ипсилатералната перикалозна област в хирургично третираната група на аневризми от предна циркулация. Резултатите показват, че хирургията има по-голямо негативно влияние върху мозъчното кръвоснабдяване, отколкото ендоваскуларното лечение (Koivisto et al., 2002). В друго изследване се описват по данни от ЯМР инфаркт на челния дял при 48% от пациентите, които са претърпели ранна операция за руптурирала аневризма (Kivisaari et al., 2001).

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Целта на настоящото изследване е да се оценят възможностите на ендоваскуларния подход и неговите **неконвенционални инструментални методи** при лечението на руптурирали или неруптурирали мозъчни аневризми с **широка шийка**.

Задачи:

1. Да се определят **демографските и клиничните характеристики** на изследваните **пациенти** – **възраст**, **пол**, **локализация** и **геометрична характеристика на аневризмата**, като се установи профилът на българския пациент с мозъчна аневризма с широка шийка.

2. Да се определи **ефективността на използваните неконвенционални ендоваскуларни инструментални методи** при руптурирали и неруптурирали интракраниални аневризми с широки шийки.

3. Да се оцени **безопасността на използваните неконвенционални ендоваскуларни инструментални методи** при руптурирали и неруптурирали интракраниални аневризми с широки шийки.

4. Да се **сравнят** получените резултати от пациентите, третирани с помощта на различни **неконвенционални ендоваскуларни инструментални методи** при руптурирали и неруптурирали интракраниални аневризми с широки шийки помежду им.

5. Да се **сравнят** получените резултати от пациентите, третирани с помощта на **неконвенционалните ендоваскуларни инструментални методи** при руптурирали и неруптурирали интракраниални аневризми с широки шийки, с данните, публикувани до момента в литературата.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Всички интервенционални процедури са осъществени с пациенти, лекувани в УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ – София, през периода от 2010 до 2022 г.

Материал

Проведе се ретроспективно кохортно проучване на 791 пациенти, при които е извършена емболизация на поне една руптурирала или неруптурирала мозъчна аневризма с широка шийка в периода от януари 2010 г. до август 2022 г. От пациентите 383 бяха жени, а 408 – мъже, на възраст между 12 и 83 години.

Включващи критерии: мозъчна аневризма с ширина на шийката > 4 mm или dome/neck ratio < 2.

Изключващи критерии: пациенти с повече от една мозъчна аневризма; приложимост на конвенционалните ендоваскуларни методи (неасистирана койл-емболизация или проксимална оклузия на съд); бременност.

Всички пациенти, включени в проучването, бяха изследвани по общоприетите до момента стандарти за диагностика и третиране на мозъчни аневризми: демографски характеристики (възраст, пол); клинични (Hunt&Hess scale – Приложение № 1, modified Rankin scale (mRS) при изписването и при първата радиологична контрола на трети или шести месец – Приложение № 2); рентгенологични (Fischer scale – Приложение № 3, ангиографски, МРТ и КТ/КТА данни, Raymond-Roy scale след емболизация и на трети/шести месец – Приложение № 4).

Подборът на пациентите и на начина, по който да бъдат третирани, бе осъществяван от мултидисциплинарен екип, състоящ се от интервенционални неврорентгенолози, неврохирурзи, невролози, анестезиолози.

При насочване за ендоваскуларна емболизация подходящата неконвенционална инструментална техника бе избирана на база локализация, големина и форма на мозъчната аневризма, както и клиничното състояние на пациента и придружаващите заболявания. На базата на това пациентите бяха разпределени в следните четири групи:

Група 1 – n = 257 – пациенти с данни за руптурирали или неруптурирали мозъчни аневризми с широка шийка (ширина на шийката > 4 mm или dome/neck ratio < 2), при които конвенционалните ендоваскуларни методи не са приложими. Използван метод: **асистирана койл-емболизация**.

Група 2 – n = 174 – пациенти с данни за руптурирали или неруптурирали мозъчни аневризми с широка шийка (ширина на шийката > 4 mm или dome/neck ratio < 2), при които конвенционалните ендоваскуларни методи не са приложими. Използван метод: **перманентна реконструкция на аневризмалната шийка с последваща койл-емболизация**.

Група 3 – n = 156 – пациенти с данни за руптурирали или неруптурирали мозъчни аневризми с широка шийка (ширина на шийката > 4 mm или dome/neck ratio < 2), при които конвенционалните ендоваскуларни методи не са приложими. Използван метод: **имплантация на обособено интрасакуларно устройство.**

Група 4 – n = 204 – пациенти с данни за руптурирали или неруптурирали мозъчни аневризми с широка шийка (ширина на шийката > 4 mm или dome/neck ratio < 2), при които конвенционалните ендоваскуларни методи не са приложими. Използван метод: **модулиращ кръвотока стент**.

Методи

1. Образнодиагностични методи

За радиологичната диагностика и оценка на анатомичния строеж на мозъчните аневризми сме прилагали компютърна томография, компютър-томографска ангиография, магнитнорезонансна образна диагностика, магнитнорезонансна ангиография и конвенционална ангиография.

1.1. Компютърна и магнитнорезонансна томография

При всички пациенти с данни за руптурирала или неруптурирала мозъчна аневризма са извършени компютърна томография, компютър-томографска ангиография или магнитнорезонансно изследване. При част от пациентите бе осъществена компютърна томография с General Electric Brightspeed, 16-детекторен компютърен томограф. Предконтрастното изследване е направено със стандартен протокол за глава и мозъчен паренхим. Контрастното усилване и компютър-томографската ангиография са извършени с венозно прилагане на нискоосмоларни контрастни средства с куплиран механичен инжектор в обем и дебит, съобразени с хабитуса на пациента.

Всички магнитнорезонансни изследвания за периода от януари 2010 г. до март 2020 г. са проведени на уредба на 1,5 T General Electric, включващи общоприетите секвенции, със стандартни протоколи в T1, в T2, Time of flight (TOF) и в T1 с контрастно усилване с гадолиниев хелат. От периода март 2020 г. до август 2022 г. са провеждани на уредба 3,0 T General Electric, Signa Architect, и включват общоприетите секвенции, със стандартни протоколи в T1, в T2, TOF Silent и в T1 с контрастно усилване с гадолиниев хелат. Показания за магнитнорезонансното изследване са били необходимостта от оценка на мозъчното кръвообращение и анатомичната характеристика на таргетната аневризма, остро нас-

тъпил постоперативен неврологичен дефицит, както и нуждата от рутинно проследяване на ефекта от проведеното ендоваскуларно лечение.

1.2. Конвенционална ангиография

На територията на нашето звено конвенционалната ангиография присъства като неизменна част от утвърдения протокол за лечение на мозъчни аневризми.

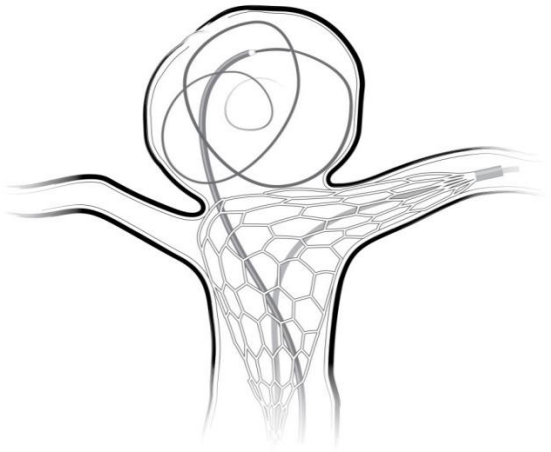
Катетърната ангиография се осъществява едномоментно като част от процедурата по емболизацията и включва селективна катетеризация на каротидните и вертебралните артерии, селективна катетеризация на вътрешната и външната сънна артерия, супраселективна катетеризация на аневризмалния сак. Всички процедури за периода от януари 2010 г. до август 2020 г. са осъществявани на двупланова ангиографска уредба General Electric, снабдена с широкоформатни плоски детектори в две равнини. От септември 2020 г. до август 2022 г. всички процедури са осъществявани на двупланова специализирана невроангиографска уредба Philips Azurion IQ, снабдена с широкоформатни плоски детектори в две равнини. В общите каротидни артерии, във вертебралните артерии, във вътрешните и външните каротидни артерии ангиографиите се осъществяват с автоматичен инжектор със стандартни количества и дебит, съобразен с хабитуса на пациента. Супраселективните ангиографии са осъществявани с мануално въвеждане на контрастното средство. Като контрастни средства са използвани висококонцентрирани нейонни йодни контрастни средства. Катетеризационните материали, използвани за диагностична ангиография, са:

– Катетри – най-често използваните в нашата практика са 4F, 5F, 6F като размери, а като вид – диагностичните катетри Judkins right, Vertebral, Simmon и др. За въвеждащи катетри при извършването на тера-

певтичните процедури използвахме предимно Chaperon, Guider, Envoy, и др.

- Водачи – най-често използваните в нашата практика са хидрофилните водачи с размери 0,035“ (Aquire, Terumo), както и микроводачите за терапевтичните процедури 0,014“, 0,010“ и 0,008“ (Portal, Traxess, Synchro, Asahi Chikai и др.).
- Интродюсери (дезилета) – в нашия материал използвахме 5F, 6F, 7F, 8F единадесетсантиметрови дезилета, както и 60- и 90-сантиметрови (Destination, Asahi Fubuki).

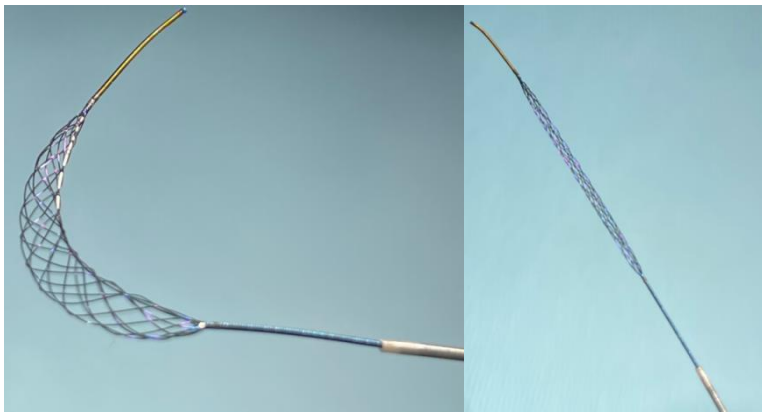
Временни подпомагащи емболизацията устройства – Comaneci временен стент, Cascade временен стент и балон-микрокатетри – Scepter (фиг. 17-19).



Фигура 17. *Схематично представяне на техниката на временна асистирана емболизация посредством ендоваскуларните устройства Comaneci и Cascade – собствено изображение*

- **Comaneci устройството** представлява рентгенопозитивна мрежа, съставена от 12 нитинолови нишки, закачена за 182-сантиметрова основна жица. Дисталният край на устройството представлява седеммилиметров подвижен връх. Големината на клетките на мрежата се равнява на 1,33 mm^2 при номинал с диаметър до 3,00 mm. Налични са три версии на устройството – Comaneci и Comaneci Petit, съвместими с 0,021-инчови микрокатетри, и най-новата версия на модела в Comaneci 17,

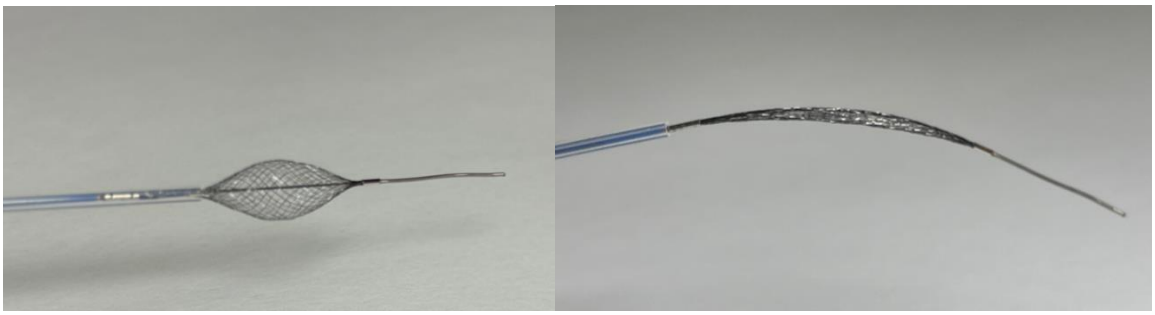
който е съвместим с 0,017-инчови катетри. Раздуването и прибирането на устройството се осъществява мануално посредством контролна дръжка и слайдер бутон – фиг. 18.



(А) (Б)

Фигура 18. *Временен стент, подпомагащ емболизацията Cotanecі. Механично затворен (А) и механично отворен (Б) – собствени изображения*

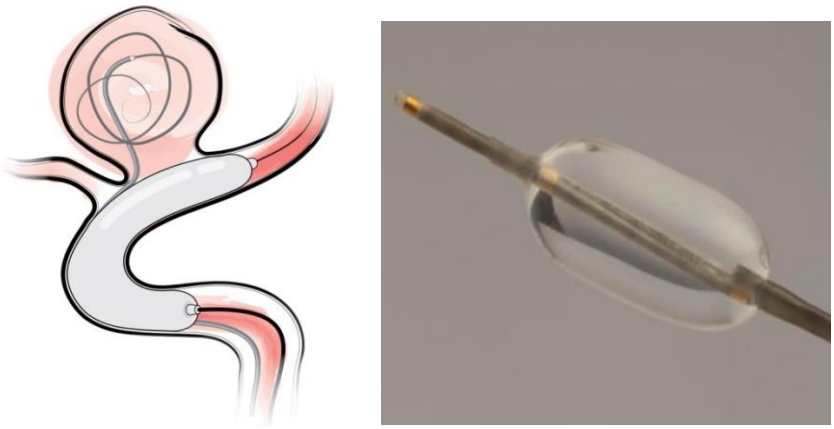
– **Cascade устройството** е неоклузивно и мануално контролирано устройство, проектирано за временна асистенция при емболизацията на мозъчни аневризми с широки шийки. Рентгенопозитивната мрежа е съставена от 42 нитинолови и платинени нишки, закачена за основен доставящ компонент. Средната големина на пората в полетката е по-малка от 0,3 mm^2 при номинал с диаметър до 3,00 mm. Налични са три версии на устройството – Cascade M, приложим при съдов диаметър от 2 до 4 mm; Cascade L, приложим при съдов диаметър от 4 до 6 mm, и Cascade M Agile, по-къса на версия на Cascade M. Всички устройства, независимо от размерите са съвместим с 0,021-инчови катетри. Манипулирането с устройството се осъществява мануално посредством контролна дръжка и ротационен маншон – фиг. 19.



(А) (Б)

Фигура 19. *Временен стент, подпомаща емболизацията Cascade – Механично затворен (А) и механично отворен (Б) – собствени изображения*

– **Балон-микрокатетър –** временно оклузивни неоткачащи се изключително адаптивни микробалони; едно- и двулуменна микросистема, съвместима с 0,014-инчови микроводачи. За по-добра радиологична визуализиация проксималният и дисталният край на балона са маркирани с рентгенопозитивни маркери. Максималното налягане, което може да се достигне, е от порядъка на 0,5 атмосфери, или 380 mm Hg. При предварителната подготовка микробалонът може да се изпълни с контрастна материя за по-добра визуализация и контрол по време на емболизацията – фиг. 20.

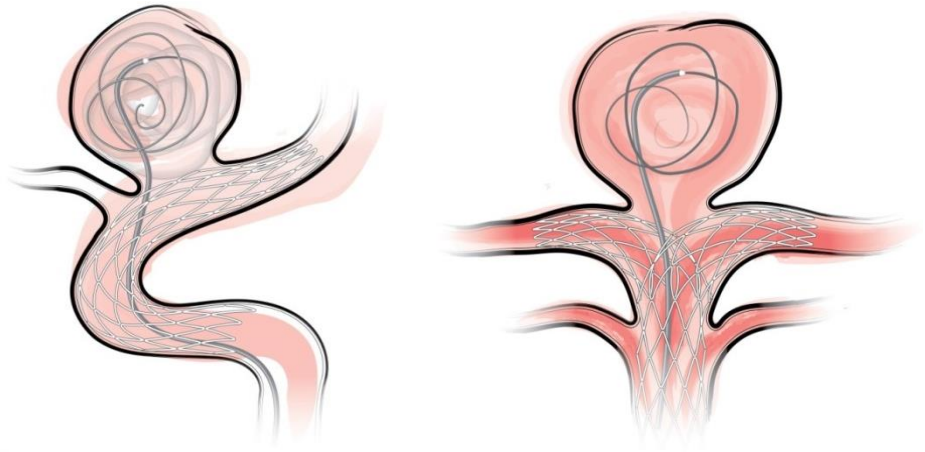


(А) (Б)

Фигура 20. *Схематично представяне на техниката на временна асистирана емболизация посредством балон микрокатетър (А). Примерно устройство in vitro напълно раздут – собствено изображение*

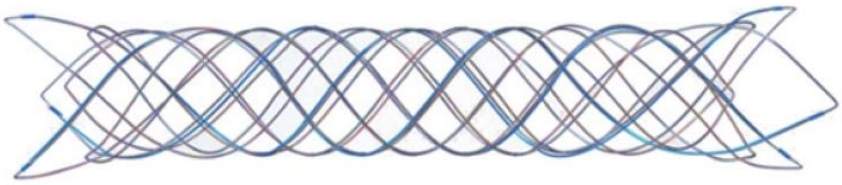
Перманентни подпомагащи емболизацията устройства без свойства да модулират кръвотока – Neuroform Atlas стент, LVIS Jr стент и LVIS EVO стент – фиг. 21 - 23.

– **Устройствата LVIS Jr и LVIS EVO** – механично оплетен и саморазширяващ се нитинолов вътресъдов имплант. LVIS EVO по същество представлява нова подобрена версия на своя предшественик LVIS Jr. Тези стентове използват технологията DFT (drawn filled tube) за оптимизиране на видимостта и паметовите свойства на нитинола. Модификации във видимостта и системата на доставяне са налични в подобрената версия LVIS EVO. И двата стента са съвместими с 0.017'' микрокатетрите, като препоръчителните им таргетни диаметри за употреба варират от 2,0 до 4,0 mm – фиг. 22.

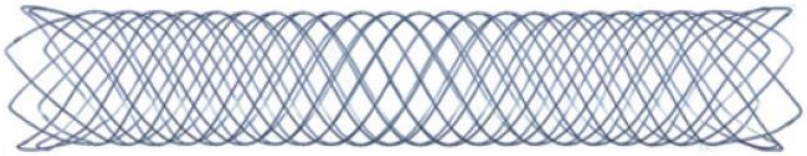


(А) (Б)

Фигура 21. *Схематично представяне на техниката на перманентни подпомагащи емболизацията устройства – обща схема (А). Имплантация на два стента в „Y" геометрична конфигурация (Б) – собствени изображения*



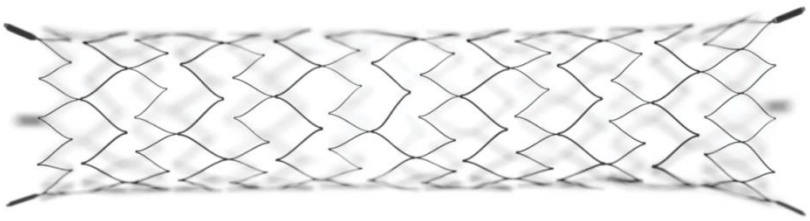
(A)



(B)

Фигура 22. *Постоянени стентове, подпомагащи емболизацията на аневризми с широка шийка LVIS Jr (А) и LVIS EVO (Б) – изображение собственост на MicroVention (Terumo)*

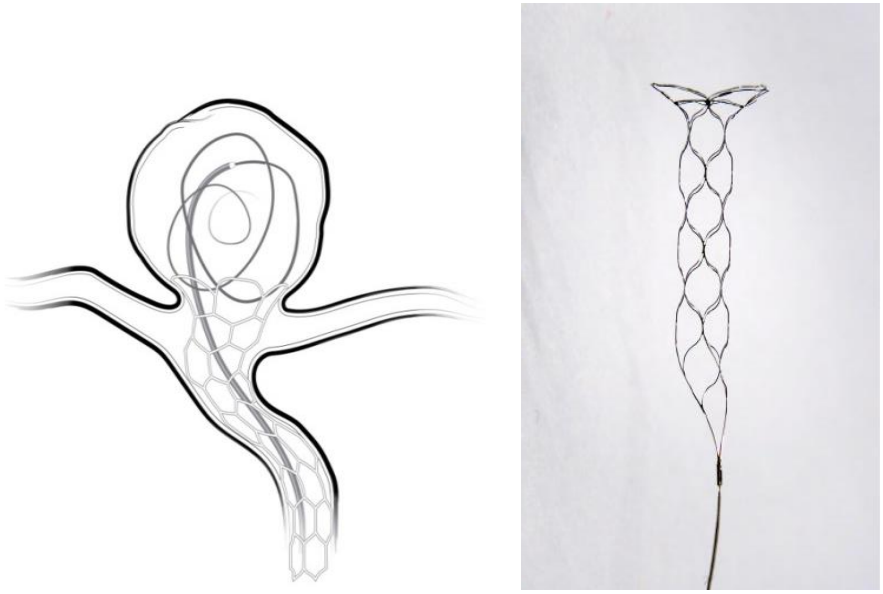
– **Neuroform Atlas стент** е лазерно изрязана нитинолова самораздуваща се модификация на предходната Neuroform stent технология. Хибридният дизайн, включващ редуващи се затворени и отворени структурни компоненнти на импланта, води до значително подобрение в техническите му характеристики и поведение по време на емболизация. Съвместимостта му с нископрофилните 0.017’’ микрокатетри го правят приложим при койл-емболизацията на аневризми с широки шийки и таргетен диаметър на съда от 3,0 до 4,5 mm – фиг. 23.



Фигура 23. *Постоянен стент, подпомагащ койл-емболизацията на аневризми с широка пшийка Neuroform Atlas – собствено изображение*

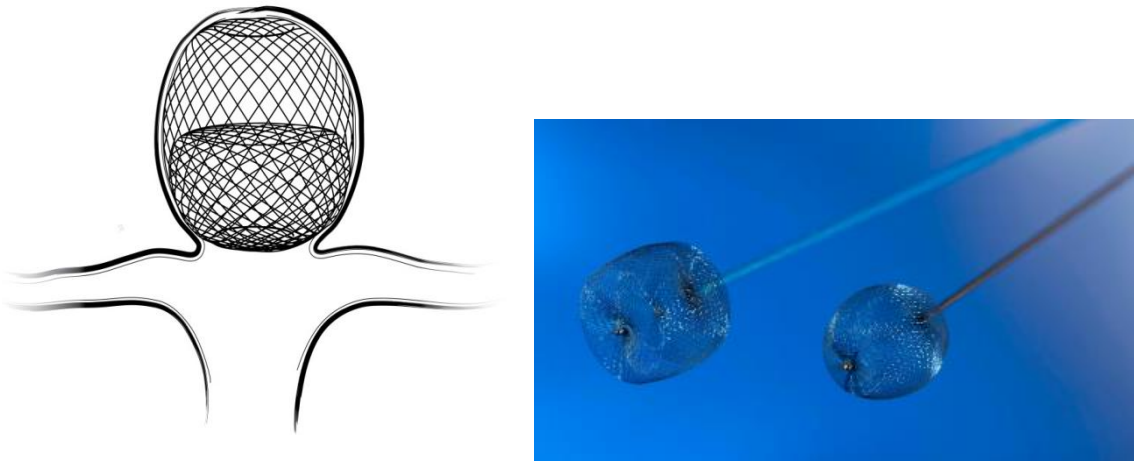
Интрасакуларни устройства за емболизация – устройствата pConus, WEB, Nautilus

- **Устройството pCONus** е хибриден нитинолов саморазгъващ се имплант, имащ за цел да реконструира и подпомогне емболизацията на аневризми с широки шийки. Дисталната корона на устройството е изградена от 4 метални бримки, наподобяващи венчелистета. След импантация в аневризмата устройството създава механична бариера между шийката и виталното мозъчно кръвообращение. Напълно съвместим със стандартни микрокатетри с вътрешен диаметър 0,021 инча – фиг. 24.
- **Устройството WEB** е изградено от фино преплетени нитинолови жици върху метално ядро от платина. Конфигурацията на импланта наподобява саморазгъваща се овална структура. След като бъде имплантирана в аневризмалния сак, устройството реконструира прехода между аневризмалната шийка и лумена на виталното мозъчно кръвообращение. Гъстата оплетка на компактната метална решетка не позволява навлизането на кръв по посока на аневризмата и нейните структури, инициирайки тромбоза с последваща биологична реконструкция на шийката. Съвместимостта на импланта с наличния набор от микрокатетри варира от 0.017 инча до 0.033 инча в зависимост от големината и геометричната характеристика на устройството – фиг. 25.



(А) (Б)

Фигура 24. *pCONus стент in vitro макроскопски поглед – собствено изображение*

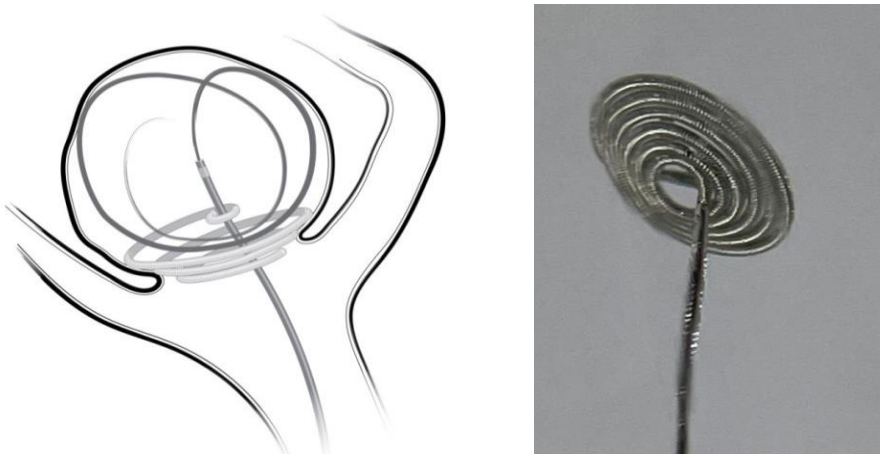


(А) (Б)

Фигура 25. *Схематично представяне на техниката на интрасакуларни устройства за емболизация посредством устройството WEB (А). WEB импланта in vitro макроскопски поглед (Б) – собствено изображение*

– **Устройството Nautilus** е нитинолов, саморазгъващ се интрасакуларен имплант, който има за цел да подпомогне койл-емболизацията на аневризми с широки пийки. Гъвкавата метална структура на устройството претърпява структурна трансформация, като формира плътна метална бариера под формата на диск между имплантираната в анев-

ризмата емболизационна маса от койлове и виталното мозъчно кръвообращение. Устройството се доставя чрез стандартен микрокатетър с минимален вътрешен диаметър 0,017 инча – фиг 26.

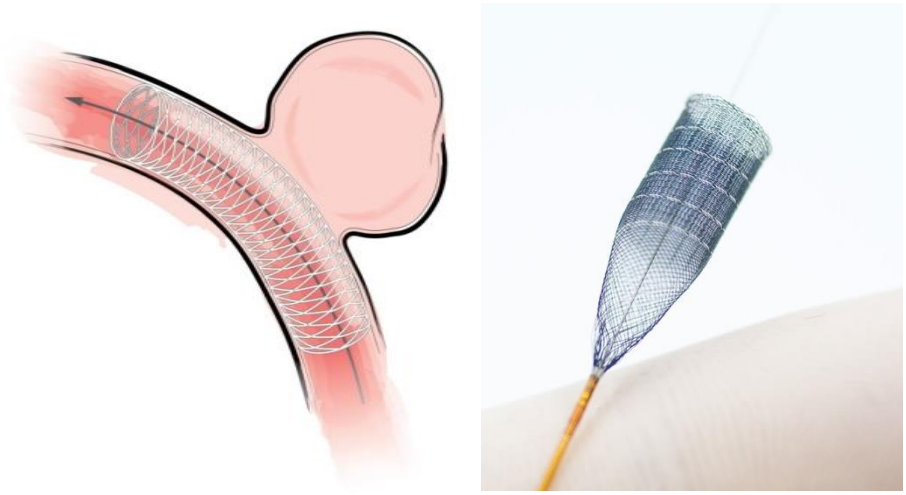


(А) (Б)

Фигура 26. *Схематично представяне на техниката на интрасакуларни устройства за емболизация посредством устройството Nautilus (A). Nautilus устройството in vitro макроскопски поглед (B) – собствено изображение*

Модулиращи кръвотока стентове – устройства p64, p48, p48MW

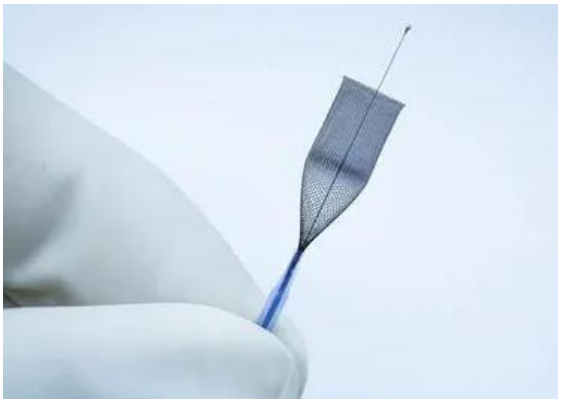
– **Устройството p64** е модулиращ кръвотока стент – flow diverter, конструиран от преплетени 64 нишки от никел-титан. Проксимално тубуларната структура е събрана в 8 рентгенопозитивни маркера, закачени за доставяща платинена конструкция. P64 е единственият flow diverter стент, който може да бъде напълно ретрахиран и репозициониран преди механичното му сепариране от доставящия компонент от оператора. Доставя се чрез 0,027" микрокатетър в диаметри, вариращи от 2,5 до 5 mm – фиг. 27.



(А) (Б)

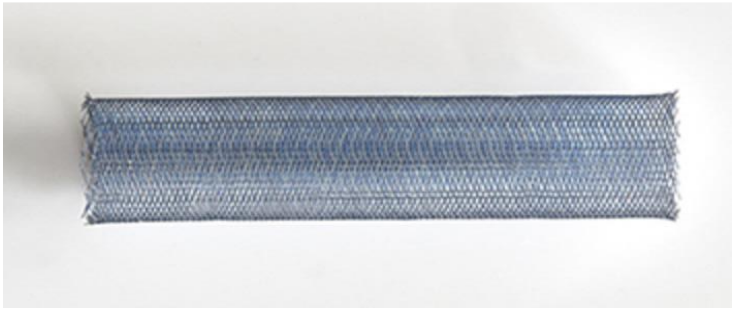
Фигура 27. *Схематично представяне на техниката на емболизация на аневризми с широки шийки посредством модулиращ кръвотока стент – обща схема (А). Модулиращ кръвотока стент p64 in vitro макроскопски (Б) – собствени изображения*

– **Устройството p48** е модулиращ кръвотока нископрофилен стент. Имплантът е конструиран по технологията DFT, като всяка една от 48-те нишки е преплетена с платина за по-добра флуороскопска визуализиция и процедурен контрол. Стентът се доставя от централна независимо подвижна система, като той остава механично незакачен с нея. Това ограничава възможностите му да бъде ретрахиран напълно след доставка. Този стент се доставя чрез 0,021" микрокатетър в диаметри, вариращи от 1,75 до 3 mm – фиг. 28.



Фигура 28. *Модулиращ кръвотока стент – p48 in vitro макроскопски поглед – собствено изображение*

– **Устройството p64 MW** е второ поколение модулиращ кръвотока нископрофилен стент. Имплантът е техническа модификация на p64 flow diverter стента, като основната разлика е невъзможността на този имплант да бъде ретрахиран напълно след доставка. Устройствата p64 MW се доставят в краниоцервикалната васкулатура чрез микрокатетър с вътрешен диаметър 0,021’’. Съществуват две версии на устройството p64 MW без антитромботично покритие и p64 MW HPC с антитромботично покритие. Имплантите се предлагат в размери от 3,0 до 5 mm – фиг. 29.



Фигура 29. *Модулиращ кръвотока стент – p64 MW in vitro макроскопски поглед – собствено изображение*

2. Клинични, лабораторни и други инструментални методи и етичен подход

При всеки пациент са провеждани стандартни кръвни и биохимични лабораторни изследвания, рентгенография на белите дробове и сърцето, задължително измерване на коагулационния статус и креатинина, при необходимост антиалергична подготовка, ехография и други изследвания и консултации. При пациентите, за които се предвижда приложение на постоянен вътресъдов имплант – стент, със или без модулиращи кръвотока свойства, са провеждани допълнителни изследвания, целящи да определят ефективността на процедурно необходимата двойна антиагрегантна терапия.

Всеки пациент се разглежда обстойно на мултидисциплинарни клинико-рентгенологични обсъждания от неврохирурзи, рентгенолози, невролози и анестезиолози. На базата на клиничните и параклиничните данни и находката от образните изследвания се вземаше решение за терапевтичната стратегия, което се предлагаше на пациента, респ. близките.

Пациентът или близките биват запознавани с рисковете от процедурата и подписват бланка за информирано съгласие на УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ ЕАД преди извършването ѝ. За модели на информирано съгласие бяха използвани утвърдени немски образци, отговарящи на етичния кодекс на БЛС и на Съюза на медицинските дружества в България, правата на пациентите, клетвата на Хипократ и българското медицинско законодателство (Приложение № 5 – Декларация за информирано съгласие за провеждане на ангиографско изследване и/или интервенционална процедура в Отделението по образна диагностика към УМБАЛ “Св. Иван Рилски” ЕАД; Приложение № 6 – Обща декларация за информирано съгласие за пациентите на УМБАЛ „Св. Иван Рилски” ЕАД).

3. Обща схема и Протокол за емболизация на мозъчни аневризми

- Всички емболизации се извършваха под обща анестезия.
- Систолното кръвно налягане по време на процедурата се контролираше между 100 и 110 mm Hg.
- Използваше се двустранен феморален, двустранен дистален или проксимален радиален достъп по Seldinger (най-рядко – лява феморална и лява радиална артерия за катетеризация поради необходимостта от допълнителен артериален достъп или наличието на технически усложнения).
- В по-голяма част от случаите са използвани 11-сантиметрови 6F интродюсери. При пациенти със силно нагъната и/или елонгирана анатомия на аортната дъга, супрааорталните и мозъчните съдове използвахме

дълги катетри дезилета (Destination или Asahi Fubuki 90 cm) за по-добра устойчивост и стабилност, с които се улеснява до голяма степен дисталната и селективна катетеризация на таргетната аневризма или желания артериален съд.

- В лумена на дезилетата се поставяха въвеждащи катетри (5F, 6F и 7F), с които посредством хидрофилни водачи (0,0035“) се достигат общите каротидни артерии и селективно вътрешните или външните каротидни артерии. При емболизация на аневризмите в нашата практика използваме най-често 6F Chapareon водещи катетри с подходяща ригидност/стабилност и необходимо хидрофилно покритие.
- По време на цялата процедура системата от въвеждащи катетри се промиваше под налягане с изоосмоларен разтвор 500 ml 0,9% NaCl, примесен с 15 mg нимодипин. В тях се поставят микрокатетрите, с които се катетеризират и най-дисталните части на съдовете, необходими за достигане на прицелната патология или аневризмалния сак.
- При третираните аневризми в нашата практика посредством **временно асистиращи койл-емболизацията методи** използвахме основно микрокатетри с размери от 1,6F до 1,7F (Echelon 10, Excelsior SL 10). Навигацията и дисталната им доставка се осъществяваха посредством различни микроводачи – с големина до 0,014“ (Traxess, Syncro, Transed, Portal). След достигане на желаната позиция с върха на микрокатетъра следваше подготовка за емболизацията – промивка на катетъра под налягане с хепаринизиран изоосмоларен разтвор 500 ml 0,9% NaCl. На следващ етап се осъществяваше доставката на подпомагащото емболизацията устройство – Comanecі временен стент или микрокатетър балон.
- След успешната доставка и поставяне на подпомагащото емболизацията устройство следваше въвеждане на първия емболизационен койл. Депозираха се толкова койлове, колкото е технически възможно и необходимо за пълната емболизация на таргетната аневризма. Преди механичната или хидролизна процедура за „откачване“ на емболизацион-

ния койл се провеждаше „тест“ за оценяване стабилността на изградената структура от емболизационни койлове, като подпомагащото устройство (балон, временен стент Comaneci) се прибираше.

- При третираните аневризми в нашата практика, налагащи **перманентна реконструкция на аневризмалната шийка с последваща койл-емболизация,** използвахме симултантно набор от 2 до 3 от гореописаните микрокатетри. Тяхната навигация и дистална доставка се осъществяваше отново посредством гореописаните микроводачи. След достигане на желаната позиция с върха на микрокатетъра следваше подготовка за емболизацията – промивка на катетъра под налягане с хепаринизиран изоосмоларен разтвор 500 ml 0,9% NaCl. На следващ етап се осъществяваше имплантирането на избран от оператора перманентен стент – Neuroform Atlas, LVIS EVO, LVIS Jr.

- След успешна доставка на перманентния стент с радиологично верифициране на неговата желана позиция, следваше въвеждането на първия емболизационен койл. Депозираха се толкова койлове, колкото е технически възможно и необходимо за пълната емболизация на таргетната аневризма.

- При третираните в нашата практика аневризми посредством **интрасакуларни устройства** за емболизация използвахме основно микрокатетри с размери от 1,7F до 2,1 (VIA 17, Headway 17, Headway 21, Excelsior XT 21). Навигацията им и дисталната им доставка се осъществяваха отново посредством гореописаните микроводачи. След достигане на желаната позиция с върха на микрокатетъра следваше подготовка за емболизацията – промивка на катетъра под налягане с хепаринизиран изоосмоларен разтвор 500 ml 0,9% NaCl. На следващ етап се осъществяваше доставката на предварително избрано от оператора устройство pCONus, WEB или Nautilus. В случаите, когато се използват асистиращите устройства pCONus и Nautilus, след тяхната прецизна имплантация в аневризмата се преминава към облитерирането ѝ с емболизационни койлове. При

третирането на аневризми посредством имплантиране на WEB устройство употреба на емболизационни койлове не се налага.

- При третираните в нашата практика аневризми посредством **flow-diverter стентове** използвахме микрокатетри основно с размери от 2,1F до 2,7F (Excelsior XT 27, Phenom 21, Phenom 27). Навигацията им и дисталната им доставка се осъществяваха отново посредством гореописаните микроводачи. След достигане на желаната позиция с върха на микрокатетъра следваше подготовка за емболизацията – промивка на катетъра под налягане с хепаринизиран изоосмоларен разтвор 500 ml 0,9% NaCl. На следващ етап се осъществяваше доставката на предварително избран от оператора flow-diverter стент – p64, p48, p48 MW.
- Различните етапи и етапно постигнатите резултати се документираха чрез контролна ангиография. При постигане на желания резултат следваше внимателна ретракция на въведените катетри и микрокатетри от мозъчното кръвообращение на пациента.
- Успешна хемостаза и компресионна превръзка в областта на пункционните места на използвания артериален достъп.
- Следваше следпроцедурно активно наблюдение на състоянието на пациента в интензивни звена за лечение на пациенти с подобен тип заболявания.
- Назначаваха се контролни образни изследвания, съобразени с конкретиката на всеки казус.

4. Статистически методи

По-голямата част от изследваните параметри са качествени, което се отрази на мощността на използваните методи. В проучването са включени 791 пациенти, но всеки случай с руптурирала или неруптурирала мозъчна аневризма с широка шийка е строго индивидуален. В някои от класификациите групирахме част от пациентите за целите на статистическата обработка.

А. Дескриптивна статистика

1. Вариационен анализ (количествени променливи) – средна стойност, стандартно отклонение, минимум, максимум.

2. Честотен анализ (номинални и рангови променливи), абсолютни и относителни честоти.

3. Графичен анализ (секторни и колонни диаграми, хистограми).

Б. Методи за проверка на хипотези

1. Непараметричен тест на Шапиро-Уилк за проверка на формата на честотните разпределения. Проверката е спрямо формата на нормалното разпределение.

2. Корелационен анализ на Спиърмън, или Spearman’s correlation, за изследване на зависимости между рангови променливи или такива с различно от нормалното разпределение, при което зависимостта се отразява посредством коефициент на корелация, или Spearman’s correlation coefficient (r), с положителен или отрицателен знак, отразяващ посоката на зависимостта.

3. Линеен регресионен анализ за изследване на зависимости между количествени променливи.

4. Множествен регресионен анализ за изследване на зависимости между няколко количествени променливи.

5. Хи-квадрат тест или точен тест на Фишер при изследване на зависимости между две категорийни променливи.

6. Phi-тест за изследване на силата на зависимостта между двете категорийни променливи се отразява посредством Phi-коефициент. При стойности, близки до 0,1, силата на зависимост е ниска, при стойности, близки до 0,3, силата на зависимост е умерена, а при стойности, близки до 0,5, силата на зависимост е висока.

7. Логистичен регресионен анализ за изследване на зависимости между категорийни и количествени променливи.

8. Непараметричен тест на Ман-Уитни при сравняване на две независими групи (при разпределение, различно от нормалното).

9. T-тест (Independent sample T-test) при сравняване на две независими групи (при нормално разпределение).

10. Непараметричен тест на Cohrane-Armitage за изследване на тенденция между категорийни променливи.

Използваното критично ниво на значимост е $\alpha = 0,05$. Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато стойността на p (p-value) е по-малка от α.

За обработката на данните от проучването е използван специализираният статистически пакет SPSS версия 23.0.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

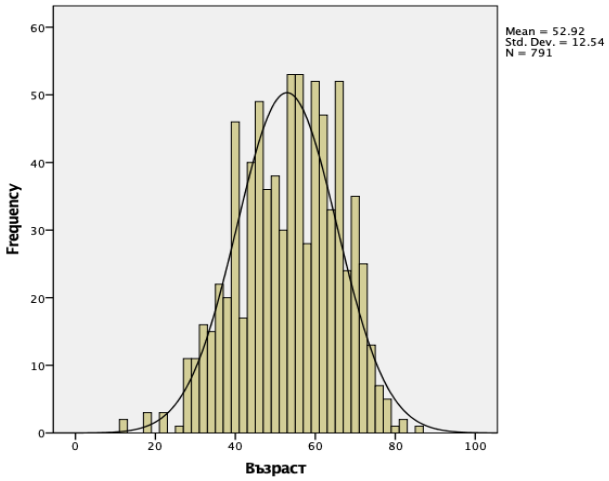
1. Характеристика на пациентите, насочени за ендоваскуларно лечение на руптурирали и неруптурирали мозъчни аневризми с широки шийки

С цел яснота и точност систематизирахме отделните резултати в различни модули с таблично, образно и текстово представяне. Резултатите са обобщени в 60 фигури, 27 таблици, 88 изображения и 11 клинични случая.

Пол и възраст

В дисертационния труд за период от 10 години са включени 791 пациенти с диагностицирана единична руптурирала или нерурптуриала интракраниална мозъчна аневризма. Изследваните аневризми изпълняваха критерия за комплексна мозъчна аневризма с широка шийка. Пациентите са на възраст между 12 и 86 год., средна възраст – 52,94 ± 12,55. От тях 408 са мъже (51,6%) и 383 жени (48,4%), като съотношението между половете е Ж:М = 1:1,06. Допълнително проведеният тест на Mann-Whitney не отчете достоверна разлика във възрастта между половете от изследваната популация – p = 0,130. Това кореспондира на популационна честота с директно преобладаване на пациентите от мъжки пол спрямо тези от женски. След осъществен тест на Shapiro-Wilk за изследване на нормалното разпределение на количествените променливи, включени в проучването, стана ясно, че всички те нямат нормално разпределение, съответно p = 0,000. Данните са систематизирани в таблици 5 и 6 и фигури 30 и 32.

Възрастовият пик при пациентите от мъжки пол в това проучване е между 60 и 65 години, средно 63,2 години. Пикът при жените е между 55 и 60 години, средно 55,7 години.



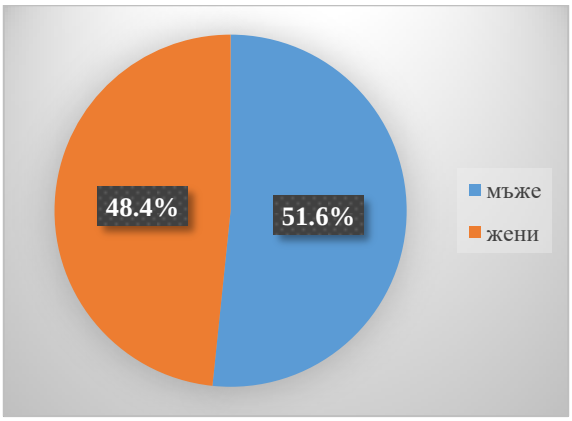
Фигура 30. *Хистограма на пациентите по възраст (n = 791)*

		Честота, брой, n	Процент, %
	Мъже	408	51.6
	Жени	383	48.4
	Общо	791	100.0

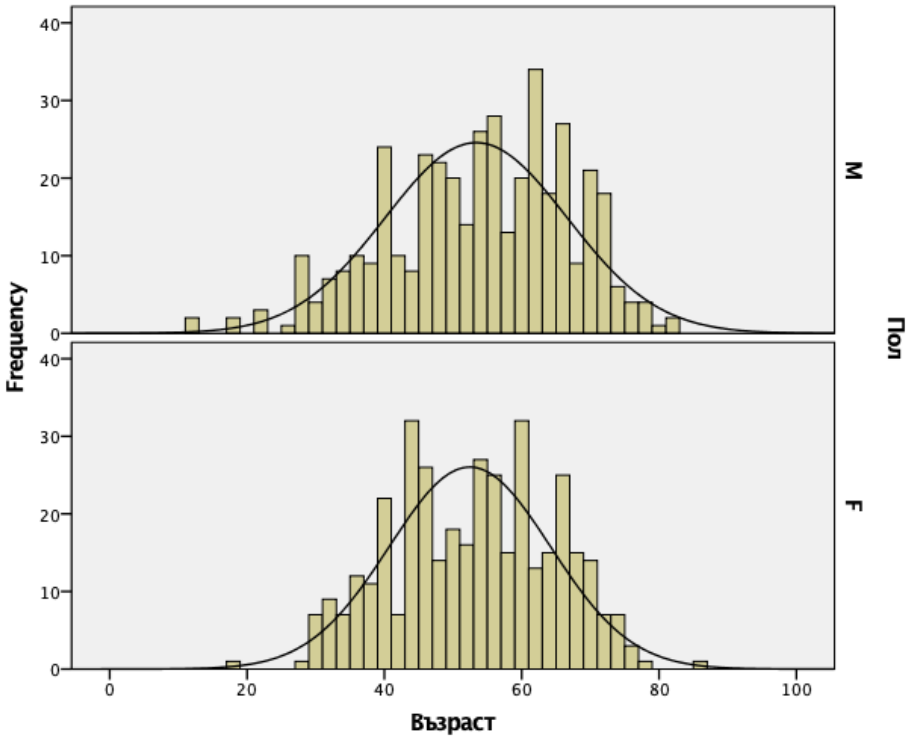
Таблица 5. *Представяне на пациентите по пол*

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Възраст	791	12	86	52.92	12.540

Таблица 6. *Представяне на пациентите по възраст*



Фигура 31. *Представяне на пациентите по пол*



Фигура 32. *Хистограма на пациентите по пол и възраст: (А) – мъже (n = 408), и (Б) – жени (n = 383)*

Допълнително проведохме точен тест на Fisher и установихме, че има разлика в честотното разпределение по възраст между половете (p = 0,029), като от допълнителния тест на Phi-Cramer се установява, че силата на тази зависимост е умерена (Phi-coefficient = 0,322, p = 0,029). Във връзка с получените резултати до момента се опитахме да обясним наблюдаваната лекостепенна и статистически значима разлика във възрастта и пола при изследваните пациенти. По-големият относителен дял на мъжкия пол вероятно може да се дължи на факта, че при 73,6% от тях бяха пушачи, а 37% от мъжете бяха с анамнестични данни за артериална хипертония II степен и фамилна обремененост за сърдечно-съдови събития. Както бе споменато в литературния обзор, тютюнопушенето безспорно е важен, но модифицируем рисков фактор за формирането на такива мозъчносъдови лезии. Допълнително употребата на цигари е сериозен рисков фактор за аневризмална руптура с hazard ratio (HR) около 3-4 (Chalouhi et al., 2011; Woo et al., 2009). Независимо от факта, че тази

връзка е постулирана многократно в световната интервенционалната литература, патогенетичните механизми за този феномен остават до голяма степен неизвестни. Понастоящем доказателствата предполагат, че съдовото възпаление, ключов компонент в патогенезата на мозъчната аневризма, вероятно може да обясни общата връзка между тютюнопушенето и формирането и руптурата на аневризмата. В допълнение, постоянната експозиция на токсични и провъзпалителни съединения в цигарения дим безспорно има значителен ефект върху различни биологични пътища, отговарящи за имунния/възпалителния отговор в мозъчносъдовата система (Arnson et al., 2010; Mazzone et al., 2010). Това сложно взаимодействие между активното тютюнопушене и съдовото възпаление в патогенезата на интракраниалната аневризма може да представлява потенциална цел за разработване на бъдеща биологична терапия. Безспорно артериалната хипертония и фамилната анамнеза играят също толкова значима роля за разликата в междуполовите разпределения в контекста на формирането и еволюцията на мозъчните аневризми. За съжаление обаче, при сравнение с публикуваните данни в световната литература и наличния епидемиологичен анализ на пациенти с интракраниални аневризми превес на мъжкия пол се открива изключително рядко (виж литературния обзор). Женският пол сам по себе си е директно свързан с по-висока честота на мозъчни аневризми, както и значимо по-висока честота на настъпването на руптурата им (Zuurbier et al., 2022; Desai et al., 2019). Тези данни се подкрепят и от факта, че по-често интракраниални аневризми се установяват при менопаузални жени поради постепенното намаляване в серумните нива на естрогените. В своето епидемиологично проучване Desai и сътр. (2019) обясняват женския пол като рисков фактор с това, че естрогените играят ключова роля във физиологичните процеси на регенерацията и модулирането на артериалната съдова стена. Те установяват, че естроген-заместителната терапия и по-късната възраст

при настъпване на менопауза са свързани с по-нисък риск от мозъчни аневризми спрямо контроли. Данните от експериментални проучвания в животински модели са в унисон с посоченото по-горе и демонстрират, че дефицитът на естрогени води до ендотелна дисфункция и нарушена авторегулация с последващо възпаление, което може да бъде предразполагащ фактор за формиране и руптура на интракраниални аневризми.

Нашата дискусия оценява критично получените резултати и съществуващите литературни данни, като подчертава, че доминирането на мъжкия пол в тази популация от 791 пациенти може да се дължи на методологията на нашето проучване. Ретроспективният характер, анализът на собствени данни и включващите и изключващите критерии несъмнено влияят на получените резултати.

Геометрична характеристика и разпределение на аневризмите по хода на мозъчното артериално дърво

Данните са систематизирани в таблица 7-8 и фигура 33-36.

Всички аневризми, включени в този труд, са анализирани посредством DSA, като се вземат предвид тяхната локализация, размер, морфология и съотношение спрямо локорегионалната артериална система. По отношение на етиологията 32 (4,04%) аневризми се определиха като дисекиращи, а асоциирани аневризми с друга васкуларна патология (АВМ, Moya-moya, артерио-венозна фистула или цереброваскулит) се документираха при 7 (0,88%) случая. Останалите 752 (95,08%) аневризми са със сакциформена морфология без идентифициран етиологичен причинител.

Геометричната характеристика на аневризмите в това изследване определи, че малките аневризми или тези с размери под 10 mm представляваха 687 случая или 86,9% от цялата популация. Големите аневризми (> 10 mm и < 25 mm) представляваха 7,5% от всички пациенти.

Гигантските аневризми (≥ 25 mm) бяха наблюдавани като таргетни лезии при 45 пациенти, или 5,6%.

Средната ширина и респективно височина в цялата група бяха съответно 6,74 ± 3,87 mm и 7,01 ± 3,82 mm. Най-голямата третирана аневризма в групата беше с максимална ширина 39,5 mm и височина 35 mm и локализация на нивото на бифуркацията на средна мозъчна артерия. Докато най-малката беше с ширина 1,3 mm и височина 1,3 mm, разположена по хода на офталмичния сегмент на вътрешната каротидна артерия. Шийката, най-важната параметрична величина в това изследване, варираще от 4 до максималните 24,6 mm, като средната ѝ стойност беше 5,89 ± 2,06 mm. Данните са представени в таблица 7.

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Шийка (mm)	791	4.00	24.60	5.8922	2.06298
Ширина (mm)	791	1.30	39.50	6.7461	3.87081
Височина (mm)	791	1.30	35.00	7.0143	3.82205
Общо	791				

Таблица 7. *Представяне на геометричните характеристики на включените аневризми*

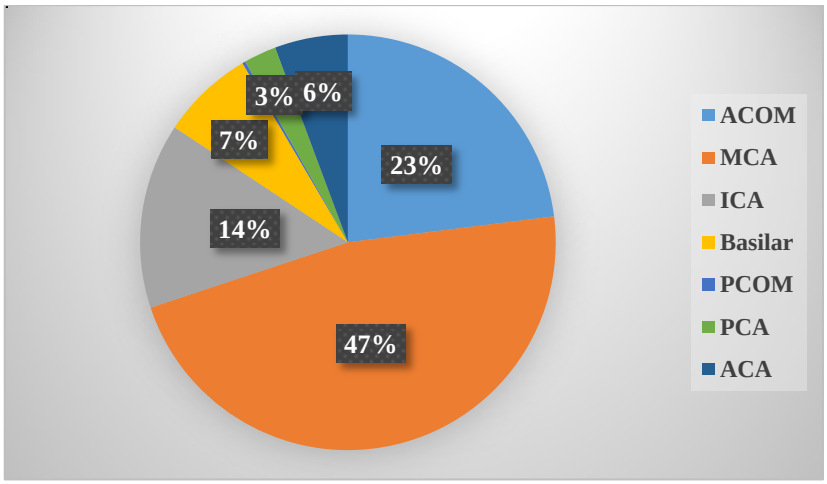
Размерът на аневризмите не се различаваше сигнификантно между двата пола по отношение на шийка и височина (съответно p=0,479 и p=0,118 от проведения тест на Mann-Whitney, но се отчете сигнификантна разлика между половете от същия тест по отношение на аневризмалната ширина (p=0,022). Аневризмата сред мъжката популация е със средна ширина 6,99 mm в диаметър (варира от 1,3 до 39,5 mm) и средна височина 7,16 mm (варира от 1,3 до 35 mm). При жените данните сочат, че средната ширина е 6,48 mm (варира от 1,7 до 33,6 mm), а средната височина – 6,85 mm (варира от 2,3 до 35 mm).

Мозъчните, аневризми в извадката бяха разположени предимно по хода на средна мозъчна артерия (MCA) – 46.9%, следвана от предна комуникантна артерия (ACOM) – 23%, и интракраниалната порция на вътрешната каротидна артерия (ICA) – 14.4% (табл. 8 и фигура 31). Локализацията на аневризмите, независимо от техния статус (руптурирали или нерупturирали), при мъжете бе най-често по хода на средна мозъчна артерия – 206, следвана от предна комуникантна артерия – 98. Идентично за жените най-честа локализация бе MCA – 165, а на второ място ACOM – 84. Независимо от това обаче при нашия анализ, проведен посредством точния тест на Фишер, не бе установена достоверна зависимост между локализацията на аневризмата и пола (p=0,09). Причините за това биха могли да бъдат множеството възможности за локализация на аневризмата и приложените изключващи критерии в методологията на проучването. Данните са представени на таблица 9 и фигура 34.

В проучването са включени 59,2% нерурптурирали мозъчни аневризми с широки шийки и 40,8% руптурирали. Данните са отразени в таблица 10 и фигура 35.

	Честота, брой, n	**Процент, %**
ACOM	182	23.0
MCA	371	46.9
ICA	114	14.4
Basilar	57	7.2
PCOM	2	.3
PCA	20	2.5
ACA	45	5.7
Общо	791	100.0

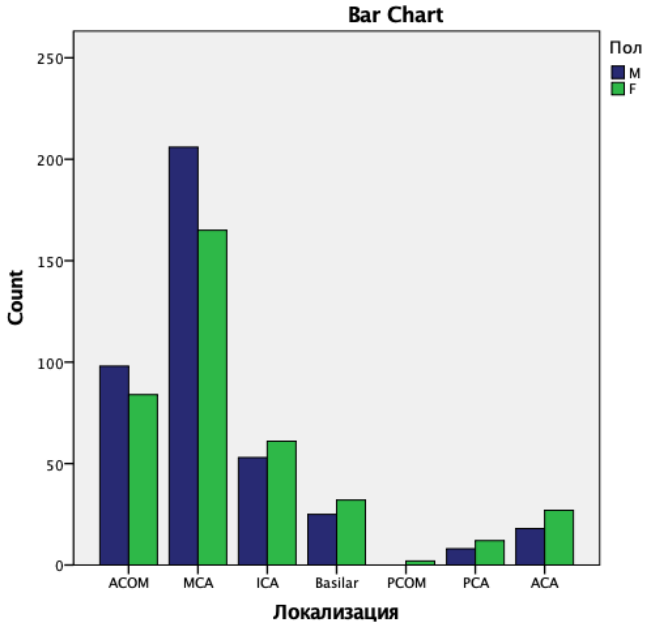
Таблица 8. *Разпределение според локализацията на аневризмите*



Фигура 33. *Разпределение според локализацията на аневризмите*

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	10.850[a]	6	.093
Likelihood Ratio	11.642	6	.070
Linear-by-Linear Association	7.151	1	.007
N of Valid Cases	791		
a. 2 cells (14.3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .97.			

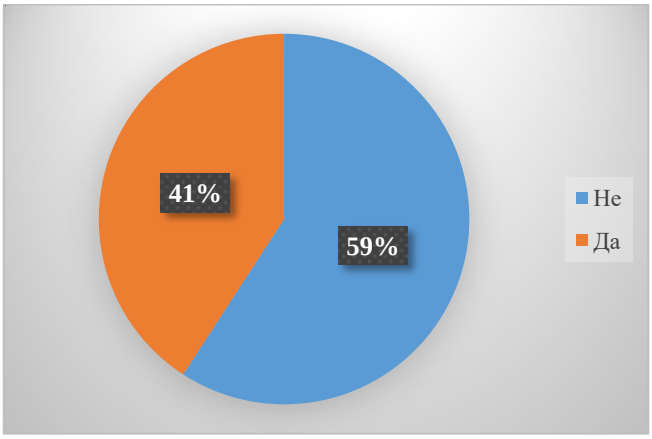
Таблица 9. *Точен тест на Фишер за изследване на зависимостта между пол и локализация на мозъчните аневризми*



Фигура 34. *Точен тест на Фишер за изследване на зависимостта между пол и локализация на мозъчните аневризми*

	Брой, n	Процент, %
Не	468	59.2
Да	323	40.8
Общо	791	100.0

Таблица 10. *Честотно разпределение на пациентите според наличие или липса на руптура*



Фигура 35. *Честотно разпределение на пациентите спрямо състояние на наличие или липса на руптура*

При анализа, който извършихме, и от проведения тест на Фишер се установи, че съществува статистически достоверна зависимост между локализацията на мозъчната аневризма и състоянието ѝ по отношение на руптура (p=0,000), като от допълнителния тест на Phi-Cramer се установява, че силата на тази зависимост е умерена (Phi-coefficient = 0,351, p = 0,00). С други думи, най-често неруптурилата аневризма е със статистически достоверна локализация, отговаряща на тази по хода на средна мозъчна артерия. Данните са систематизирани в таблица 11 и фигура 36.

От проведения тест на Фишер не се установи статистически достоверна зависимост между пола и състоянието на интракраниалната аневризма по отношение на руптура (p=0,706).

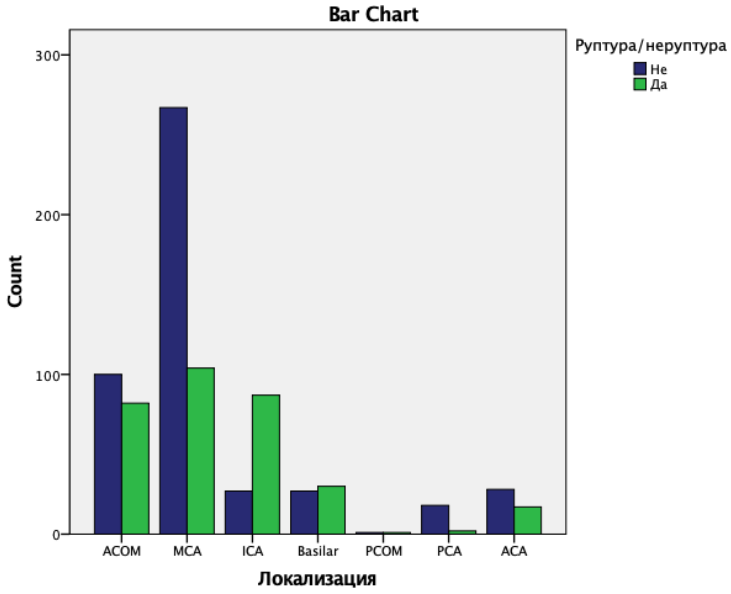
		Руптура/неруптура		
		Не	**Да**	Брой
Локализация	**ACOM**	100	82	182
	MCA	267	104	371
	ICA	27	87	114
	Basilar	27	30	57
	PCOM	1	1	2
	PCA	18	2	20
	ACA	28	17	45
Общо		468	323	791

(А)

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	97.310[a]	6	.000
Likelihood Ratio	99.994	6	.000
Linear-by-Linear Association	.525	1	.469
N of Valid Cases	791		

(Б)

Таблица 11. *Точен тест на Фишер за изследване на зависимостта между състояние на руптура и локализация на мозъчните аневризми – (А) и (Б)*



Фигура 36. *Хи-квадрат тест за изследване на зависимостта между състояние на руптура и локализация на мозъчните аневризми*

Когато става дума за аневризми с широки шийки и рандомизирани проучвания, трябва да бъдат споменати и резултатите от проучването на Mascitelli и сътр. – BRAT. Идентично на нашите резултати авторите на това проучване документират, че пациентите с такива аневризми обикновено са в по-напреднала възраст в сравнение с тези, чиито аневризми са с по-благоприятна геометрична характеристика. Аневризми с широка шийка се регистрират в сходен процент от изследваната група пациенти (48%) с този, установен от нас като извадка от дългогодишния ни опит. Авторите не успяват да регистрират статистически зависимости между пола на пациентите и ширината на шийката. Това, което е важно да се спомене, че те подобно на нас обръщат внимание на предилекцията на тези аневризми към територията на средна мозъчна артерия. Приблизително 20% от изследваните аневризми при тях се разполагат по хода на гореспоменатата артерия, докато аневризмите с добре формирана шийка в рамките на изследването на Mascitelli и сътр. (2019) се локализират предимно по хода на предна комуникантна артерия. Значително по-високият процент и абсолютен дял на средната мозъчна артерия в контекста на нашето проучване се дължи на методологията и изключването на пациенти, емболизирани с неасистирана койл-емболизация.

Клинично и радиологично състояние на пациентите

Данните са систематизирани в таблици 12 и 13 и фигури 37 и 38.

По отношение на клиничната манифестация при неруптурираните аневризми 65%, или 305 пациенти, от общо 468 некървели мозъчни аневризми бяха случайно диагностицирани по време на образно изследване по друг повод. В 22% главоболие, неповлияващо се от аналгетици, е основният симптом, поради който пациентите са насочени за провеждане на образно изследване на глава. При 44 пациенти водещ симптом бе неврологичен дефицит като резултат от дисфункция на краниален

нерв вследствие на аневризмална компресия. Най-честият наблюдаван дефицит бе смущение в зрителното поле поради компресия на оптичния нерв и хиазма оптикум. Масефект, придружен с перифокални едемни промени в подлежащия мозъчен паренхим, бе регистриран при останалите 16 пациенти.

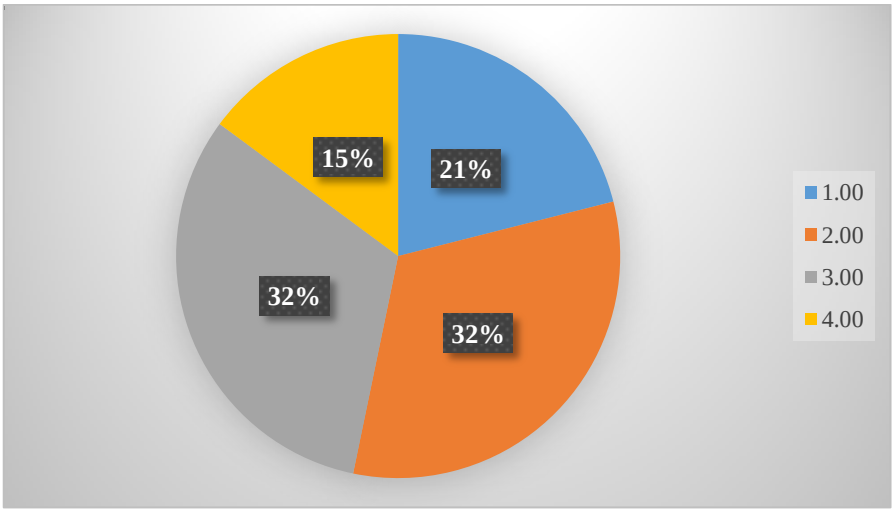
Литературните данни по отношение на главоболието като симптом, свързван с некървялата мозъчна аневризма, са противоречиви. Независимо от това, локализирана цефалгия с ирадиация към проксималните отдели на шията, продължаваща няколко денонощия и неповлияваща се от аналгетици, представлява симптом, който много автори свързват с т.нар. „warning leak“ (Ray and Wolf, 1940; Ostergaard, 1991). Този феномен според авторите се дължи на микроскопична перианевризмална хеморагия, която води до сенсибилизиране на мозъчните артерии, менингите и част от краниалните нерви – V, IX, X, както и спиналните C1-C3. Ostergaard (1991) установява, че приблизително 50% (28-60% от пациентите) ще изпитат подобно предшестващо първичната хеморагия главоболие. Това поставя въпроса колко от асимптомните аневризми трябва да бъдат лекувани, когато причина за радиологичния скрининг е цефалгия с неясен произход. С развитието на образната диагностика се внася светлина по отношение съществуването на този феномен и подлежащите патогенетични механизми. Oda et al. (2015) успяват да докажат, че епизодите на главоболие, които често са съобщавани от нашите пациенти, всъщност са резултат на локорегионални и перианевризмални радиологични изменения, кореспондиращи с микроаневризмални хеморагии. Отлагания от хемосидерин в непосредствена близост до аневризмалното ложе и ипсилатералните субарахноидални пространства се регистрират при 33,9% (46/127) от пациентите в тяхна серия.

По отношение на пациентите, презентирали се в нашето проучване с интракраниална хеморагия, радиологична оценка за нейната тежест бе

дадена на базата на Fisher scale. В цялата група хеморагия бе регистрирана при 323 пациенти с различна тежест от 1 до 4, средно 2,40 ± 0,98. При жените тежестта на хеморагията от 1 до 4, средно 2,36 ± 1,01, а при мъжете варира от 1 до 4, средно 2,44 ± 1,00. От проведения тест на Mann-Whitney за разлика в средните стойности на радиологичната Fisher scale между половете не се отчете сигнификанта зависимост (p=0,473). Процентното разпределение в хеморагичната група по отношение на степента на субарахноидална хеморагия, оценена с радиологичната Fisher scale е, както следва – Fisher 1 – 21,1%, Fisher 2 – 32,2%, Fisher 3 – 31,9% и Fisher 4 – 14,9%. От проведения корелационен анализ установихме негативна корелация между Fisher scale и големината на мозъчните аневризми – Spearman coefficient = –0,133, p = 0,017 за ширина и Spearman coefficient = –0,273, p = 0,000. Връзката между малкия размер на аневризмите и екстензивната субарахноидална хеморагия е въпрос, който ангажира вниманието на много автори. Figueredo et al. (2019) потвърждават, че лезиите с диаметър под 10 mm имат по-малигнен хеморагичен потенциал в сравнение с по-големите аневризми. Хипотезата, предлагана от колектива, е, че малките аневризми осъществяват „стоп“ в областта на дефекта в стената си, довел до хеморагията много по-трудно от по-големите аневризми. За съжаление обаче, не установихме статистически достоверна зависимост между диаметъра на шийката и тежестта на хеморагията – зависимост, която е доказана от Mascitelli и сътр. (2019). Според тях именно аневризмите с по-широка шийка кореспондират с по-екстензивен САХ в сравнение с лезиите с по-тясна шийка. Вероятно обяснение на получените от нас резултати е фактът, че в този ретроспективен анализ са включени само интракраниални аневризми с широки шийки.

		Брой, n	Процент, %
	Fisher 1	68	21.1
	Fisher 2	104	32.2
	Fisher 3	103	31.9
	Fisher 4	48	14.9
	Руптурирали	323	100.0
Неруптурирали		468	
Общо		791	

Таблица 12. *Разпределение според Fisher scale класификацията*

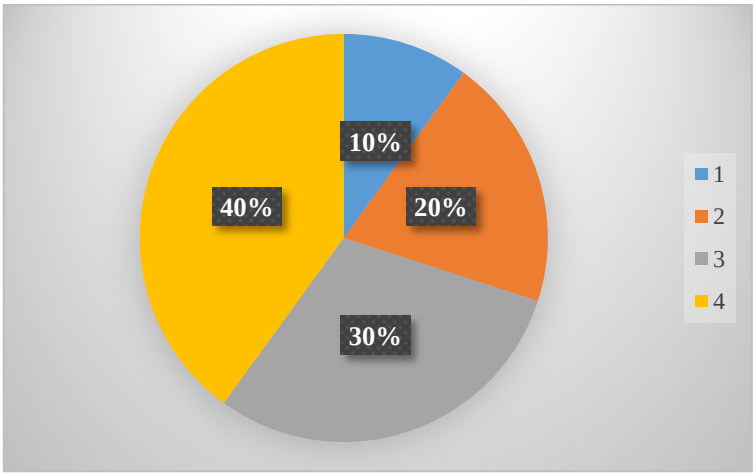


Фигура 37. *Разпределение според Fisher scale класификацията*

Клиничното състояние на пациентите със субарахноидална хеморагия бе оценявано посредством утвърдената скала на Hunt&Hess. В цялата група от 323 пациенти с доказан аневризмален САХ, Hunt&Hess scale варира между 1 и 4, средно 1,96 ± 1,00. При пациентите от женски пол варира от 1 до 4, средно 1,96 ± 1,00, а при мъжете варира от 1 до 4, средно 1,95 ± 1,01. Между половете не се отчетете разлика в средните стойности на Hunt&Hess scale от проведения тест на Mann-Whitney (p=0,991). Процентно разпределение в хеморагичния колектив, оценен клинично посредством Hunt&Hess scale, е, както следва – 1 – 40,6%; 2 – 33,4%; 3 – 14,6% и 4 – 11,5%.

		Брой, n	Процент, %
	1	131	40.6
	2	108	33.4
	3	47	14.6
	4	37	11.5
	Руптурирали	323	100.0
Неруптурирали		468	
Общо		791	

Таблица 13. *Разпределение според Hunt&Hess класификацията*



Фигура 38. *Разпределение според Hunt&Hess класификацията*

Допълнителният статистически анализ не показа сигнификантна статистическа корелация между демографската характеристика, анамнестично снетите данни за сентинелни или наподобяващи “warning leaks” в кохортата от пациенти с кървели мозъчни аневризми. Тези данни не бяха статистически зависими и от H&H скалата и Fisher scale за руптуриралите и mRS за неруптуриралите. Не бе регистрирана и статистическа връзка между анамнестичните данни, иктус на кървене и придружаващи заболявания с геометричната характеристика на аневризмите.

Въпреки това се отчете тенденция за прогресия между клиничната и радиологичната скала, използвани за оценка на тежестта на САХ –

Cohrane-Armitage test, $p < 0,001$; Spearman's coefficient rho = 0,533, $p = 0,000$. Внимание трябва да се обърне на факта, че известно отклонение в достоверността и анализа на данните може да възникне в резултат на факта, че този труд е плод на единствения териториален референтен център за ендоваскуларно лечение на мозъчносъдова патология в нашата страна. Голяма част от пациентите се насочват към Клиниката за провеждането на вторична консултация, повторно радиологично изследване или директна емболизация, когато се касае за документиран кръвоизлив от аневризмален произход. Независимо от това, че са извършени при различни контингенти, нашите наблюдения и резултати се подкрепят и от много други автори (Lindvall P et al., 2009; Salary M et al., 2007; Bonilha L et al., 2001; Dhandapani S et al., 2018).

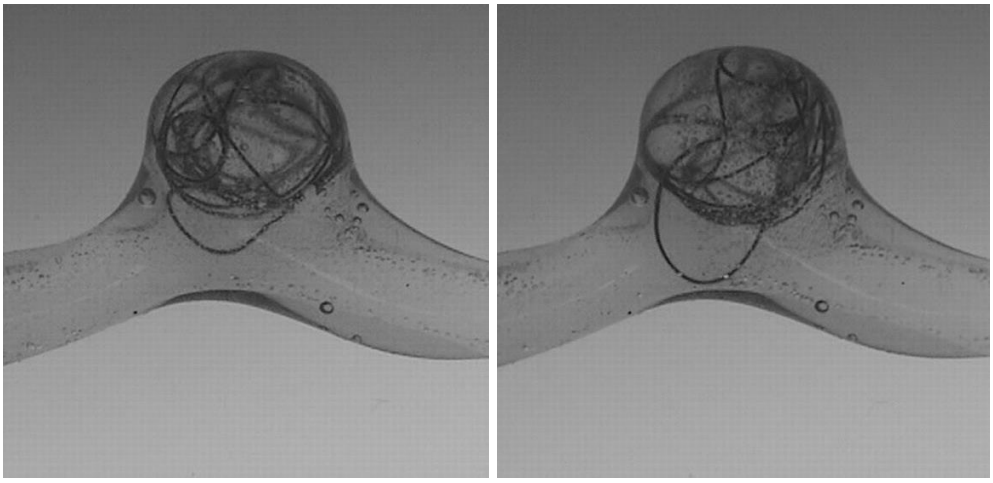
Профилът на българския пациент с мозъчна аневризма с широка шийка

Анализът на 791 пациенти и получените демографски, радиологични и клинични данни ни позволяват да обобщим и създадем конкретен профил на средностатистическия пациент с мозъчна аневризма с широка шийка. Примерният профил на пациент би бил на такъв от мъжки пол на възраст около петата декада, с малка сакциформена аневризма вероятно по хода на средна мозъчна артерия и с приблизителен диаметър 7,2 mm, ширина 7 mm и големина на шийката около 5,9 mm. Клинично пациентът ще е асимптомен, като аневризмата ще бъде открита по време на рутинен радиологичен скрининг.

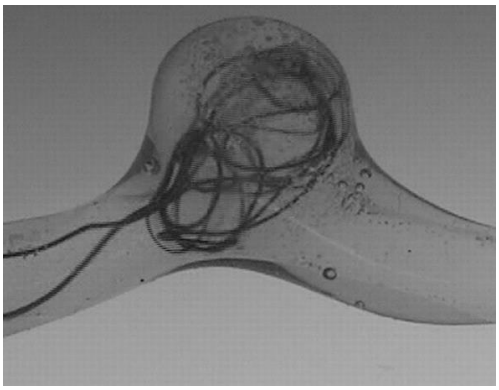
2. Ефективност на използваните неконвенционални ендоваскуларни инструментални методи при руптурирали и неруптурирали интракраниални аневризми с широки шийки

За да е ефективно едно лечение на мозъчна аневризма, то трябва да има възможността да предотврати бъдеща руптура или настъпване на повторна такава в контекста на субарахноидална хеморагия. Конвенционалните методи на едноваскуларното лечение включват облитерирането на аневризмалния сак с емболизационни койлове, които имат за цел обемна оклузия на аневризмата с последваща тромбоза. Както бе разгледано в литературния обзор, когато анатомичните характеристики на лезията позволяват неасистирана емболизация посредством койлове, в голям процент от случаите терапията е изключително ефективна в предотвратяването на кръвоизлив.

Както е показано на фиг. 39, геометричната характеристика на аневризмата и най-вече диаметърът на нейната шийка са от особено голямо значение за крайния резултат от лечението, било то микрохирургично, или ендоваскуларно. От извършения демографски анализ в рамките на този труд и подплатен от литературните данни, изложени до момента, става ясно колко значим е проблемът аневризма с широка шийка.



(А) (Б)



(В)

Фигура 39. *Пример за емболизация на аневризма с широка шийка посредством неасистирана койл облитерация (А). С последващото добавяне на емболизационни койлове (Б) при липсата на добре дефинирана шийка или когато аневризмата се разполага на широка основа, съществува риск от протрузия и навлизане на емболизационната маса към виталното кръвообращение (В) – собствени изображения*

Основна цел на този труд бе да определим ефективността на неконвенционалните ендоваскуларни методи за емболизация на интракраниални аневризми с широка шийка. В тази глава ще бъдат разгледани ефективността на методите като цяло в изследваната популация. В детайли анализирахме степента на техническия успех на процедурата, а именно – прецизна селекция на точния вид и размер устройство, подходящо за конкретната анатомия и случай, успешното му доставяне, манипулиране (работа) и безпроблемното му премахване от мозъчното кръвообращение, когато техниката го позволява.

Като критерий за оценка на ефективността от ендоваскуларното лечение на мозъчната аневризма с широка шийка използвахме нивото на облитерация или успешното ѝ механичното изолиране от мозъчното кръвообращение.

Важно е да бъде подчертано, че разгледаните тук неконвенционални методи за лечение на мозъчни аневризми с широки шийки включват такива, които осъществяват облитерацията на аневризмата посредством емболизационни койлове, както и такива, които не налагат тяхното приложение – част от интрасакуларните устройства и модулиращите

кръвотока стентове („flow-diverters“). Респективно, когато методът налага приложението на емболизационни койлове колкото по-плътно и колкото повече емболизационни нишки са успешно въведени в аневризмалния сак по време на емболизацията, толкова по-висока е ефективността от терапията и превенцията от руптура. В дългосрочен план това се отразява обратнопропорционално на шанса от настъпването на реканализация. Когато методът не налага употребата на емболизационни койлове, правилната инсерция на вътресакуларното устройство или модулиращия кръвотока стент на нивото на аневризмалната шийка са от идентично значение за предвиждане на изхода от лечение в краткосрочен и дългосрочен план.

Оценихме степента на непосредствената постпроцедурна оклузия при пациентите, третирани посредством неконвенционални емболизационни методи за лечение на неруптурирали и руптурирали мозъчни аневризми с широки шийки. Степента на оклузия на аневризмите беше оценявана с помощта на Raymond-Roy класификацията и дигитално субтрахирана ангиография в края на процедурата. Приложеният анализ бе осъществен за групите на временно асистирано койлиране, перманентно реконструиране на аневризмалната шийка с последваща койл-емболизация и част от пациентите, при които бе осъществена емболизация на аневризмата посредством обособено интрасакуларно устройство. При аневризмите, третирани с модулиращи кръвотока стентове, и останалите пациенти от групата на обособените интрасакуларни устройства, в частност WEB, непосредствена постпроцедурна оклузия, оценена с помощта на Raymond-Roy класификацията не бе осъществявана поради естеството на методите. При всички пациенти бе оценена ефективността на нивото на облитерация при проследяването им в интервала 3-6-и месец.

От проведения ретроспективен анализ за общата популация се установи, че при 100% от пациентите е осъществена успешна емболизация на мозъчна аневризма посредством неконвенционалните методи за емболизация.

От успешно проведените 791 емболизации интрапроцедурни технически усложнения бяха регистрирани само в 19 от клиничните случаи (2,4%). Технически усложнения назовавахме незадоволителното позициониране на използваните устройства с цел временна или перманентна реконструкция на аневризмалната шийка или необходимостта от подмяна на вида или размера на използваното устройство. Независимо от присъствието на технически усложнения, при 100% от пациентите бе осъществена ефективна ендоваскуларна терапия. По-голяма част от техническите усложнения – 57,9% (n=11), а именно репозициониране или подмяна на размера на използваното устройство, се наблюдаваха в групата на обособените интрасакуларни устройства. При проведения статистически анализ не бе установена достоверна връзка между геометричната характеристика на аневризмата (ширина, височина, диаметър на аневризмалана шийка) и техническа успеваемост (p = 0.616). След проведен ретроспективен клиничен, радиологичен и технически анализ установихме, че най-вероятно това се дължи на известна операторска грешка по време на емболизацията – неправилна селекция на размера и вида на подходящото устройство за временно стент-асистирано койлиране, неправилна радиологична оценка на геометрията на таргетния съд или неточна калибрация на ангиографския апарат – таблица 14. Би било важно да се подчертае, че тези технически усложнения възникнаха по време на нашия първоначален опит с интрасакуларните устройства.

			Технически успех		
			Не	Да	Общо
Локализация	ACOM	Брой	2	180	182
		% в Локализация	1.1%	98.9%	100.0%
	MCA	Брой	9	362	371
		% в Локализация	2.4%	97.6%	100.0%
	ICA	Брой	4	110	114
		% в Локализация	3.5%	96.5%	100.0%
	Basilar	Брой	3	54	57
		% в Локализация	5.3%	94.7%	100.0%
	PCOM	Брой	0	2	2
		% в Локализация	0.0%	100.0%	100.0%
	PCA	Брой	0	20	20
		% в Локализация	0.0%	100.0%	100.0%
	ACA	Брой	1	44	45
		% в Локализация	2.2%	97.8%	100.0%
Общо		Брой	19	772	791
		% в Локализация	2.4%	97.6%	100.0%

Таблица 14. *Хи-квадрат тест за асоциацията между технически усптех и аневризмалната локализация*

При останалите 772 случая бе регистрирано успешно манипулиране или имплантация на употребеното устройство, както и безпроблемната му екстракция от мозъчното кръвообращение и таргетния артериален съд, където това бе възможно.

От проведения Хи-квадрат тест в рамките на цялата популация се установява статистически достоверна зависимост между локализацията на аневризмата и вида на използваното устройство ($\chi 2$ = 713,134; p = 0,002). Силата на тази зависимост бе изследвана с допълнителен тест на Phi, чийто коефициент е 0,95 и определя зависимостта като силна. С други думи, устройствата, които са пригодени за употреба в съдове с по-голям диаметър, а именно – Comaneci, p64 модулиращ кръвотока стент, съвместим с 0,027‘‘ микрокатетър, и по-големите по размери микрокатетър балони бяха прилагани със статистически достоверна зависимост в проксималните отдели на мозъчното кръвообращение – основно по хода

на вътрешната каротидна артерия. От друга страна, нископрофилните варианти на тези устройства – Comaneci 17, p64 MW, перманентните стентове Neuroform Atlas, LVIS EVO и LVIS Jr, както и микрокатетър балоните с подобрен къмплайънс Scepter XC бяха прилагани със статистически достоверна зависимост в дисталното мозъчно кръвообращение и по хода на вилизиевия кръг. Най-употребяваното устройство за неконвенционална койл-емболизация бе временният стент Comaneci с неговите разновидности, прилаган при 152 пациенти. Нископрофилната версия на устройството Comaneci 17 бе най-често употребяваната версия от семейството на временния стент Comaneci. Второто по честота използвано устройство в общата група бе p64 модулиращ кръвотока стент, съвместим с 0,027‘‘ микрокатетър. Най-често употребяваният размер на импланта бе най-големият възможен, а именно този с 5 mm диаметър и 30 mm дължина.

От проведения Хи-квадрат тест се установи статистически достоверна зависимост между големината на шийката и вида на използваното устройство за неконвенционална емболизация. В случаите, когато се касае за шийка с диаметър над 5 mm, най-вероятно използваното устройство ще бъде модулиращ кръвотока стент ($\chi 2 = 46,514$; $p = 0,000$).

По време на осъществените емболизационни процедури не наблюдавахме нежелани взаимодействия между използваните устройства за неконвенционална койл-емболизация и останалия технологичен инструментариум. Не бяха регистрирани нежелани механични съприкосновения между емболизационните койлове и употребените ендоваскуларни импланти, целящи временна или перманентна реконструкция на широката аневризмална шийка.

Успяхме да регистрираме средния брой на емболизационни койлове, използвани за облитерирането на аневризмите, а именно 5,94 (1-12). Най-често употребяваният и успешно имплантиран койл в цялата

група е GDC “стандартен”, или формиращ, с размери 4/15 mm. От проведения множествен регресионен анализ се установи статистически достоверна зависимост на броя на използваните койлове от ширината, шийката и височината на аневризмата (p = 0,000). Въпреки това поради взаимно корелиране между независимите променливи (multicollinearity) не беше възможно да се отчете степента на индивидуалния ефект на всяка величина.

Оптимална перманентна или временна реконструкция – покритие на над 85% от диаметъра на аневризмалната шийка от използваното устройство за неконвенционална емболизация, бе наблюдавано при 772 пациенти от това изследване. Всички употребявани устройства (без микрокатетър балоните) в това проучване, макар и различни консептуално, са базирани на най-често употребявания материал в интервенционалната неврорентгенология, а именно нитиноловата сплав. Комбинацията между никел и титан (нитинол) е в основата на специфичните качества на тези импланти, а именно повишен комплайънс, което осигурява максимална атравматична адаптация на устройството към таргетния съд. В някои случаи дори в зависимост от вида на устройството позволява имплантът да заеме формата на шийката (виж Материал и методи, група 3 – вътресакуларни устройства).

Задоволителната оклузия или тази, която по-голяма или равна на 75% от обема на аневризмалния сак на акутно руптурираните аневризми с широки шийки, представлява изпитание дори и пред най-опитните интервенционални рентгенолози. Непосредствената постпроцедурна оклузия на този вид патология по литературни данни варира от 19 до 98%, като при приблизително 71% от аневризмите не се отчита динамика в образа при последващо проведения контролен радиологичен преглед (Maldonado IL et al., 2011; Sani S et al., 2005; Weber W et al., 2007). Големи систематични обзори и метаанализи показват, че от своя страна неа-

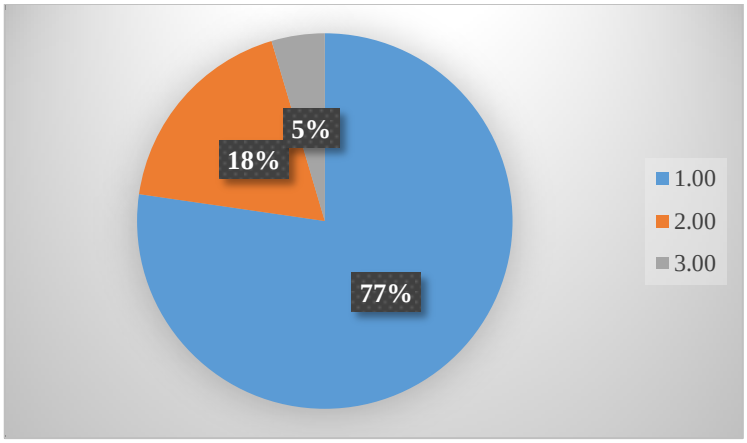
систираната “чиста” емболизация при този вид патология демонстрира едва 48% тотална постпроцедурна оклузия (Zhao B et al., 2016).

В общата група приблизително 95% от аневризмите показаха задоволителна непосредствена и постпроцедурна оклузия под формата на Raymond-Roy клас I и клас II (таблица 15 и фигура 40). По-точното разпределение на ангиографските резултати бе, както следва – Raymond-Roy клас I или тотална емболизация – 77,3%, Raymond-Roy клас II – 18,3% или субтотална емболизация с навлизане на контрастна материя в областта на аневризмалната шийка. Същевременно резидуалната аневризма със задоволително ниво на емболизация или Raymond-Roy клас III е 4,6%.

Липсващите данни в таблица 15 при 245 пациенти се дължат на неспособността критично и адекватно да оценим непосредствената постпроцедурна оклузия на мозъчните аневризми с широки шийки при част от пациентите в група 3 и всички от група 4. Безспорно трябва да отбележим повлияването на получените данни и анализи от този факт. Независимо от това, получените резултат по отношение на неконвенционалните ендоваскуларни методи за емболизация на интракраниални аневризми са в съответствие с докладваните резултати при тези методи от други автори в световната литература.

		Брой, n	**Процент, %**
	1	422	77.3
	2	99	18.1
	3	25	4.6
	Общо	546	100.0
Липсват данни		245	
Общо		791	

Таблица 15. *Представяне на разпределението на пациентите според Raymond-Roy класификацията, оценена непосредствено след хоспитализацията*



Фигура 40. *Представяне на разпределението на пациентите според Raymond-Roy класификацията, оценена непосредствено след хоспитализацията*

Безспорно за превантирането на спонтанна първична руптура или реруптура, когато вече е налице САХ при аневризмите с широки шийки, има най-голямо значение нивото на постпроцедурна емболизация. От точния тест на Фишер в цялата група се потвърди статистически достоверна зависимост между броя на използваните койлове и постпроцедурната тотална оклузия Raymond-Roy клас I в групите, където приложението им се позволява от използваната техника (p = 0,000).

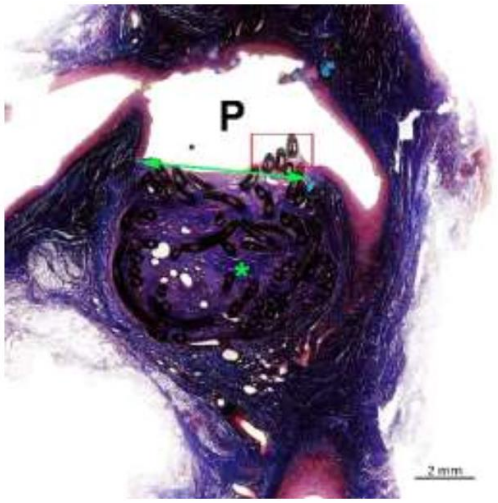
		Брой, n	**Процент, %**
	1	654	84.1
	2	93	12.0
	3	30	3.9
	Общо	777	100.0
Липсват данни		14	
Общо		791	

Таблица 16. *Представяне на разпределението на пациентите според Raymond-Roy класификацията, оценена при проследяване на 3-6-и месец след проведената ендоваскуларна емболизация*

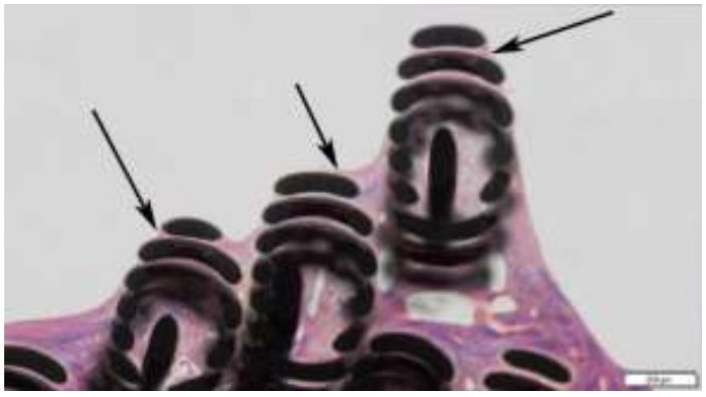
В общата група приблизително 96% от аневризмите демонстрираха задоволителна оклузия при проследяване на 3-6-и месец след проведената ендоваскуларна емболизация под формата на Raymond-Roy клас I

и клас II (таблица 16). По-точното разпределение на ангиографските резултати бе както следва: Raymond-Roy клас I или тотална емболизация – 84,2%, Raymond-Roy клас II – 12% или субтотална емболизация с навлизане на контрастна материя в областта на аневризмалната шийка. Същевременно резидуалната аневризма със задоволително ниво на емболизация или Raymond-Roy клас III е 3,9%.

Стабилната и солидна емболизационна маса от койлове, формирана при инициалното третиране на аневризмата, предполага по-ниска степен на реканализация с течение на времето (Sadato A et al., 2015). Процентът на реканализация в цялата група е 9,8%. Тоталната реканализация в тази серия е в съответствие с данните, публикувани в литературата, по отношение на наблюдавания регрес в скалата на Raymond-Roy с течение на времето при аневризми с широки шийки, третирани посредством ендоваскуларните методи (Poncyljusz W et al., 2015; McLaughlin N et al., 2013 Leacy RA et al., 2019). Тези резултати акцентират върху факта, че вероятно високите нива на оклузия (3-6-и месец) в общата група се дължат на биологичните феномени, които настъпват в областта на прехода аневризмална шийка – прилежащ артериален съд. Освен интрасакуларна тромбоза, както бе споменато в литературния обзор, неоендотелна миграция и клетъчно пролифериране са основните ключови механизми в дълготрайната оклузия, която се наблюдава в общата група – фиг. 41.



(А)



(Б)

Фигура 41. *Микроскопкси изображения на животински препарат на бифуркационна сакуларна аневризма емболизирана посредством обособено интрасакуларно устройство и койлове (А). При проследяване във взетия материал 90 дни след емболизацията документира ендотелна миграция и пролиферация, документираща механичното запечване на аневризмата (Б) – изображения приложени с разрешението на Endostream Medical*

3. Оценка на безопасността на използваните неконвенционални ендоваскуларни инструментални методи при руптурирали и неруптурирали интракраниални аневризми с широки шийки

Профилът на безопасност в контекста на емболизацията на неруптурирали и руптурирали мозъчни аневризми с широки шийки е от най-голямо значение в клиничната практика. Както стана ясно до момента, терапията на този вид мозъчносъдови лезии почти винаги се асоциира с комплексен мултидисциплинарен и технически подход (Campos et al., 2002). Почти винаги употребата на специфичен инструментариум от ус-

тройства микрокатетър или комбинирани техники допълнително увеличава комплексността на лечението, а с това неизменно се увеличават и нивата на усложнения.

Големината на шийката, необходимостта от реконструкцията ѝ или протрузията на емболизационни койлове далеч не са единствените проблеми на комплексната мозъчна аневризма. Често в областта на шийката са инкорпорирани остиумите на витални мозъчни артерии, особено когато се касае за бифуркационни аневризми. Рискът от компрометиране на нормалния кръвоток е съществен и значим и би могъл да доведе до перманентен неврологичен дефицит или смърт (Brinjikji et al., 2013). Тромеболични усложнения в хода на процедурата могат да възникнат, особено когато се касае за мозъчна аневризма с широка шийка, чиято емболизация протича в състояние на остра субарахноидална хеморагия. Тогава се наблюдава известна алтерация в коагулационно-фибринолитичната каскада, като превес се наблюдава за сметка на коагулационната активност. Ето защо пациентите, които са с акутно руптурирали мозъчни аневризми в състоянието на САХ, са предразположени към тромбемболични перипроцедурни инциденти (Meng et al., 2014; Michellozi et al., 2018).

Тромбемболичните усложнения далеч не са единствените компликации, които могат да възникнат в хода на ендоваскуларната процедура. Интрапроцедурната аневризмална руптура или ятрогенната травма на съд в резултат на операторска грешка са редки, но значими усложнения, които често довеждат до перманентен неврологичен дефицит и висок процент смъртност (Zheng et al., 2016). В метаанализ от 2008 пациенти рискът от настъпване на хеморагични перипроцедурни усложнения се определя на 2,8% (Brilstra et al., 1999). Ятрогенно кървене вследствие на емболизацията варира от 2,7% до 8% (Levy et al., 2001; Raymond et al., 1997). Основният фактор, който се асоциира с настъпването на това ус-

ложнение, са малките аневризми, както и липсата на добре формирана шийка. Независимо от това, регистрирането на такова усложнение в над 33% от случаите води до летален изход (Levy et al., 2001).

Неправилната и невнимателна манипулация с микрокатетрите, койловете или микроводачите е най-често в основата на гореописаните феномени. В желанието за постигане на по-добра степен на оклузия на интракраниалната аневризма както в много центрове, така и в нашия се наблюдава тенденция за свръхкомпактиране на аневризмите с койлове и подбор на такива, които лекостепенно надвишават средната геометрична характеристика на аневризмата. Zhang и сътр. (2016) демонстрират, че поставянето дори на инициалния, формиращ койл в аневризмата крие риск от рязко повишаване на интрааневризмалното налягане с последваща руптура. Cloft и сътр. (2002) определят риска от настъпване на перипроцедурни усложнения, свързани с емболизацията на неруптурирали аневризми, сигнификантно по-нисък спрямо този, наблюдаван в случаите, когато се касае за руптурирала мозъчна аневризма. Наличието на САХ в резултат от руптура на аневризма с широка шийка се асоциира с над 5% честота на перипроцедурни усложнения. Авторите акцентират върху факта, че разкъсването на интракраниална аневризма не е изолирано неврологично състояние, а мащабен патологичен процес, ангажиращ всички системи и органи. Допълнително сенсибилизацията на мозъчното кръвообращение води до възникването на парадоксален вазоспазъм, който усложнява емболизацията на вече руптурираната аневризма.

При проведения ретроспективен анализ на общата група за по-конкретна интерпретация на резултатите систематизирахме възникналите усложнения в хода на ендоваскуларното лечение на 791 руптурирали и неруптурирали интракраниални аневризми на няколко групи:

а) перипроцедурни усложнения, свързани с емболизацията и използваната техника:

- тромбемболично събитие
- ятрогенна руптура на аневризмата или витален мозъчен съд
- ятрогенен вазоспазъм
- нежелана миграция на устройството или емболизационните койлове
- друго нежелано събитие, пряко свързано с устройството;

б) постпроцедурни усложнения, свързани с емболизацията и използваната техника, които възникват в рамките на 12 часа след ендоваскуларната процедура до 6 месеца в хода на проследяването:

- усложнения на артериалния достъп (пункционен хематом, ятрогенна травма на съд или ретроперитонеална хеморагия)
- късно тромбемболично събитие
- късна постпроцедурна възпалителна руптура на мозъчната аневризма (delayed rupture)
- симптоматична или несимптоматична оклузия на поставеното устройство.

Усложненията в резултат на кръвоизлива при пациенти с руптурирали мозъчни аневризми, настъпили независимо от проведеното ендоваскуларно лечение, не бяха взимани под внимание в този анализ. Независимо от напредъка в невроинтензивните грижи и реанимацията, субарахноидалната хеморагия продължава да бъде асоциирана с висока инвалидизация и 30-дневна смъртност (Park et al., 2022). Като резултат от системни или неврологични прояви на основното заболяване летален изход се наблюдаваше при 14 пациенти от нашата група – 1,8%. Наблюдаваният от нас нисък морталитет, свързан със САХ, като резултат от руптура на мозъчна аневризма безспорно се дължи на мултидисциплинарния подход при лечението на този вид патология в нашето звено. Обособяването на невроreанимационен мозъчносъдов сектор, който е отговорен за невромониторинг и превенция на усложненията от САХ са

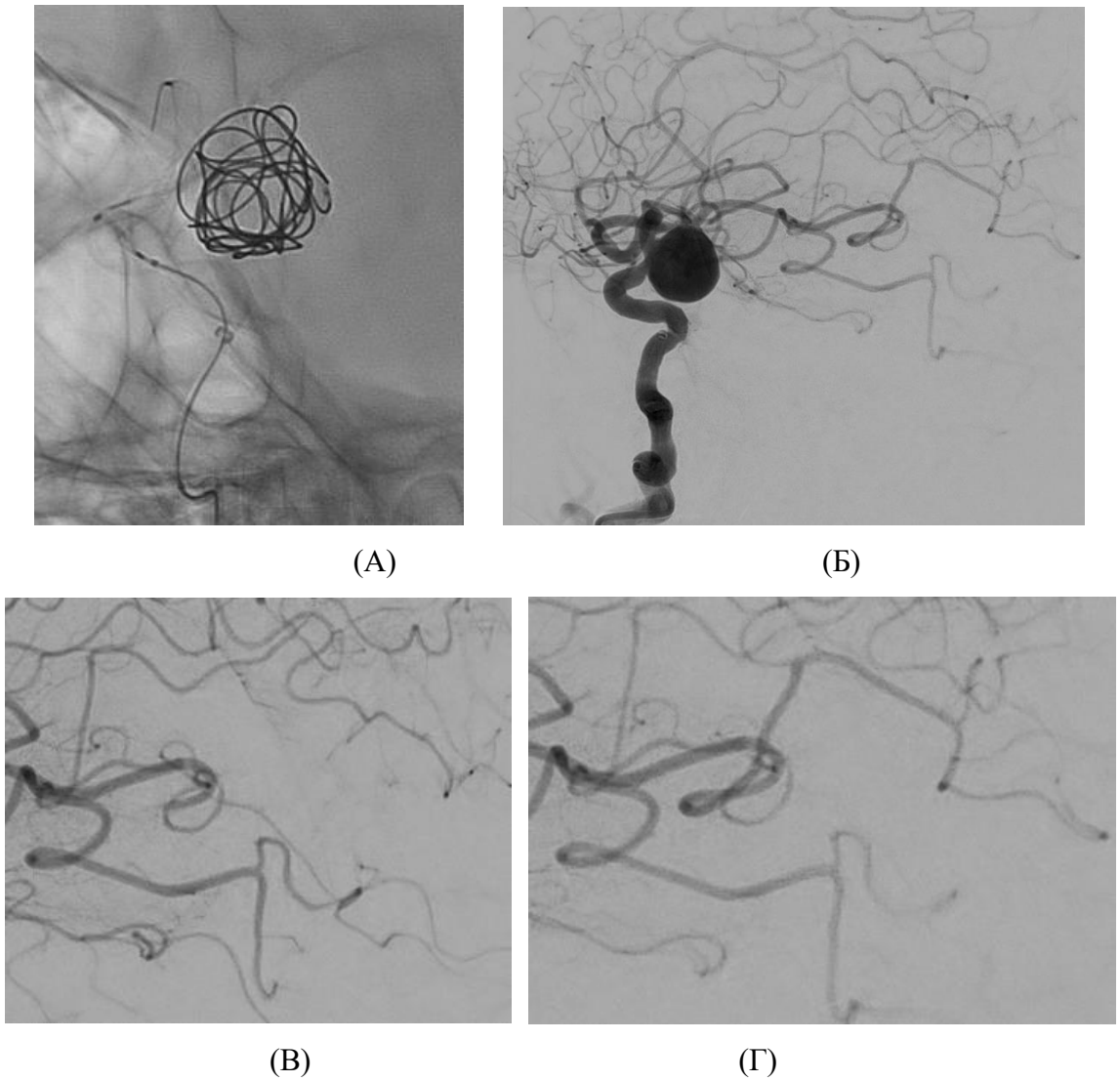
от ключово значение. Уместно е обаче да бъде отбелязано, че като единствен референтен център на територията на Република България повечето пациенти с руптурирала интракраниална аневризма, насочени към нас за ендоваскуларно лечение, бяха в добро общо състояние – Hunt&Hess средно 1,96.

Усложнения като интрапроцедурна аневризмална руптура или ятрогенна травма не бяха отчетени в рамките на този ретроспективен анализ.

Перипроцедурни усложнения, директно свързани с процедурата или устройството, при емболизацията на руптурирали и неруптурирали мозъчни аневризми с широки шийки в цялата група бяха наблюдавани в 5,43% от случаите (n=43). 31 от тях бяха наблюдавани в случаите, когато се касаеше за лечение на руптурирала мозъчна аневризма в състоянието на САХ. От проведения точен тест на Фишер се отчете достоверна статистически значима зависимост между перипроцедурните усложнения и класификацията на пациентите според скалата на Hunt&Hess ($\chi 2$ = 16,093; p = 0,003). Усложненията, регистрирани при руптуриралите пациенти, бяха съответно 17 тромбемболични и 14 в контекста на ятрогенен вазоспазъм. При 12 от общо 17 пациенти с регистрирани тромбемболични усложнения не бе регистриран постемболизационен неврологичен дефицит. При тези пациенти тромбемболичните усложнения бяха наблюдавани в дисталните сегменти на мозъчната циркулация. Вероятна причина за асимптомната им манифестация са компенсаторните механизми, които имат за цел да осигуряват адекватна мозъчна перфузия – наличието на богата колатерална мрежа от незасегнатия мозъчен басейн.

При останалите 5 пациенти с руптурирали мозъчни аневризми и перипроцедурни тромбемболични усложнения бяха осъществени опити за резолиране на компликациите посредством интраартериално или интравенозно приложение на тромболитични и антиагрегантни медикаменти (фиг. 42).

Независимо от това, постпроцедурен неврологичен дефицит, водещ до влошаване на клиничното състояние на пациентите и промяна в mRS score бе регистриран при всичките 5 пациенти. Драстично отклонение в mRS score > 2 не бе наблюдавано, въпреки това към момента на изписването всички пациенти бяха в състояние, неизискващо чужда помощ. Това бе потвърдено и след провеждане на точен тест на Фишер, който не установи статистически достоверна зависимост между настъпилите усложнения и влошеното клиничното състояние при изписването (p = 0,784). При проведения статистически анализ не успяхме да установим статистически закономерна връзка между възникналите интрапроцедурни усложнения при пациентите с руптурирали мозъчни усложнения и геометричната характеристика на аневризмите, техническите аспекти, свързани с манипулацията на използваното устройството или вида на приложената техника. От проведения точен тест на Фишер се установи статистически достоверна зависимост между влошеното клинично състояние, дифузната хеморагия под формата на висока степен Fischer scale и възникналите перипроцедурни тромботични усложнения (p=0,003 и p=0,049). Не успяхме да установим статистически достоверна зависимост между продължителността на ендоваскуларната процедура и настъпилите усложнения.



(А) (Б)

(В) (Г)

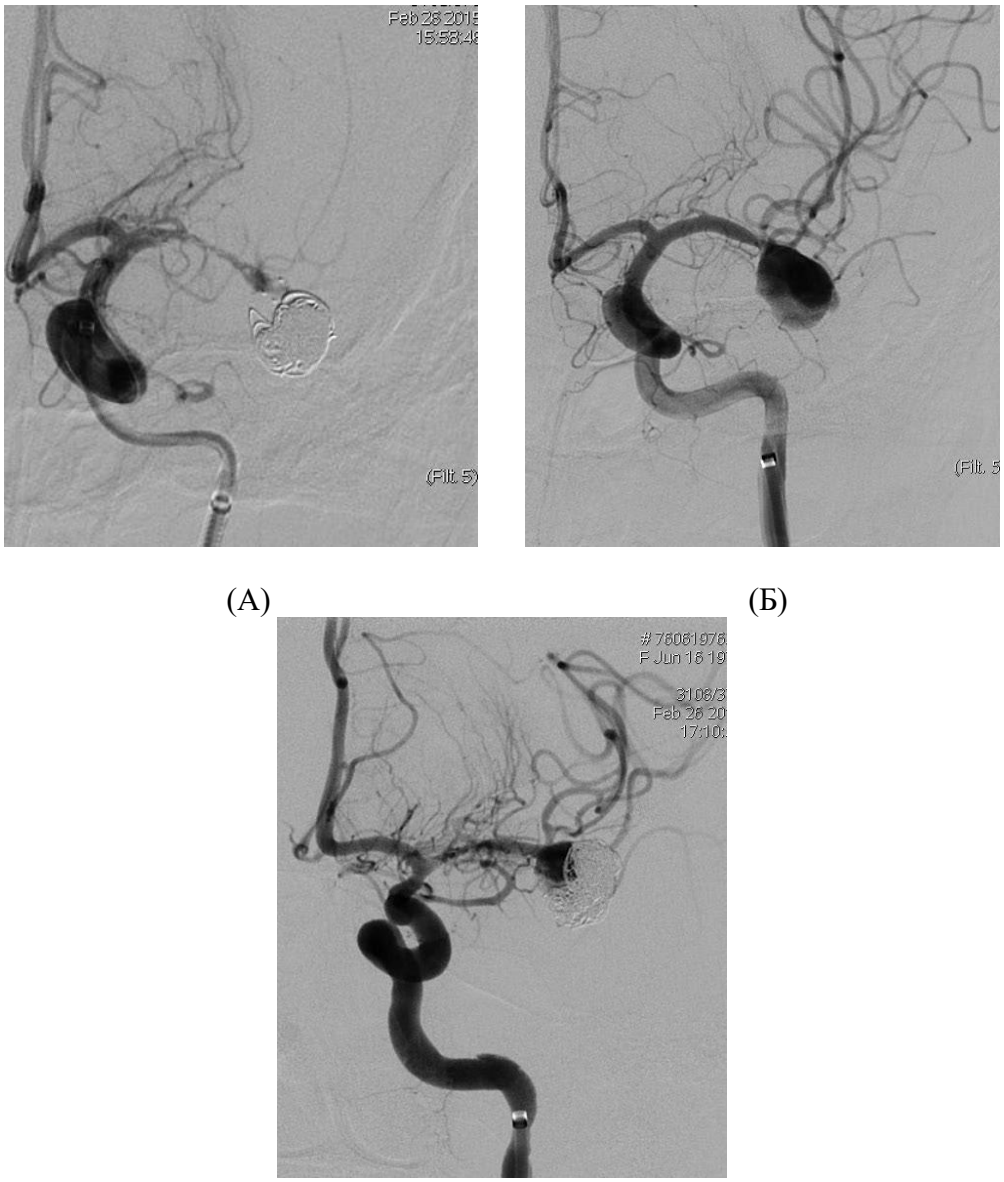
Фигура 42. *Пациент с аневризма на лява вътрешна каротидна артерия (А, Б), третирана посредством временно стент-асистирано койлиране. Перипроцедурни тромбемболични усложнения бяха регистрирани по хода на лявата средна мозъчна артерия (В). Апликацията на антиагрегант не води до сигнификантна резолюция на констатираните изменения (Г)*

Рутинните антитромбоцитни и антикоагулантни протоколи, които използваме при пациенти с руптурирала мозъчна аневризма, не се различават значително от тези, които се прилагат при неруптурирали лезии. Това ни дава основание отново да подчертаем, че възникналите усложнения в нашата група пациенти с руптурирали аневризми безспорно се дължи на системния характер на субарахноидалната хеморагия като заболяване и променените коагулационни характеристики на мозъчния кръвоток.

Останалите интрапроцедурни компликации в общата група бяха отново с тромбемболичен характер и наблюдавани при 12 пациенти с неруптурирали интракраниални аневризми с широки шийки, при които се наложи перманентна реконструкция на последната посредством ендоваскуларно устройство. От тях 8 водят до оклузия на поставеното устройство или тромботични изменения по хода на подлежаща витална мозъчна артерия (фиг. 43). Останалите 4 от тези 12 перипроцедурни усложнения са в контекста на микротромбоемболични събития в дисталното мозъчно кръвообращение.

Когато се касае за неконвенционална емболизация на неруптурирала мозъчна аневризма с широка шийка посредством перманентната имплантация на ендоваскуларно устройство, трябва да бъде споменато огромното значение на двойната антитромботична терапия. Приложението на тази група медикаменти има за цел да гарантира толеранса на мозъчната циркулация към чуждите метални тела, каквито са всички използвани в интервенционалната неврорентгенология импланти (Borchert et al., 2022; Altenburg et al., 2012). Наблюдаваните общо 12 тромбемболични компликации при пациентите с неруптурирали мозъчни аневризми с широки шийки търпят тотално обратно развитие след интрапроцедурното аплициране на антитромбоцитен агент под формата на гликопротеин IIb/IIIa инхибитор. Тези пациенти остават асимптомни без добавен неврологичен дефицит или влошаване в mRS score, отчетен при изписването. След проведен ретроспективен клиничен анализ на гореописаните усложнения можем да предположим, че възникналите 8 компликации, водещи до оклузия на поставеното устройство или тромботични изменения по хода на подлежаща витална мозъчна артерия, се дължат на неефективност на приложената предпроцедурна антиагрегантна терапия. Този феномен на неадекватна инхибиция на тромбоцитe, независимо от двойната антиагрегантна терапия, е добре известен в литературата и

подчертан като непредвидим фактор за възникването на перипроцедурни усложнения в хода на планови емболизации на мозъчни аневризми (Rosengart et al., 2021).



(А) (Б)

(В)

Фигура 43. *Пациент с неруптурирала сакциформена аневризма с широка шийка на лява средна мозъчна артерия и проведена емболизация посредством обособено вътресакуларно устройство – (А) и (Б). Приложението на антитромбоцитен агент перипроцедурно не доведе до резолиране на тромботичните изменения в областта на поставения имплант и таргетното мозъчно кръвообращение (В)*

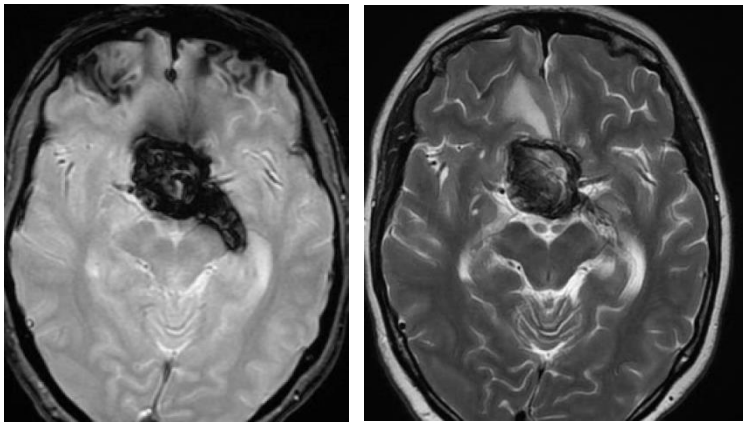
При проведения статистически анализ не се установи статистическа значимост при неруптурираните аневризми между възникналите перипроцедурни тромботични усложнения и демографската характеристи-

ка на пациентите, фамилната анамнеза и придружаващите заболявания. Не бе установена корелация по отношение на компликациите и геометричната характеристика на аневризмите и вида на използваното устройство за перманентна реконструкция на аневризмалната шийка.

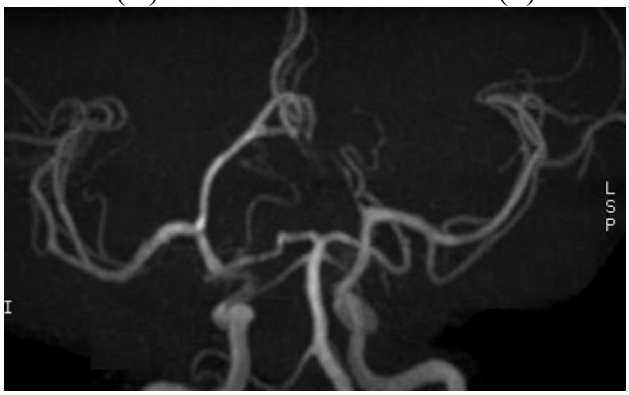
В рамките на този ретроспективен анализ бяха регистрирани 9 (1,13%) постпроцедурни усложнения, свързани с емболизацията и използваната техника, които възникват в рамките на 12 часа след ендоваскуларната процедура до 6 месеца в хода на проследяването. Усложненията бяха класифицирани, както следва: 3 ретроперитонеални хематома пряко свързани с интервенцията; 2 съдови усложнения на артериалния достъп под формата на псевдоаневризми; 2 пункционни хематома и 2 късни постемболизационни аневризмални руптури (фиг. 44, 45). Макар и минимално инвазивна ендоваскуларната емболизация води до известна степен до нарушаване на целостта на човешкото тяло. Компликациите, свързани с артериалния достъп, се наблюдават изключително рядко, но въпреки това не могат да бъдат избегнати. Честотата на ретроперитонеалните хеморагии е изключително рядка, като някои автори я определят на около 1% (Oneissi et al., 2020). В повечето случаи мониторингът на пациента, хемотрансфузията и обемзаместителната терапия са необходими за резолюцията на компликацията. Двойна антиагрегантна терапия би могла да промени хода на заболяването, тъй като променената антитромбоцитна активност драстично може да доведе до мащабни ретроперитонеални колекции (фиг. 44).



Фигура 44. *Компютър-томографски изображения демонстриращи постпроцедурна компликация, асоциирана с артериалния достъп необходим за ендоваскуларното лечение на пациент с нерупturирала мозъчна аневризма с широка шийка*



(А) (Б)



(В)

Фигура 45. *Магнитнорезонансни изображения, демонстриращи късна аневризмална руптура (delayed rupture) при пациент с извършена тотална емболизация на нерупturирала мозъчна аневризма с широка шийка посредством модулиращ кръвотока стент – (А) и (Б). Комликацията настъпва, независимо че магнитнорезонансната ангиография демонстрира облитерацията на аневризмата – (В)*

Късната постпроцедурна аневризмална руптура обикновено възниква след успешната техническа и клинична емболизация на големи мозъчни аневризи. Основният патофизиологичен механизъм зад този феномен остава неизяснен (Hou et al., 2020). В литературата съществуват масово изолирани клинични доклади за късна руптура на тотално ангиографски емболизирани аневризми до 6 месеца от проведеното лечение – фиг. 45. Предполагаема причина за тези явления са вероятно асептични възпалителни изменения в аневризмалната стена в резултат на масивно тромбообразуване. Макар и рядка (под 3%) късната руптура вероятно възниква под формата на самолизиране на аневризмалния сак (Sirakova et al., 2022). Такъв вид усложнения бяха регистрирани при 2 от нашите пациенти, при които бяха лекувани гигантски мозъчни аневризми на вътрешната каротидна артерия. Перманентен неврологичен дефицит в резултат на това усложнение бе регистриран и в двата случая, равняващо се на mRS score 3.

4. Сравнение на получените резултати от пациентите, третирани с помощта на различни неконвенционални ендоваскуларни инструментални методи, при руптурирали и неруптурирали интракраниални аневризми с широки шийки

Осъществяването на сравнителна оценка между различните неконвенционални ендоваскуларни инструментални методи за емболизация на мозъчни аневризми с широки шийки се усложнява от голямото морфологично разнообразие на мозъчните аневризми и липсата на хомогенна индикационна система за селекция на конкретния инструментален метод. Следователно създаването на йерархична подредба между различните техники изисква силно критична научна обосновка. Независимо от широката приложимост на тези методи във всекидневната невроин-

тервенционална практика, болшинството от публикуваните клинични доклади в литературата рядко анализират повече от 50 пациенти, интервенирани с неконвенционални методи. Ретроспективният характер и повлияването на данните безспорно крият риск от неправилно интерпретиране и документиране на разглежданите резултати. Към този момент не съществуват публикувани данни, които да анализират в детайли различните инструментални подходи, ангажиращи се с лечението на тази субгрупа таргетни мозъчни аневризми.

С цел да се гарантира максимална обективизация на получените резултати по отношение на ефективността и сигурността на неконвенционалните ендоваскуларни инструментални методи при руптурирали и неруптурирали аневризми с широки шийки, третирани в нашата практика, осъществихме сравнителен анализ между повечето прилаганите такива методи за лечението на този тип лезии. Бяха включени основни неконвенционални модалности за ендоваскуларното им третиране: асистирана койл-емболизация, перманентна реконструкция на аневризмалната шийка с последваща койл-емболизация; имплантация на обособено интрасакуларно устройство; модулиращ кръвотока стент. Използваните подходи, разделени в четирите групи от това проучване, представляват всички възможни интервенционални техники, прилагани до момента в контекста на лечението на мозъчни аневризми с широки шийки. Техническите резултати и аспекти от проведената емболизация, степента на постоперативна оклузия на аневризмите, нивото на реканализация, както и видът или наличието на усложнение във връзка с емболизацията бяха разгледани и внимателно сравнени.

От проведените статистически тестове на Kruskal-Walis и Mann-Whitney стана ясно, че четирите групи, включени в този ретроспективен анализ, се различават помежду си най-вече по отношение на геометрич-

ната характеристика на аневризмата (за големина на шийката – p=0,000; за ширина – p=0,000 и за височина – p=0,000).

	Шийка (мм)	Ширина (мм)	Височина (мм)
Chi-Square	50.202	170.876	161.225
df	4	4	4
Asymp. Sig.	.000	.000	.000

***Таблица 17**. Представяне на Kruskal-Walis тест за изследване на непараметрични променливи при повече от две несвързани групи*

Геометричните характеристики в различните групи по отношение на аневризмите са представени в таблица 18 и са, както следва:

- Група 1 – шийка – 5,16 ± 1,06 mm; ширина – 5,88 ± 2,86 mm; височина – 5,45 ± 2,47
- Група 2 – шийка – 6,19 ± 2,08 mm; ширина – 5,07 ± 2,28 mm; височина – 6,62 ± 3,50
- Група 3 – шийка – 6,03 ± 1,36 mm; ширина – 7,96 ± 5,72 mm; височина – 8,11 ± 5,48
- Група 4 – шийка – 6,48 ± 2,43 mm; ширина – 8,44 ± 2,20 mm; височина – 8,57 ± 1,75.

Първоначалният повърхностен анализ демонстрира, че групите са трудно съпоставими помежду си. Както бе споменато по-горе, вероятно това се дължи на липсата на конкретно изградени препоръки за добра клинична практика, унифицирани подходи за лечението на този вид заболявания, множеството локализации, видове и подвидове устройства. Безспорно нито един от представените и използвани неконвенционални методи за емболизация в този труд не представлява универсален подход за лечение на мозъчни аневризми, гарантиращ максимална безопасност и ефективност. В подкрепа на това твърдение се лансира и фактът, че в

група 4 пациентите демонстрират по-неблагоприятна геометрична характеристика, а именно – по-големи аневризми с по-широки шийки.

Група		Шийка (mm)	Ширина (mm)	Височина (mm)
1	Mean	5.1607	5.8801	5.4565
	N	257	257	257
	Std. Deviation	1.06711	2.86175	2.47000
2	Mean	6.1959	5.0739	6.6289
	N	174	174	174
	Std. Deviation	2.80161	2.28284	3.50833
3	Mean	6.0385	7.9664	8.1105
	N	156	204	204
	Std. Deviation	1.36256	5.72445	5.48061
4	Mean	6.4869	8.4423	8.5769
	N	204	156	156
	Std. Deviation	2.43438	2.20627	1.75256
Общо	Mean	5.8922	6.7461	7.0143
	N	791	791	791
	Std. Deviation	2.06298	3.87081	3.82205

Таблица 18. *Представяне на геометричните характеристики на неруптурираните и руптурираните мозъчни аневризми с широки шийки*

Междугруповият анализ трябва да бъде стартиран с най-важния фактор, гарантиращ превенцията на аневризмална руптура – техническа успеваемост. Критерият техническа успеваемост се дефинира като правилна селекция на размера и вида на използвания ендоваскуларен имплант, имащ за цел временна или постоянна реконструкция на аневризмалната шийка. В това число, прецизната работа с устройството в контекста на успешно позициониране в таргетното мозъчно кръвообраще-

ние, ефективната реконструкция на аневризмалната шийка и емболизацията на аневризмата с последваща екстракция, където методът го позволява.

При 19 от клиничните случаи бяха регистрирани интрапроцедурни технически усложнения, равняващи се на 2,4% от емболизациите в общата популация. Разпределени в групите технически усложнения бяха документирани, както следва – 7 в група I, 11 в група III и 1 в група IV.

Техническите усложнения в група I се изразяваха в незадоволително позициониране на временно асистиращите устройствата – Cascade, Comaneci и микрокатетър балон (независимо от модела). За да се преодолее техническото препятствие в тези случаи, размерът на предварително избраните устройства бе коригиран на базата на преоценка на анатомията и ангиографските изображения.

Регистрираните технически усложнения от група III представляваха неправилна селекция и подбор на вида устройство – Nautilus и WEB. Безспорно този вид интрапроцедурни усложнения в групата на обособените интрасакуларни устройства се дължат на операторска грешка или селекция на умишлено умален размер устройство, неподходящ за конкретната анатомия.

Пет от общо 6 от изброените устройства в това изследване се прилагат ексклузивно и за първи път сред българска популация. В частност приложението на Cascade, Comaneci и Nautilus имат и допълнителен пионерски световен характер. Learning curve в асистираните невроинтервенционални процедури безспорно е известен феномен (Malisch et al., 1997; Singh et al., 2002; Turjman et al., 1998). Техническите усложнения в тези отделни групи с устройства, чиито инжинерни модификации се различават коренно, вероятно се дължат на процеса на овладяването на самата модалност. Независимо от това, проведеният ретроспективен анализ не установи статистическа зависимост между геометричната ха-

рактеристика на аневризмите, видовете използвани устройства в четирите групи поотделно и възникналите компликации. Допълнително от проведения Хи-квадрат тест се установи, че има статистически достоверна разлика в техническия успех между групите (χ^2 = 21,96, p = 0,000). Прави впечатление, че най-висок процент технически успех се наблюдава в група II – 100% (таблица 19).

Ендоваскуларен подход / Технически успех	**Група I n (%)**	**Група II n (%)**	**Група III n (%)**	**Група IV n (%)**	**Общо n (%)**	**p**
Да	250 (97,3)	174 (100,0)	145 (92,9)	203 (99,5)	772 (97,6)	
Не	7 (2,7)	0 (0,0)	11 (7,1)	1 (0,5)	19 (2,4)	**0,000**
Общо	257 (100)	174 (100)	156 (100)	204 (100)	791 (100)	

Таблица 19. *Хи-квадрат тест за разликите в техническия успех между групите*

Прави впечатление обаче, че този вид интрапроцедурни усложнения в група III се регистрират при аневризми, чиято локализация е подистална в сравнение с описаните технически компликации при група I. Средният размер на таргетната циркулация, при която се регистрират данните за група III, е 2,7 mm, докато за група I – 4,1 mm. Независимо от това, статистическа зависимост между диаметъра на таргетния съд и техническите компликации и вида на използваните устройства не бе регистрирана (p=0,634).

Най-често използваното устройство в група I на асистирано койлиране бе временният стент Comaneci с неговите подразновидности Comaneci – 20,2% (n = 52), Comaneci 17 – 21,8% (n = 56) и Comaneci Petit – 21,8% (n = 56). Втори по честота бе балон-микрокатетърът Scepter с неговите подразновидности Scepter XC – 17,1% (n = 44), и Scepter C – 8,2% (n

= 21). Трети по честота бе временният стент Cascade с неговите подразновидности Cascade M – 6,6% (n = 17), и Cascade L – 5,1% (n = 13). Четвърти по честота бе балон-микрокатетърът Transform с неговите подразновидности Transform SC – 1,9% (n = 5), и Transform C – 1,9% (n = 5). За разлика от пригодените за временно асистирана емболизация стентове, балон-микрокатетрите се различават основно по степента на къмплайънса спрямо съдовата стена и аневризмалната шийка, както и по работната дължина на балона.

Най-често използваният вид перманентен стент в група II на пациенти с перманентна реконструкция на аневризмалната шийка с последваща койл-емболизация е Neuroform Atlas – 77,6% (n = 135). Втори по честота бе стентът LVIS с неговите подразновидности LVIS EVO – 16,8% (n = 29), и LVIS Jr – 5,7% (n = 10).

Най-често използваното устройство в група III на пациентите, третирани с имплантация на обособено интрасакуларно устройство, е Nautilus – 44,2% (n = 69), следван от Pconus – 30,1% (n = 47). На трето място бе интрасакуларното устройство WEB в 25,6% от случаите (n = 40).

Най-често използваният вид устройство в група IV на пациентите, третирани с модулиращ кръвотока стент, е p64 – 71,1% (n = 145), следван от p64 MW – 28,3% (n = 19). На трето място бе flow-diverter p48 в 9,8% от случаите (n = 20).

Директно сравнение между техническите аспекти на методиките и използвания инструментариум би било изключително трудно. От изложения ретроспективен анализ на използваните устройства прави впечатление предилекционната употреба на нископрофилните 0,017“ устройства и съвместими с тях микрокатетри. Редукцията в размерите на целия ендоваскуларен инструментариум е част от съвременните тенденции за минимална инвазивност в медицината (Park et al., 2017). Тези наблюдения могат да бъдат лансирани в подкрепа на факта, че в група II бе наблюдавана

100% техническа успеваемост вероятно защото методът на избор в тази група е напълно съвместим с нископрофилната микрокатетърна технология. Това допълнително улеснява операторската прецизност, като гарантира и успеха от емболизацията.

Високото ниво на постпроцедурна оклузия на мозъчната аневризма с широка шийка гарантира успеха на терапията, превантирайки настъпването на руптура. Реканализационните феномени също са свързани със статуса на емболизация в рамките на финалната ангиография по време на ендоваскуларната терапия. От проведения Хи-квадрат тест не се установи статистически достоверна разлика в разпределението на различните категории на ангиографския резултат, оценен според Raymond-Roy scale в групи I-III (p=0,728). От изключителна важност е, че ендоваскуларните методи, използвани в първите три групи, демонстрират еднаква постемболизационна ефективност в превенцията на аневризмална руптура. Нивата на непосредствена постемболизационна оклузия в различните групите от I до III са представени в таблица 20 и са, както следва:

Непосредствена тотална постпроцедурна оклузия (Raymond-Roy клас 1) в група I бе демонстрирана в 75,5% (n = 194). Резидуална шийка бе отчетена в 19,5% (n = 50) – Raymond-Roy клас 2, резидуална аневризма в 5,0% (n = 13).

Непосредствена тотална постпроцедурна оклузия (Raymond-Roy клас 1) в група II бе демонстрирана в 80,9% (n = 140). Резидуална шийка бе отчетена в 15,0% (n = 26) – Raymond-Roy клас 2, резидуална аневризма в 4,1% (n = 7).

Непосредствена тотална постпроцедурна оклузия (Raymond-Roy клас 1) в група III бе демонстрирана в 75,9% (n = 88). Резидуална шийка бе отчетена в 19,8% (n = 23) – Raymond-Roy клас 2, резидуална аневризма в 4,3% (n = 5).

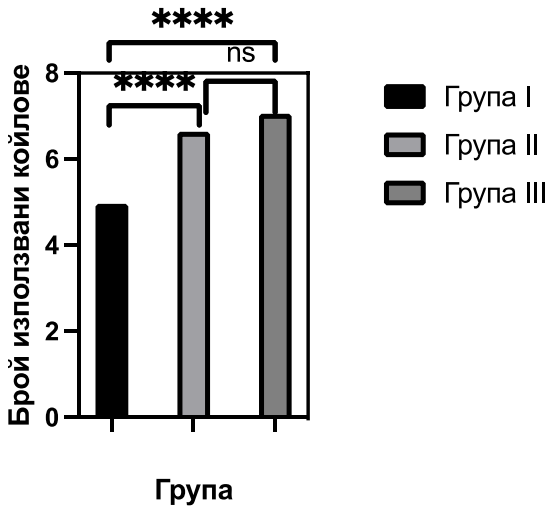
			Група			Общо
			I	II	III	
Raymond-Roy scale след емболизацията	1	Брой	194	140	88	422
		%	46.0%	33.2%	20.9%	100.0%
	2	Брой	50	26	23	99
		%	50.5%	26.3%	23.2%	100.0%
	3	Брой	13	7	5	25
		%	52.0%	28.0%	20.0%	100.0%
Общо		Брой	257	173	116	546
		%	47.1%	31.7%	21.2%	100.0%

Таблица 20. *Представяне на данни за разпределението на Raymond-Roy scale в различните групи*

Лекостепенният превес в тоталната непосредствена оклузия в Група II, макар и статистически недостоверно, би могло да се дължи на субективни съображения на оператора при манипулацията с устройства от група I и група III. При манипулация с устройствата от група I за разлика от перманентните импланти на група II се постига известна стаза или частично нарушаване на нормалния кръвоток в таргетния съд. Това теоретично може да доведе до възникване на перипроцедурни тромбемболични/исхемични усложнения поради известно компрометиране в коагулационния статус при пациентите със субарахноидална хеморагия.

Теоретично погледнато, солидната оплетка от емболизационни койлове в една аневризма гарантира високите нива на оклузия според Raymond-Roy scale постемболизационно. За съжаление обаче, от проведения корелационен анализ на Spearman не се отчете статистически значима корелация между броя на използваните койлове и нивото на постигнатия ангиографски резултат след емболизацията, отчетено посредством Raymond-Roy scale (p = 0,257).

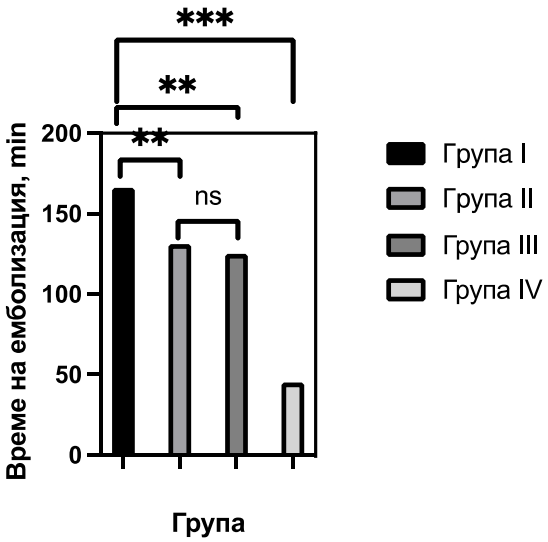
От проведения тест на Kruskal-Walis за сравняване на повече от две несвързани групи се отчете сигнификантна разлика в броя на използваните койлове между групите I и III (p = 0,000). Средният брой на емболизационни койлове по групи бе, както следва – в група I – 4,96 ± 2,46; в група II – 6,64 ± 1,89, и в група III – 7,06 ± 2,38. Както бе споменато в точка 2, пациентите от група IV не налагат използването на никакви койлове поради естеството на използваната модалност, а именно модулиращ кръвотока стент. От допълнителния тест Mann-Whitney се отчете сигнификантна разлика в броя на използваните койлове между група I и група II (p=0,000), както и между група I и група III (p=0,000). Не се отчете сигнификантна разлика в броя на използваните койлове между група II и група III (p=0,169). Данните са представени на фигура 46.



***Фигура 46**. Представяне на броя на използваните койлове в група I, група II и група III*

Получените резултати могат да се обяснят с техническите аспекти и описаните по-горе съображения на оператора, касаещи емболизираните аневризми чрез временно асистирано койлиране – група I. Този вид неконвенционален метод изисква репетаторна манипулация с устройството, независимо от вида и размера, по време на койл-емболизацията. Ето защо средната продължителност на емболизацията бе най-висока в тази група – 166 ± 31 min; 131 ± 45 min – за група II, 125 ± 21 min – за група III, и 45 ±

9 min за група IV. От проведените статистически тестове на Kruskal–Walis и Mann-Whitney става ясно, че има статистически достоверна разлика между групите, отразена във фигура 47.



***Фигура 47**. Представяне на средното време за емболизация в група I, група II, група III и група IV*

Увеличената продължителност на процедурата е добре известен фактор, който пряко влияе върху вероятността от възникване на интрапроцедурни усложнения (Pierot et al., 2020; Ihn et al., 2018). За съжаление обаче, не успяхме да докажем статистическа зависимост между продължителността на процедурата и възникналите компликации.

Настъпилите интрапроцедурни (нетехнически) усложнения, както беше отбелязано в точка 3, бяха регистрирани при 43 пациенти. От проведения Хи-квадрат тест се отчете статистически достоверна разлика в разпределението на този вид компликации между групите ($\chi 2 = 36{,}56$, $p = 0{,}000$). Прави впечатление, че най-висок дял на интрапроцедурни (нетехнически) усложнения се наблюдава в групата на временно асистираното койлиране – таблица 21. Резултатите могат да бъдат обяснени както с това, че този метод по време на манипулация води до минимална или абсолютна алтерация на локорегионалния мозъчен кръвоток в таргетната артерия, така и с факта, че в група I се наблюдават най-много от кървелите

мозъчни аневризми. Данните са представени в табл. 22 и 23. В допълнение, точно пациентите в най-тежко клинично и радиологично състояние на САХ са третирани в рамките на група I. Дифузната субарахноидална хеморагия и влошеното общо състояние (n = 35) безспорно допринасят сигнификантно за възникването на клинично значими компликации.

			Нетехнически интрапроцедурни компликации		
			Не	Да	Общо
Група	I	Брой	225	32	257
		%	87.5%	12.5%	100.0%
	II	Брой	171	3	174
		%	98.3%	1.7%	100.0%
	III	Брой	152	4	156
		%	97.4%	2.6%	100.0%
	IV	Брой	200	4	204
		%	98.0%	2.0%	100.0%
Общо		Брой	748	43	791
		%	94.6%	5.4%	100.0%

Таблица 21. *Представяне на данни за разпределението на нетехническите интрапроцедурни компликации в различните групи*

			Руптура/неруптура		
			Не	Да	Общо
Група	I	Брой	38	219	257
		%	14.8%	85.2%	100.0%
	II	Брой	160	14	174
		%	92.0%	8.0%	100.0%
	III	Брой	81	75	156
		%	51.9%	48.1%	100.0%
	IV	Брой	189	15	204
		%	92.6%	7.4%	100.0%
Общо		Брой	468	323	791
		%	59.2%	40.8%	100.0%

Таблица 22. *Представяне на данни за разпределението на наличието на руптура в различните групи*

			Hunt&Hess Score				Общо
			1.00	2.00	3.00	4.00	
Група	I	Брой	60	80	44	35	219
		%	27.4%	36.5%	20.1%	16.0%	100.0%
	II	Брой	11	3	0	0	14
		%	78.6%	21.4%	0.0%	0.0%	100.0%
	III	Брой	49	21	3	2	75
		%	65.3%	28.0%	4.0%	2.7%	100.0%
	IV	Брой	11	4	0	0	15
		%	73.3%	26.7%	0.0%	0.0%	100.0%
Общо		Брой	131	108	47	37	323
		%	40.6%	33.4%	14.6%	11.5%	100.0%

Таблица 23. *Представяне на данни за разпределението на Hunt&Hess score в различните групи*

Кръвообращението на централната нервна система представлява предизвикателство дори и за най-опитния невроинтервенционалист, особено когато се касае за интервениране в условията на субарахноидална хеморагия. В този контекст при приложения Хи-квадрат тест се установява статистически достоверна зависимост между вида на използваното устройство и наличието на хеморагия (χ^2 = 394,959, p = 0,000) – таблица 24. От проведения допълнителен тест на Phi-Cramer се установи, че тази зависимост е силна (Phi-коефициент = 0,707, p = 0,000).

Приложимостта на неконвенционалните емболизационни методи в условията на субарахноидална хеморагия крие своите рискове. Постоянното поставяне на ендоваскуларен имплант за лечението на руптурирала мозъчна аневризма с широка шийка, каквито са методите, описани в група II, III, IV се използва в екстремни случаи. Това обичайно са сценариите, когато методите на временна асистирана емболизация се провалят или са технически неприложими.

			Руптура/неруптура		
			Не	Да	Общо
Използвано устройство	Comaneci	Брой	7	45	52
		%	13.5%	86.5%	100.0%
	Comaneci 17	Брой	9	47	56
		%	16.1%	83.9%	100.0%
	Comaneci Petit	Брой	13	31	44
		%	29.5%	70.5%	100.0%
	Cascade M	Брой	0	17	17
		%	0.0%	100.0%	100.0%
	Cascade L	Брой	0	13	13
		%	0.0%	100.0%	100.0%
	Transform SC	Брой	0	5	5
		%	0.0%	100.0%	100.0%
	Transform C	Брой	1	4	5
		%	20.0%	80.0%	100.0%
	Scepter XC	Брой	7	37	44
		%	15.9%	84.1%	100.0%
	Scepter C	Брой	1	20	21
		%	4.8%	95.2%	100.0%
	Neuroform Atlas	Брой	124	11	135
		%	91.9%	8.1%	100.0%
	LVIS EVO	Брой	27	2	29
		%	93.1%	6.9%	100.0%
	LVIS Jr	Брой	9	1	10
		%	90.0%	10.0%	100.0%
	Pconus	Брой	26	21	47
		%	55.3%	44.7%	100.0%
	WEB	Брой	18	22	40
		%	45.0%	55.0%	100.0%
	Nautilus	Брой	37	32	69
		%	53.6%	46.4%	100.0%
	p64	Брой	132	13	145
		%	91.0%	9.0%	100.0%
	p64 MW	Брой	37	2	39
		%	94.9%	5.1%	100.0%
	p48	Брой	20	0	20
		%	100.0%	0.0%	100.0%
Общо		Брой	468	323	791
		%	59.2%	40.8%	100.0%

Таблица 24. *Представяне на данни за вида на използваното устройство и наличието/отсъствието на хеморагия*

Рискът от перменентното ремоделиране се крие в голямата вероятност от настъпване на тромбемболична оклузия на поставения имплант и локорегионалното мозъчно кръвообращение поради алтернирания коагулационен статус на пациента в условията на САХ. В допълнение, ендоваскуларното имплантиране на тези видове устройства налага и задължителното приложение на двойна антиагрегантна терапия, която компрометира и изключва всякакви последващи животоспасяващи неврохирургични интервенции, като например външен вентрикулен дренаж. Всичко това обяснява защо методът на временно асистирано койлиране е доказано статистически фаворизиран в нашия труд в случаите, когато се касае за руптурирала мозъчна аневризма с широка шийка.

От проведения Хи-квадрат тест не се установи сигнификантна зависимост между вида на използваната ендоваскуларна техника за лечение на руптурирали и неруптурирали мозъчни аневризми с широки шийки и mRS score при изписване (p = 0,056). Резултатът бе очакван и логичен, тъй като mRS score при изписването би отразил всеки перманентен неврологичен дефицит, който е функция или резултат от наличие и степен на перипроцедурни усложнения. В допълнение в точка 3 бе документирана липсата на статистически значима връзка между настъпилите компликации и изхода от лечението.

От проведения Хи-квадрат тест (таблица 25) се установи сигнификантна зависимост между вида на използваното устройство и ангиографския успех от ендоваскуларното лечение на 3-6-и месец (p = 0,001). Най-висок ангиографски успех (дефиниран като Raymond-Roy scale 1 и 2) при проследяване на 3-6-и месец се наблюдава в групата на пациентите, третирани с модулиращ кръвотока стент, следван от перманентното асистирано койлиране и интрасакуларните устройства. За съжаление обаче, от проведения корелационен анализ на Spearman не се отчете статистически значима корелация между броя на използваните койлове и нивото на постигнатия ангиографски резултат при проследяване на 3-6-и месец, отчетено посредством Raymond-Roy scale (p=0,063).

			Ангиографски успех при проследяване на 3-6-и месец			
			Не	Да	Общо	
Група	I	Брой	19	231	250	
		% в Група	7.6%	92.4%	100.0%	
		% в Ангиографски успех при проследяване	63.3%	30.8%	32.1%	
		% от всички пациенти	2.4%	29.6%	32.1%	
	II	Брой	3	169	172	
		% в Група	1.7%	98.3%	100.0%	
		% в Ангиографски успех при проследяване	10.0%	22.5%	22.1%	
		% от всички пациенти	0.4%	21.7%	22.1%	
	III	Брой	6	148	154	**0,001**
		% в Група	3.9%	96.1%	100.0%	
		% в Ангиографски успех при проследяване	20.0%	19.7%	19.7%	
		% от всички пациенти	0.8%	19.0%	19.7%	
	IV	Брой	2	202	204	
		% within Група	1.0%	99.0%	100.0%	
		% within Ангиографски успех при проследяване	6.7%	26.9%	26.2%	
		% от всички пациенти	0.3%	25.9%	26.2%	
Общо		Брой	30	750	780	
		% в Група	3.8%	96.2%	100.0%	
		% в Технически успех при проследяване	100.0%	100.0%	100.0%	
		% от всички пациенти	3.8%	96.2%	100.0%	

Таблица 25. *Хи-квадрат тест за разликите в ангиографски успех при проследяване на 3-6-и месец между групите*

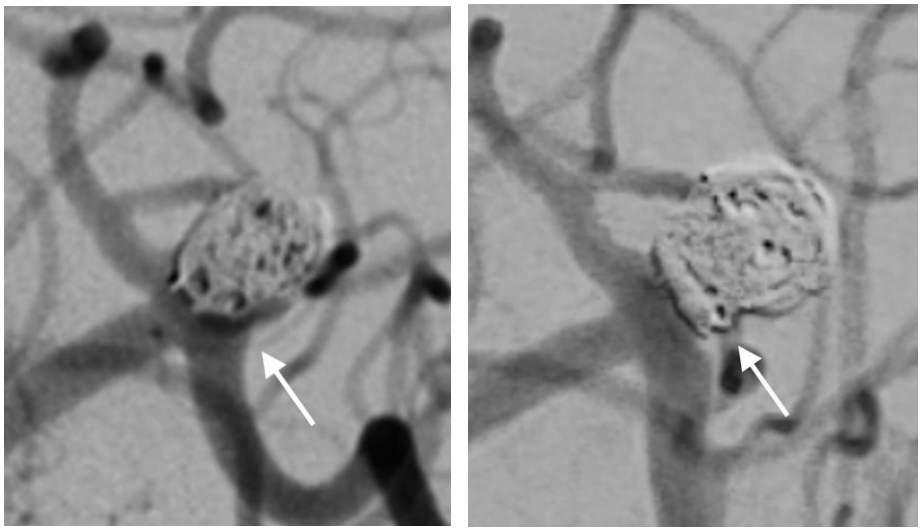
Наблюдаваната тотална реканализация при пациенти от група I, II и III с руптурирали и неруптурирали мозъчни аневризми с широки шийки се различава статистически достоверно помежду си, което се потвърждава и от проведения Хи-квадрат – p = 0,000 – таблица 26. Най-висока реканализация се наблюдава в група 1, а най-ниска в група 3.

			Реканализация		Общо	
			Не	Да		
Група	1	Брой	210	41	251	
		% в Група	83.7%	16.3%	100.0%	
		% в Реканализация	43.6%	74.5%	46.7%	
		% от всички пациенти	39.1%	7.6%	46.7%	
	2	Брой	161	10	171	
		% в Група	94.2%	5.8%	100.0%	
		% в Реканализация	33.4%	18.2%	31.8%	
		% от всички пациенти	30.0%	1.9%	31.8%	
	3	Брой	111	4	115	
		% в Група	96.5%	3.5%	100.0%	
		% в Реканализация	23.0%	7.3%	21.4%	**p=0,000**
		% от всички пациенти	20.7%	0.7%	21.4%	
Общо		Брой	482	55	537	
		% в Група	89.8%	10.2%	100.0%	
		% в Реканализация	100.0%	100.0%	100.0%	
		% от всички пациенти	89.8%	10.2%	100.0%	

Таблица 26. *Хи-квадрат тест за разликите в тоталната реканализация между групите*

Неконвенционалните ендоваскуларни методи за лечение на руптурирали и неруптурирали интракраниални аневризми с широки шийки, които включват постоянното имплантиране на интралуминален или интрааневризмален имплант, допринасят и с индиректно биологично влияние за тоталното изолиране на лезията от мозъчното кръвообращение. С течение на времето е доказано, че биологичният ремоделинг на аневриз-

малната шийка и дъщерната артерия под формата на неоендотелна пролиферация и миграция върху поставения имплант допълнително механично „запечатва“ таргетната аневризма. В подкрепа на тези твърдения са и голяма част от примерите от нашата практика, които демонстрират прогресивна оклузия на предходно субтотално облитерирани интракраниални аневризми – фигура 48.



(А) (Б)

Фигура 48. *Пациент с руптурирала мозъчна аневризма с широка шийка, третиран с интрасакуларно устройство, при който се демонстрира прогресивна оклузия при проследяване на 3-6-и месец. Белите стрелки посочват разликите в изпълването с контрастна материя в областта на прехода шийка–дъщерен съд, свидетелстващ за неоендотелиализацията на поставения Nautilus имплант – (А) и (Б) – собствени изображения*

Наблюдаваната по-висока степен на реканализация в група I е пряко свързана с „плейотропните ефекти“ на перманентните ендоваскуларни импланти. Присъствието на последните под аневризмалната шийка модулира в известна степен геометрията на локорегионалното кръвообращение. Както детайлно бе посочено в литературния обзор, компартментализацията на интрасакуларната емболизационна маса от койлове е пряко свързана с water-hummer ефекта на мозъчния кръвоток в областта на аневризмалната шийка. В това изследване 74,5% от реканализираните

аневризми са лекувани с методите на временно асистирано койлиране, като процентът на реканализация в тази група се равнява на 16,3%.

От извършения Хи-квадрат тест не се установи сигнификантна зависимост между вида на използваната ендоваскуларна техника за лечение на руптурирали и неруптурирали мозъчни аневризми с широки шийки и mRS score при проследяване на 3-6-и месец от ендоваскуларното лечение (p = 0,065).

От проведения Хи-квадрат тест не се установи връзка между вида на неконвенционалния ендоваскуларен подход за емболизация на руптурирали и неруптурирали мозъчни аневризми с широки шийки и общата смъртност (p = 0,240).

5. Сравнение на получените резултати от пациентите, третирани с помощта на неконвенционалните ендоваскуларни инструментални методи при руптурирали и неруптурирали интракраниални аневризми с широки шийки, с данните, публикувани до момента в литературата

С техническото усъвършенстване на образните методи, прогресивното натрупване на клиничен опит и нововъведенията в ендоваскуларния инструментариум голяма част от аневризмите могат ефективно и сигурно да бъдат насочвани за осъществяване на ендоваскуларна емболизация. От друга страна, някои аневризми като тези, разположени в областта на артериални бифуркации, с неблагоприятна геометрична архитектоника и широка шийка продължават да представляват предизвикателство и съществен проблем за невроинтервенционалната практика. Независимо от обособените вече множество специализирани техники и устройства, до момента не е установен универсален подход под формата на препоръки в контекста на менажирането на този вид патология.

Балон-ремоделиращата техника безспорно е революционна отправна точка при лечението на мозъчни аневризми с широки шийки (Pierot et al., 2013; Moret et al., 1997). Независимо от това, тази модалност не винаги е напълно подходяща за всяка анатомична конфигурация и клиничен сценарий. Обикновено пристенно разположените аневризми по хода на вътрешната каротидна артерия са подходящи за тази техника. С други думи, дистално локализираните аневризми над вилизиевия кръг могат да представляват техническо ограничение поради известната ригидност на балон-микрокатетрите (Jagadeesan et al., 2013). Дори съвременния арсенал от този вид устройства може да създава предпоставка за трудна дистална навигация или по хода на A2, M2 и P2 сегментите на предна и задна мозъчна циркулация (Vollherbst et al., 2021; Ioannidis et al., 2022). Според анализа на две от най-големите клинични проучвания, ангажиращи се балон-асистирано койлиране ATENA и CLARITY (Pierot et al., 2008; Pierot et al., 2011), методът основно се използва по хода на офталмичния и комуникантния сегмент на вътрешната каротидна артерия, и по-рядко по предна комуникантна и средна мозъчна артерии. Повишеният комплайънс на част от микрокатетър балоните безспорно дава възможност да осигури реконструкция дори и при комплексни мозъчни анатомии, като постигнатите резултати в повечето случаи надминават 75% задоволително ниво на оклузия – Raymond-Roy scale 1+2 (Spiotta et al., 2013; Lefkowitz et al., 1999; Cottier et al., 2001).

Въпреки това въпросите по отношение на сигурността на този метод и приложението му в състоянието на субарахноидална хеморагия продължават да бъдат уместни. По същество този метод предизвиква механичен стоп чрез инсуфлирането на констрастна материя в микрокатетър-балона. Layton и сътр. (2017) извършват ретроспективен сравнителен анализ на пациенти с комплексни мозъчни аневризми, третирани посредством неасистирана койл-емболизация и балон ремоделинг тех-

ника. В рамките на 221 пациенти с интракраниални аневризми с широки шийки авторите документират 14% перипроцедурни тромбемболични усложнения, свързани с балон-асистираното койлиране (Layton et al., 2007). В групата на неасистирания койлинг този вид усложнения варират до 9%. Независим фактор, кореспондиращ с честотата на усложненията, е големината на аневризмалната шийка. Pierot et al. (2020) докладват данните от проучването ARETA, включващо 1088 участници с мозъчни аневризми, третирани посредством балон-асистирано койлиране. Тромбемболичните усложнения варират до 10,4%. Авторите не откриват статистически достоверна зависимост между възникването на този вид усложнения и статуса на аневризмата било то руптурирала, или не.

Ендоваскуларната техника, която частично наподобява балон-асистираното койлиране, но има за цел да преодолее абсолютния механичен блок на кръвотока в таргетната мозъчна артерия, е временното стент-асистирано койлиране. Исторически погледано, тази модалност включва умелото и частично манипулиране с перманентен вътресъдов имплант, който временно служи за механична реконструкция на широката аневризмална шийка и интеграция на емболизационната маса в аневризмалния сак (Almekhlafi et al., 2013). Първоначално техниката е базирана на изолирани клинични доклади, което ограничава критичната оценка на ефективността и сигурността ѝ, но служи за креативен инженерен модел и продукцията на множество обособени устройства за временно стент-асистирано койлиране. До момента самостоятелни ендоваскуларни импланти, подходящи за осъществяването на този вид техника, са Cascade и Comaneci устройствата и техните разновидности.

Първите клинични доклади за приложението на този вид устройства се ограничават основно до резултати, публикувани от нашия авторски колектив. Пионерски принос е приложението на техниката за пръв път при пациенти с руптурирали мозъчни аневризми с широки шийки,

което дава и основание за изготвянето на сигурен протокол и утвърждаване на модалността на временното стент-асистирано койлиране. Независимо от липсата на двойна антиагрегантна терапия, постигнатите резултати документират задоволителен профил на безопасност, вероятно еквиваленетен на този на балон-асистираното койлиране и конвенционалната койл-емболизация. Публикувани наши серии (Sirakov et al., 2020; Sirakov et al., 2018; Sirakov et al., 2019; Sirakov et al., 2020; Sirakov et al., 2021) отчитат 72,3% тотална облитерация на таргетно третираните аневризми, като реканализация в хода на проследяването се регистрира при 14,3% от пациентите. Клиничните компликации достигат 5,93%.

Подгруповият анализ на пациените от първа група потвърждава, че постигнатите резултати в този труд са в пълен унисон с публикуваните до момента литературни данни по отношение на временно асистираните техники за емболизация при руптурирали и неруптурирали мозъчни аневризми с широки шийки. В рамките на нашето проучване балон-микрокатетър бе използван при 75 случая на руптурирали и неруптурирали интракраниални аневризми с широки шийки, като постигнатата тотална оклузия на аневризмалния сак (Raymond-Roy клас 1) се равнява на 76% от пациентите третирани с тази техника – таблица 27. Клиничните компликации, регистрирани при балон ремоделинг техниката, представляват приблизително половината от регистрираните в група I (7,01%), а като дял в общата група – едва 2,2%. Степента на реканализация при проследяването на микрокатетър балона съответства напълно на докладваната тенденция в световната литература.

Критичен анализ на резултатите от временно стент-асистирано койлиране би бил невъзможен, тъй като до момента не са публикувани клинични серии със значим брой включени пациенти от други автори.

			Raymond scale след емболизацията			Общо
			1	2	3	
Балони и времнни стентове	Временен стент	Брой	137	33	12	182
		% от Балони и временни стентове	75.3%	18.1%	6.6%	100.0%
		% в Raymond scale след емболизацията	70.6%	66.0%	92.3%	70.8%
		% от Общо	53.3%	12.8%	4.7%	70.8%
	Балон-микрокатетър	Брой	57	17	1	75
		% от Балони и временни стентове	76.0%	22.7%	1.3%	100.0%
		% от Raymond scale след емболизацията	29.4%	34.0%	7.7%	29.2%
		% от Общо	22.2%	6.6%	0.4%	29.2%
Общо		Брой	194	50	13	257
		% в Балони и временни стентове	75.5%	19.5%	5.1%	100.0%
		% от Raymond scale след емболизацията	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
		% от Общо	75.5%	19.5%	5.1%	100.0%

Таблица 27. *Представяне на разпределението двете групи устройства в групата на временното асистирано койлиране*

Стент-асистираното койлиране е метод, въведен преди почти 20 години, като неговата безопасност и ефективност е оценявана в множество ретроспективни и проспективни единични и многоцентрови серии (Wang et al., 2016). Обобщени избрани данни по отношение на сигурност и ефективност на балон-асистираното и стент-асистирано койлиране са представени в таблици 28 и 29. Методиката има за цел да реконструира механично широки аневризмални шийки, като безспорно може да бъде прилагана и в състоянието на САХ, но при определени условия. В проучването Matrix and Platinum Science (MAPS) честотата на перипроцедурните нежелани събития при стент-асистираното койлиране възлиза на 6,6%, а в контролната група на конвенционалния койлинг – 4,5% (Hetts et al., 2014).

Автор и година	Модалност	Смъртност	Исхемични усложнения	Хеморагични компликации	Тромбемболизъм	Ранни компликации	Късни Компликации	Интрапроцедурна руптура	ICH	Перманентен неврологичен дефицит
Consoli (2014)	Стент Балон	2/116 (1,7%) 4/150 (2,6%)	1/118 (0,8%) 1/151 (0,6%)	4/117 (3,4%) 7/151 (4,6%)	- -	- -	- -	- -	-	-
Peterson (2014)	Стент Балон	- -	- -	- -	- -	5/71 (7,1%) 0/71 (0%)	6/71 (8,5%) 3/35 (8,6%)	- -	- -	- -
Chung (2014)	Стент Балон	- -	-	2 (1,6%) 0 (0%)	6 (4,8%) 3 (8,6%)	- -	- -	1 (0,8%) 2 (5,7%)	2 (1,6%) 0 (0%)	- -
Gory (2014)	Стент Балон	0 (0%) 3 (3,8%)	- -	4 (21%) 7 (8,9%)	3 (25,8%) 2 (2,5%)	- -	- -	- -	- -	- -
Chalouhi (2013)	Стент Балон	- -	- -	- -	- -	- -	- -	4 (6%) 3 (9%)	- -	2 (3%) 1 (3%)
Chitale (2013)	Стент Балон	- -	- -	6,8% 2,5%	11,4% 7,5%	- -	- -	- -	- -	- -
Pan (2013)	Стент Балон	2 (2,4%)	- -	- -	- -	- -	- -	53,3% 71,4%	- -	- -
Chalouhi (2012)	Стент Балон	- -	- -	- -	- -	-	-	- -	- -	- -
Spiotta (2012)	Стент Балон	- -	- -	- -	24/48 (50%) 15/94 (16%)	- -	- -	- -	- -	- -
Albuquerque (2011)	Стент Балон	1 (5,6%)	- -	- -	1 (5,6%)	- -	- -	- -	- -	- -

Таблица 28. Обобщени избрани данни по отношение на сигурност и ефективност на балон-асистираното и стент-асистирано койлиране

Автор и година	Модал-ност	Брой пациенти или аневризми	Честота на пълна оклузия след емболизацията	Пълна оклузия при проследяване на 6 месец	Честота на реканализация	Усложнения
Consoli (2014)	Стент Балон	117 (122 аневризми) 151 (164 аневризми)	106/122 (86,8%) 128/164 (78%)	94/102 (92,1%) 111/143 (77,6%)	6/102 (5,8%) 16/143 (11,1%)	12/117 (10,3%) 14/151 (9,3%)
Peterson (2014)	Стент Балон	71 аневризми 35 аневризми	29/71 (40,9%) 18/35 (51,4)	34/63 (53,9%) 19/35 (59,4%)	8/63 (12,7%) 2/35 (5,7%)	12,1% -
Chung (2014)	Стент Балон	127 аневризми 35 аневризми	81/127 (63,8%) 22/35 (62,9%)	- -	9/127 (7,1%) 3/35 (8,6%)	14/127 (11%) 6/35 (17,1%)
Gory (2014)	Стент Балон	19 пациенти 79 пациенти	22/35 (62,(%) 17/19 (89%)	12/19 (63%) 53/79 (67%)	2/15 (13,3%) 11/71 (15,5%)	7/19 (36,8%) 9/79 (11,4%)
Chalouhi (2013)	Стент Балон	69 пациенти 32 пациенти	66/79 (85%) 22/69 (31,9%)	52/69 (75,4%) 16/32 (50%)	3/69 (4,3%) 5/32 (15,6%)	- -
Chitale (2013)	Стент Балон	44 пациенти 40 пациенти	11/32 (34,4%) 40/44 (91%)	- -	- -	8/44 (18,2%) 4/40 (10%)
Pan (2013)	Стент Балон	45 пациенти 28 пациенти	38/40 (95%) 21/45 (46,7%)	- -	- -	- -
Chalouhi (2012)	Стент Балон	45 пациенти 4 пациенти	22/28 (78,6%) 16/45 (34,6%)	- -	0/27 (0%) 0/2 (0%)	- -
Spiotta (2012)	Стент Балон	48 пациенти 94 пациенти	4/4 (100%) 24/48 (50%)	35/40 (87,5%) 64/81 (79%)	3/40 (7,5%) 10/81 (12,3%)	29/48 (60,4%) 29/94 (30,9%)
Albuquerque (2011)	Стент Балон	8 пациенти 9 пациенти	59/94 (63%) > 95% от 13	>95% от 13 пациенти при средно проследява-не от 8,6 месеца	- -	- -

Таблица 29. Обобщени избрани данни по отношение на сигурност и ефективност на балон-асистираното и стент-асистирано койлиране

По подобен начин в многоцентрово, проспективно западно проучване, разглеждащо пациенти с мозъчни аневризми с широки шийки, третирани със стент-асистирано койлиране, процентът на констатирани перипроцедурни усложнения с клинична манифестация в различна степен е 4,4% (Zaidat et al., 2020). Сходна честота (5,2%) се съобщава и от друго многоцентрово, проспективно проучване (Fiorella et al., 2019). Вероятно ниските проценти на компликации се дължат на факта, че голяма част от мозъчните аневризми, разгледани в тези проучвания, представляват неруптурирали лезии, разположени предимно в достъпните отдели на предна мозъчна циркулация.

Ефикасността на стент-асистираното койлиране, оценена в проучването MAPS, демонстрира честота на проценти за пълна аневризмалнна оклузия (Raymond-Roy клас 1) 45,7%. В проучването на Zaidat и сътр. (2020) пълна облитерация на аневризмите посредством перманентно имплантиране на Neuroform Atlas стент с последващо койлиране се наблюдава при 88,2% на 1-вата година след ендоваскуларната интервенция.

Когато се говори за стент-асистирано койлиране, трябва да бъде подчертано, че понятието стент представлява събирателен термин, който включва различни видове ендолуминални ендоваскуларни устройства с различни физични характеристики и дизайн. Освен лазерно изрязаните отоворени стентове съществуват и такива импланти, чиято методика за производство наподобява бродирането, а именно – плътно оплетени стентове (виж глави „Литературен обзор“ и „Материали и методи“). Fiorella и сътр. (2019) съобщават данни от значимо проучване, при което е използван такъв оплетен стент (LVIS и LVIS Jr). Пълна (≥ 95%) оклузия на аневризма на 12-ия месец се докладва при 70,6% и 92,1%, съответно.

Различни метаанализи не успяват да документират сигнификантни разлики в поведението на двете основни групи, използвани при стент-асистирано койлиране, по отношение на клинични, ангиографски и техни-

чески резултати. Въпреки това данните показват, че съвременното приложение на стент-асистирано койлиране в състояние на САХ остава ограничено поради необходимостта от използване на двойна антиагрегантна терапия и теоретично повишения риск от хеморагични перипроцедурни компликации (Pranata et al., 2020). Точните стойности на перипроцедурните усложнения при стент-асистираната модалност и руптурирали мозъчни аневризми се определят на 20,2% в сравнение с конвенционалния койлинг – 13,1% (Zhang et al., 2020). Zhang и сътр. (2020) допускат, че вероятно повисокият процент на усложнения може да бъде асоцииран с факта, че понякога е достатъчен един имплант, за да се покрие шийката на бифуркационната аневризма, а в други случаи е необходима техника с два стента в конфигурация под формата на „Y“.

Субгруповият анализ на пациентите, третирани с перманентно имплантиране на вътресъдов стент с цел реконструиране на аневризмалната шийка в този труд – група II, потвърждава наблюденията на редица автори. Използвани бяха и двата основни типа модерни стентове, а именно последните поколения лазерно изрязан Neuroform Atlas и плътно оплетени – LVIS EVO и LVIS Jr. Превесът на лазерно изрязания стент Neuroform Atlas е забележим и равен на 135 от пациентите. Селекцията на този вид импланти е следствие от съображения на оператора невроинтервенционалист за всеки конкретен случай. Този вид модалност в нашето проучване бе прилагана при планови некървели мозъчни аневризми с широки шийки – 92%. Това вероятно е причината, поради която констатираните перипроцедурни усложнения възлизат едва на 1,7%. 100% технически успех бе регистриран в тази група, което е следствие от факта, че повечето случаи представляват планови неруптурирали интракраниални аневризми с широки шийки, където планирането, премедикирането с двойна антиагрегантна терапия и внимателно изучаване на детайлите на аневризмата от 3DRA са от огромно значение. Докладваните от нас данни от тази група са в пъл-

но съответствие с литературните тенденции по отношение на стент-асистираното койлиране. Raymond-Roy клас 1 или тотална облитерация бе демонстрирана при 80,9% от пациентите в края на емболизацията. Собственият опит с тези устройства отново включва пионерски световни резултати в контекста на приложението на LVIS EVO при мозъчни аневризми с широки шийки (Sirakov et al., 2020; Vollherbst et al., 2021).

Третата група от това проучване, или тези пациенти, чиито руптурирали и неруптурирали аневризми с широки шийки са третирани посредством обособено интрасакуларно устройство, представляват новопоявила се специфична тенденция за лечение в ендоваскуларната терапия. Обособените вътресъдови устройства (flow-disruptures) са бариерни препятствия за кръвотока, който навлиза по посока на аневризмалния сак. Този вид подход практически се различава значимо от устройствата за ендолуминална реконструкция, а именно стентовете, по това, че те нямат за цел да ангажират дъщерната артерия, на която аневризмата се разполага. Литературните данни по отношение на този вид методика са отчасти ограничени поради новаторския ѝ характер. Данните за pConus емболизацията на мозъчни аневризми с широки шийки произлизат от единични клинични ретроспективни серии, ненадвишаващи 50 пациенти. Скорошен метаанализ от 2021 г., анализиращ този вид устройство и ангиографския резултат, постигнат с него, идентифицира 8 клинични серии, включващи 200 аневризми при 196 пациенти (Krupa et al., 2021). Пълна облитерация на аневризмалния сак, съответстваща на Raymond-Roy клас 1 постемболизационно, възлизат на едва 46,8%. Raymond-Roy клас 2 и Raymond-Roy клас 3 или наличието на резидуална аневризма представляват съответно 32,9% и 20,3%. Неокуражаващите резултати се подобряват в хода на проследяване, където нивата на тотална оклузия нарастват до 55%. Интрапроцедурните компликации се равняват на 17,3%, като най-често се наблюдават тромбоемболичните – 12,1% от всички процедури. Високите проценти на перипроце-

дурни усложнения вероятно се обуславят от това, че макар и ненапълно изучено това устройство е прилагано както при кървели, така и при некървели мозъчни аневризми. В нашата група тотална постемболизационна оклузия се наблюдаваше при 78,7% от пациентите, третирани с pConus. Чрез субгрупов анализ установихме, че устройството е прилагано и при планови пациенти, и при руптурирали мозъчни аневризми с широки шийки в състоянието на САХ с абсолютно еднакъв профил на безопасност. От общо 4 интрапроцедурни усложнения, тромбоемболична компликация бе наблюдавана при един от клиничните случаи, при който бе използвано pConus устройството – виж фигура 43. Другият представител на вътресакуларните устройства в този ретроспективен анализ, използван при пациентите от група III, е интрасакуларното устройство WEB. Емболизацията с това устройство не налага последващо койлиране на аневризмалния сак, тъй като то изпълва изцяло аневризмалното разширение, в което е поставено. Относително добре изучено в рамките на няколко проспективни серии този имплант демонстрира нива на тотална емболизация, ненадминаващи 60% в хода на проследяването от 3 до 6 месеца. Атрактивната терапия документира и висок профил на безопасност, равняващ се на 1,2% перипроцедурни усложнения. С цел улеснение резултатите от тези проучвания са систематизирани в таблица 30.

За разлика от pConus устройството към момента WEB имплантът намира доказано приложение при над 962 аневризми (Tau et al., 2018). Систематичният анализ на този авторски колектив докладва задоволителни нива на оклузия (Raymond-Roy клас 1 и клас 2) при 81% от изследваните лезии. Въпреки първоначалните разбирания за сигурността на метода се подчертава, че перипроцедурни компликации, които водят до клиничното състояние на пациентите, могат да възникнат независимо от високотехнологичната методика, каквато е WEB техниката. Авторите обръщат внимание на фундаментално важната част от емболизацията с това устройство, а

именно селекцията на имплант с точно определени размери, съвместими с точно определена аневризмална конфигурация. Над 11% технически усложнения, свързани със селекцията на устройство, се докладват впоследствие от Tau и сътр. (2018). В нашата група III тези пациентите, при които е използван WEB, ни дадоха основание да потвърдим публикуваните резултати. Устройството води до ефективна и сигурна емболизация, но предварителната селекция и обучението с техниката са особено важни за ендоваскуларното лечение на интракраниални аневризми с широки шийки. Именно в тази група пациенти бяха регистрирани най-голям процент технически компликации, свързани с неправилна селекция, налагаща последваща промяна на ендоваскуларния имплант.

Литературните публикации отразяващи клинични и ангиографски данни за ендоваскуларното приложение на Nautilus импланта са ограничени. Световният опит с това устройство се базира на наши заключения и данни, което прави сравнението на получените тук резултати невъзможно. Независимо от това, Nautilus емболизацията демонстрира голям облитерационен потенциал над 75% и обещаващ профил на безопасност. Преди това становище да бъде прието от невроинтервенционалната общност, потвърждаването на данните трябва да бъде документирано при множество големи серии и от други автори.

Модулиращите кръвотока импланти и широкото им приложение в последните 10 години са една от причините за изместването на терапевтичния фокус от неврохирургичното към ендоваскуларното лечение на интракраниалните аневризми. Концептуално названието flow-diverter стент произхожда от основната функция на импланта да модулира турболентния кръвоток в основния съд, на който аневризмалното разширение се разполага. Реставрирането на луминарната характеристика след имплантацията на гъсто оплетения стент гарантира тромбоза и биологична реконструкция на стената на таргетния кръвоносен съд.

Автори	Проучване	Пациенти, брой	Аневризми, брой	Селекция	Тотална оклузия, %	Компликации, %	Смъртност, %
Pierot et al.	WEBCAST: проспективно мултицентрово	51	51	Предимно неруптурирали, wide-neck (≥4 mm); бифуркационни аневризми	56.1	2.0	0
Pierot et al.	French observatory проспективно мултицентрово	62	63	Предимно неруптурирали, wide-neck (≥4 mm); бифуркационни аневризми	51.7	3.2	0
Pierot et al.	WEBCAST 2: проспективно мултицентрово	55	55	Предимно неруптурирали, wide-neck (≥4 mm); бифуркационни аневризми	54.0	1.8	0
Papagiannaki et al.	French cohort study – ретроспективно мултицентрово	83	85	Предимно неруптурирали, wide-neck (≥4 mm); бифуркационни аневризми	56.9	1.3	0
Clajus et al.	ретроспективно едноцентрово	108	114[d]	Предимно неруптурирали, wide-neck (≥4 mm); бифуркационни аневризми 47 кървели мозъчни аневризми	57.8	5.3[f]	8.5
Mine et al.	ретроспективно мултицентрово	48	49	Предимно неруптурирали, wide-neck (≥4 mm); бифуркационни аневризми	74.3	6.2	0
Caroff et al.	ретроспективно мултицентрово	90	98	Предимно неруптурирали, wide-neck (≥4 mm); бифуркационни аневризми	65	2.2	1.1
Lawson et al.	UK registry safety study ретроспективно мултицентрово	109	109	Предимно неруптурирали, wide-neck (≥4 mm); бифуркационни аневризми	–	0	0
Popielski et al.	ретроспективно двуцентрово	101	102	Предимно неруптурирали, wide-neck (≥4 mm); бифуркационни аневризми	80.7	4	1
Van Rooij et al.	ретроспективно едноцентрово	100	100	Руптурирали, wide-neck (≥4 mm); бифуркационни аневризми	96	3	1
Van Rooij et al.	ретроспективно едноцентрово	40	46	Предимно руптурирали, wide-neck (≥4 mm); бифуркационни аневризми	72	4	1

Таблица 30. *Обобщени данни от проучвания, проведени с WEB ендоваскуларния имплант*

Към момента арсеналът от подобни устройства надминава 12 вида импланти с различни характеристики и дизайн. Тази модалност е една от основните причини за новите антитромботични тенденции в невроинтервенционалната дисциплина, която се свързва с разработването на множество високотехнологични биологични модификации и покрития на ендоваскуларните устройства. Индикациите за приложение на този метод включват големи комплексни пристенни аневризми с широки шийки. Препоръчителна таргетна локализация на приложение е супраклиноидният участък на вътрешната каротидна артерия. Методиката, като част от семейството на стент-базираните подходи, налага приложението на двойна антиагрегантна терапия, което дълги години ограничава приложението ѝ при руптурирали аневризми. В последното десетилетие редица автори започват да лансират и off-label приложението на модулиращите кръвотока стентове, а именно дистално над вилизиевия кръг, при аневризми в състоянието на САХ и при реконструкция на мозъчни аневризми с широки шийки.

Ефективността и сигурността на тази методика са добре изучени и анализирани в литературата посредством множество проспективни, мултицентрови, рандомизирани серии. Употребата на стентовете за лечението на мозъчни аневризми надминава няколко хиляди документирани процедури. Оклузията на аневризмата при тази разновидност на ендоваскуларен подход в повечето случаи настъпва с течение на времето и приблизително поне 3 месеца след проведената терапия. Съобщените резултати представляват най-високите нива на облитерация, които ендоваскуларната техника може да постигне, а именно – от 78% до 98% тотална облитерация при проследяване. Важно е да се отбележи, че тези данни са добити в хода на анализа на големи серии с пациенти и проследяване над 10 години. Профилът на безопасност е доказано висок, като процентът от процедурни усложнения, водещи до перманентен невроло-

гичен дефицит или смърт се наблюдават при съответно 6% и 1,8%. Значими резултати от клинични проучвания, разглеждащи пациенти, третирани с модулиращ кръвотока стент, са систематизирани в таблица 31.

Наименования на проучване/клинична серия	p64 (Diversion-p64)	PED (PREMIER)	FRED (SAFE)	Surpass	Derivo
Проследяване във времето	12 месеца	12 месеца	12 месеца	6 месеца	18 месеца
Брой мозъчни аневризми	420	141	103	186	96
Разположени по хода на предна циркулация	100%	95%	100%	85.5%	88%
Среден диаметър на аневрзимата (mm)	6.99±5.28	5.0±1.92	липсва	10.4±0.7	14.2±16.9
Общо клинично и радилогично проследени пациенти	88.6%	99.2%	95.1%	93.2%	93.8%
Процедурно свързан неврологичен дефицит	1.6%	1.4%	2.9%	6.0%*	3.1%
Процедурно свързана смъртност	1.1%	0.7%	1.9%	2.7%†	0.0%
Тотална оклузия на аневризмата	83.7%	81.9%	73.3%	75%	82%

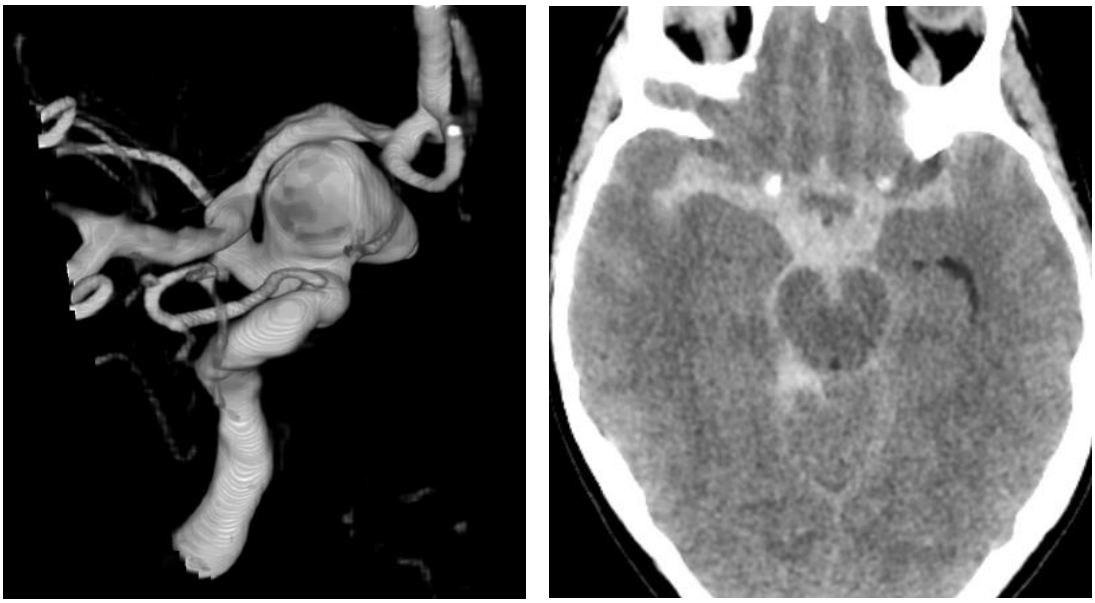
Таблица 31. *Обобщени данни от проучвания, проведени с модулиращи кръвотока стентове*

В потвърждение на казаното до момента по отношение на flow-diverter стентовете са постигнатите резултати в група IV. При нея са демонстрирани най-високи нива на дългосрочна ефективност и оклузия на таргетните мозъчни аневризми с широки шийки (виж точка 4). Нашите данни са в съответствие с докладваните в литературата резултати, а именно това, че посредством тази ендоваскуларна модалност са третирани най-комплексните, най-големите и най-геометрично сложните аневризми от цялата кохорта. Въпреки това статистическият анализ, проведен от нас, затвърди и високия профил на безопасност в тази група.

6. Клинични случаи (собствени пациенти и изображения)

Клиничен случай № 1

Пациент на 53 години от женски пол с данни за субарахноидална хеморагия вследствие руптура на **аневризма с широка шийка** на нивото на офталмичния сегмент на дясната вътрешна каротидна артерия. Проведеният КТ на главен мозък демонстрира присъствието на субарахноидална хеморагия – **Fisher 4** клас. Клинично състоянието на пациентката съответства на **Hunt&Hess scale 1**. Избран ендоваскуларен подход **временно стент-асистирано койлиране посредством Comaneci (група I)**. На фиг. 49 са представени образи, демонстриращи наличието на САХ, геометричната характеристика на кървялата мозъчна аневризма и проведеното лечение. По време на радиологичното проследяване на пациента не бе наблюдавана реканализация.



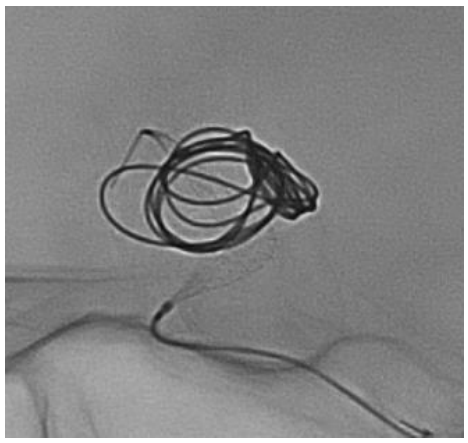
(А) (Б)



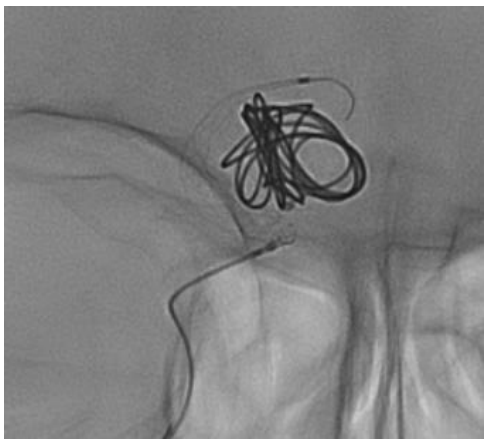
(В)



(Г)



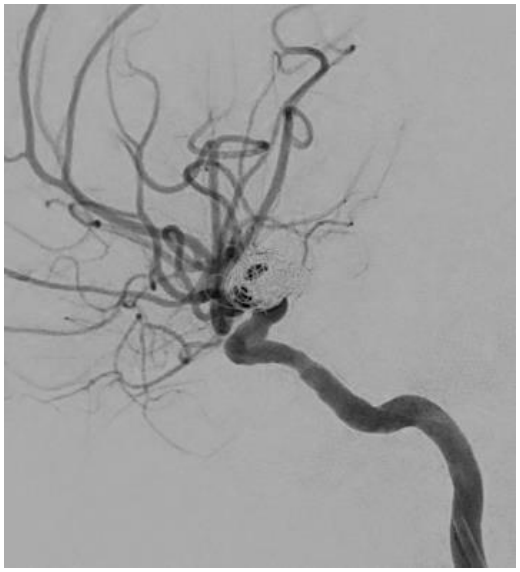
(Д)



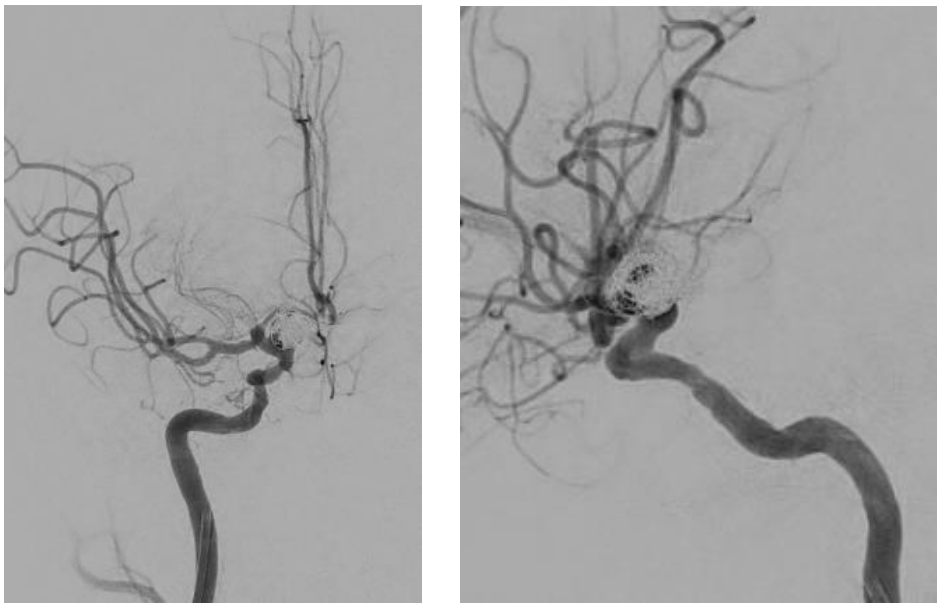
(Е)



(Ж)



(З)

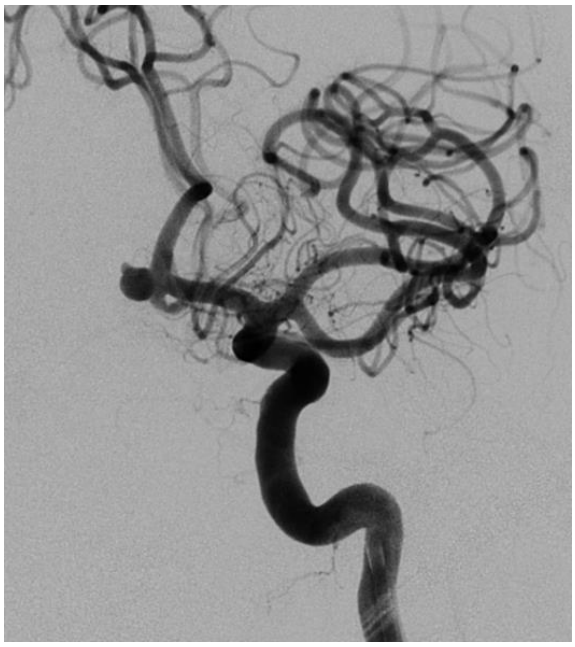


(И) (Й)

Фигура 49. *Компютърнотомографски образи на субарахноидална хеморагия при пациент с руптурирала мозъчна аневризма (А). Б – аневризмата се разполага на широка основа към лумена на дясната ICA. В, Г – ангиографски изображения на руптурираната аневрзима на дясната вътрешна каротидна артерия – лицева и латерална проекция. Емболизацията на аневризмата (Д, Е) бе осъществена посредством временно стент-асистирано койлиране. Финалната ангиография документира емболизация, съответстваща на RR клас II (Ж-Е). По време на радиологичното проследяване на пациента 3-6-и месец не се установи реканализация (И-Й)*

Клиничен случай № 2

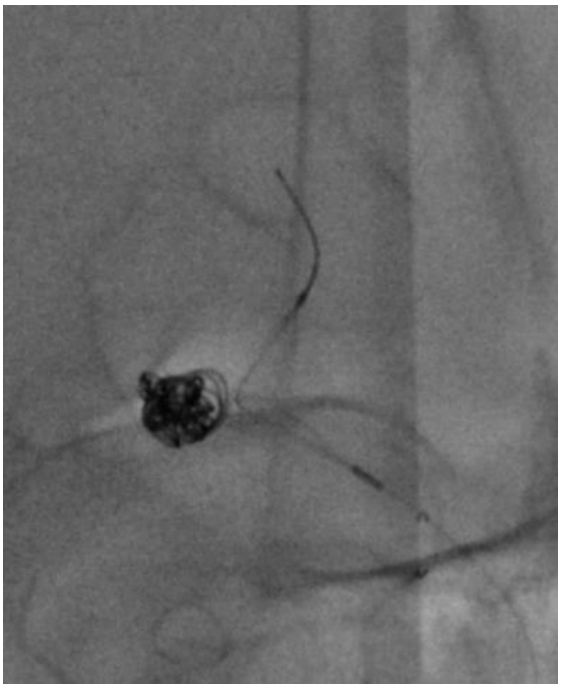
Пациент на 41 години от мъжки пол с данни за дифузна субарахноидална хеморагия вследствие руптура на **аневризма с широка шийка** на предна комуникантна артерия. Клинично състоянието на пациента съответства на **Hunt&Hess scale 3**. Избран ендоваскуларен подход **временно стент-асистирано койлиране посредством Cascade (група I)**. На фиг. 50 са представени образи, демонстриращи геометричната архитектоника на кървялата мозъчна аневризма и етапите от проведеното лечение. По време на 3-6-месечното радиологично проследяване на пациента не се констатира реканализационен феномен.



(А)



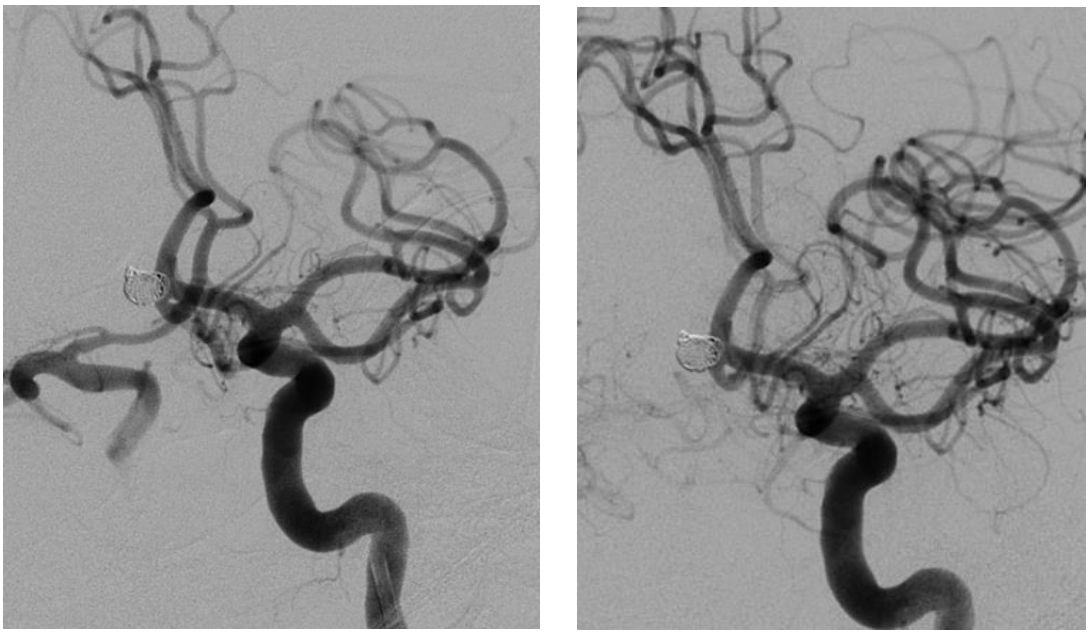
(Б)



(В)



(Г)



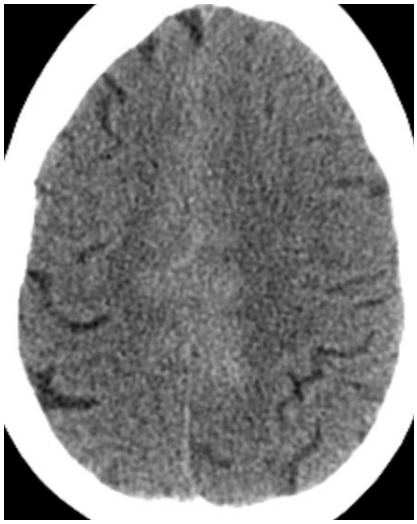
(Д) (Е)

Фигура 50. *Виртуална триизмерна пространствена реконструкция на кървялата мозъчна аневризма (А). Б – работна ангиографска проекция, демонстрираща аневризмалното разширение в областта на предна комуникантна артерия. В, Г – емболизацията на аневризмата бе осъществена посредством временно стент-асистирано койлиране. Финалната ангиография документира емболизация, съответстваща на RR клас I (Д). По време на радиологичното проследяване на пациента 3-6-и месец не се установи реканализация (Е)*

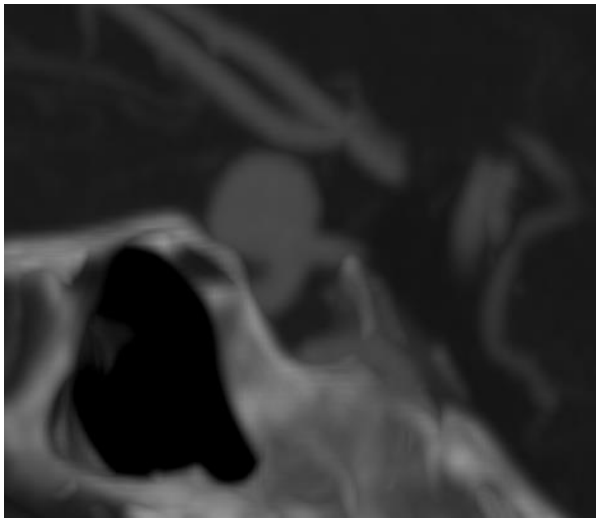
Клиничен случай № 3

Пациент на 63 години от женски пол с данни за субарахноидална хеморагия вледствие руптура на **аневризма с широка шийка** на нивото на офталмичния сегмент на дясната вътрешна каротидна артерия. Проведената КТ на главен мозък демонстрира присъствието на субарахноидална хеморагия – **Fisher I** клас. Клинично състоянието на пациентката съответства на **Hunt&Hess scale 1**. Избран ендоваскуларен подход **балон-асистирано койлиране посредством Scepter C (група I)**. На фиг. 51-52 са представени образи, демонстриращи наличието на САХ по хода на интрахемисферната бразда и фалкс церебри, геометричната характеристика на кървялата мозъчна аневризма и проведеното лечение. По

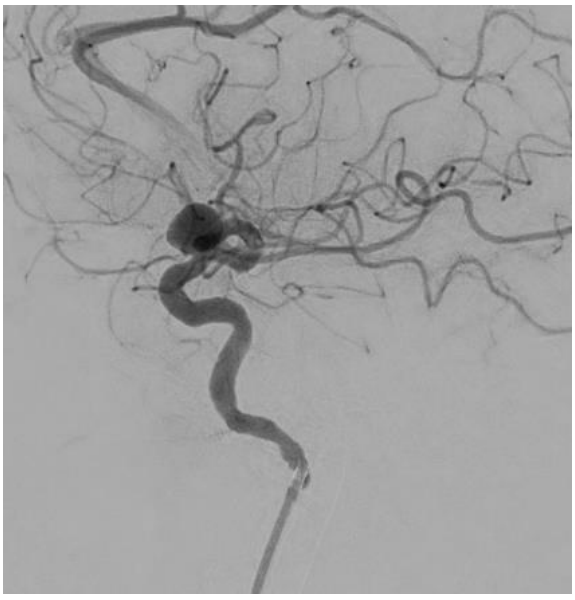
време на радиологичното проследяване на пациента не бе наблюдавана реканализация.



(А)



(Б)



(В)

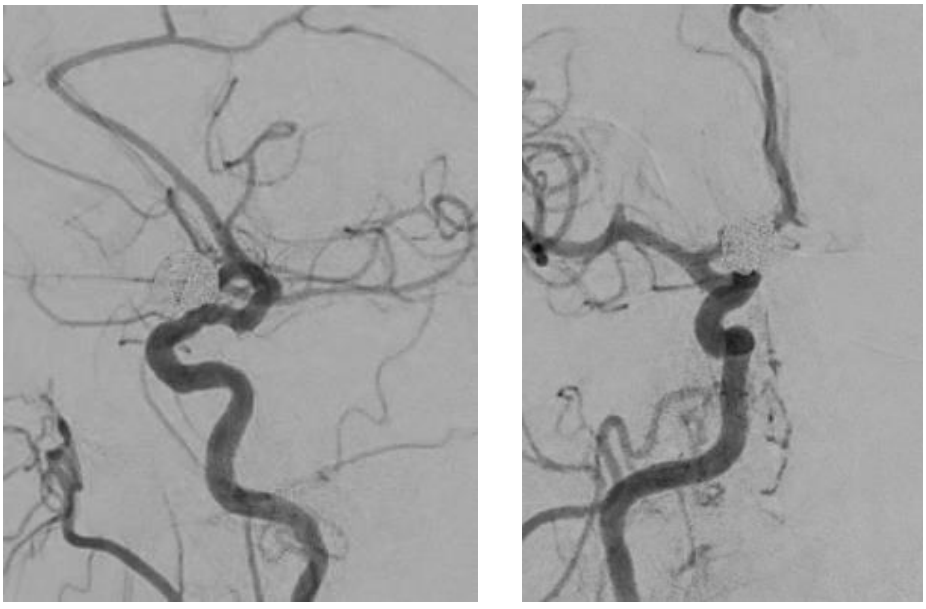


(Г)



(Д) (Е)

Фигура 51. *Компютърнотомографски образи на субарахноидална хеморагия при пациент с руптурирала мозъчна аневризма (А, Б); В – ангиографски изображения на руптурираната аневризма на дясната вътрешна каротидна артерия – латерална проекция. Емболизацията на аневризмата (Г, Д) бе осъществена посредством балон-асистирано койлиране. Финалната ангиография документира тотална емболизация, съответстваща на RR клас I (Е)*

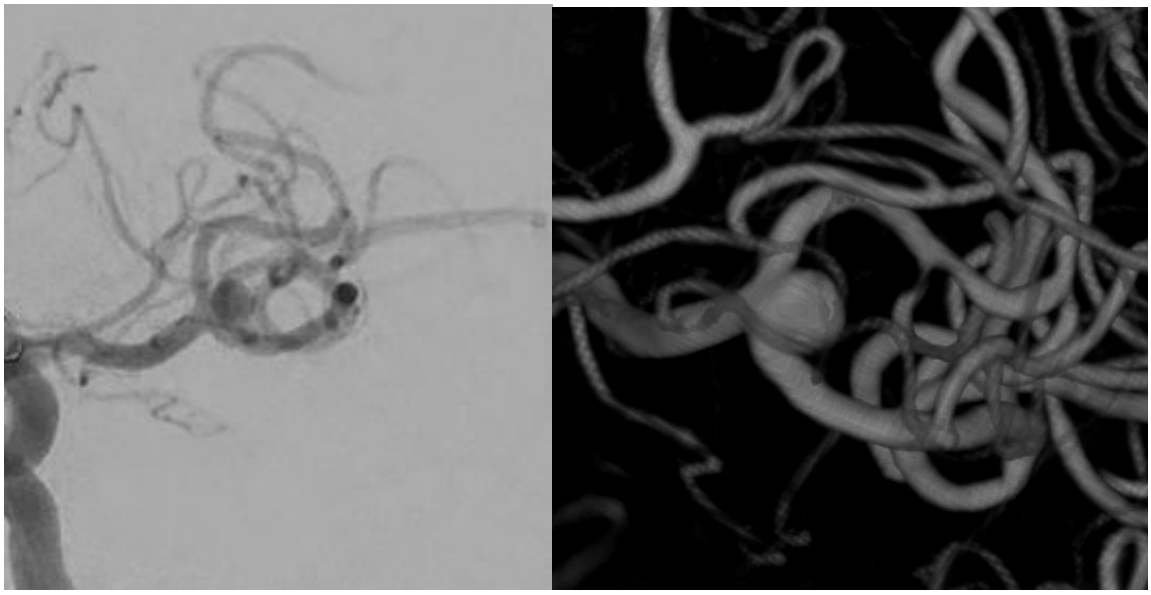


(А) (Б)

Фигура 52. *Ангиографски образи от радиологичното проследяване на пациента, документиращи тоталната емболизация на аневризмата без данни за реканализация (А, Б)*

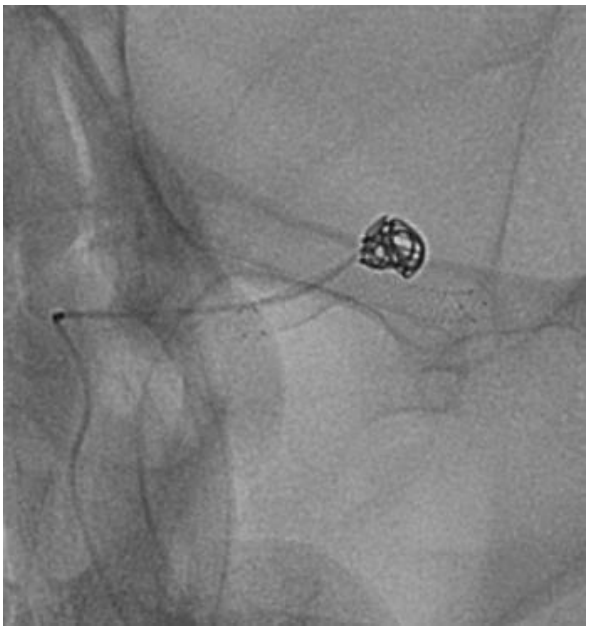
Клиничен случай № 4

Пациент на 64 години от женски пол с данни за некърваща и асимптомна малка сакциформена **аневрзима с широка шийка** на нивото на бифуркацията на лявата средна мозъчна артерия. Ротационната ангиография по време на емболизацията демонстрира точната геометрична архитектоника на аневризмата. Избран ендоваскуларен подход **перманентна реконструкция посредством Lvis Evo с последваща койл-емболизация (група II)**. На фиг. 53 са представени образи, демонстриращи геометричната характеристика на мозъчната аневризма и проведеното лечение. По време на радиологичното проследяване на пациента не бе наблюдавана реканализация.

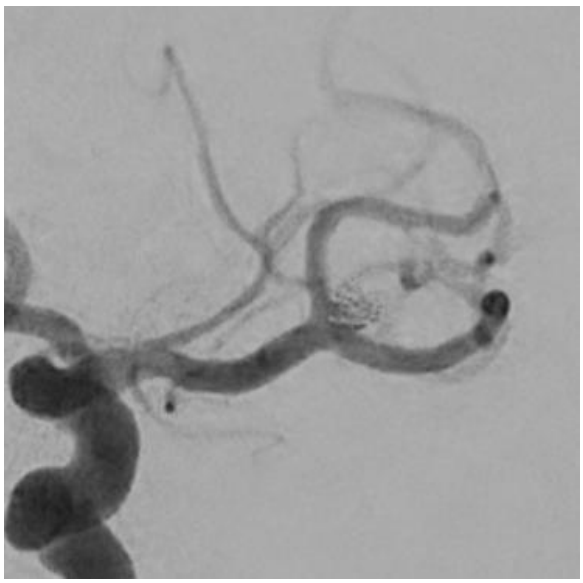


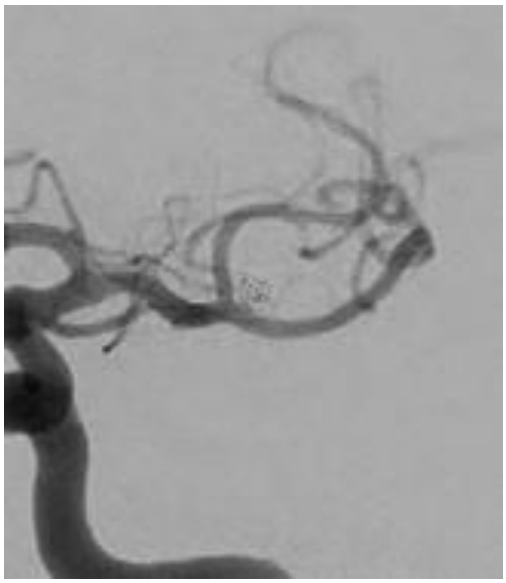
(А) (Б)





(В) (Г)



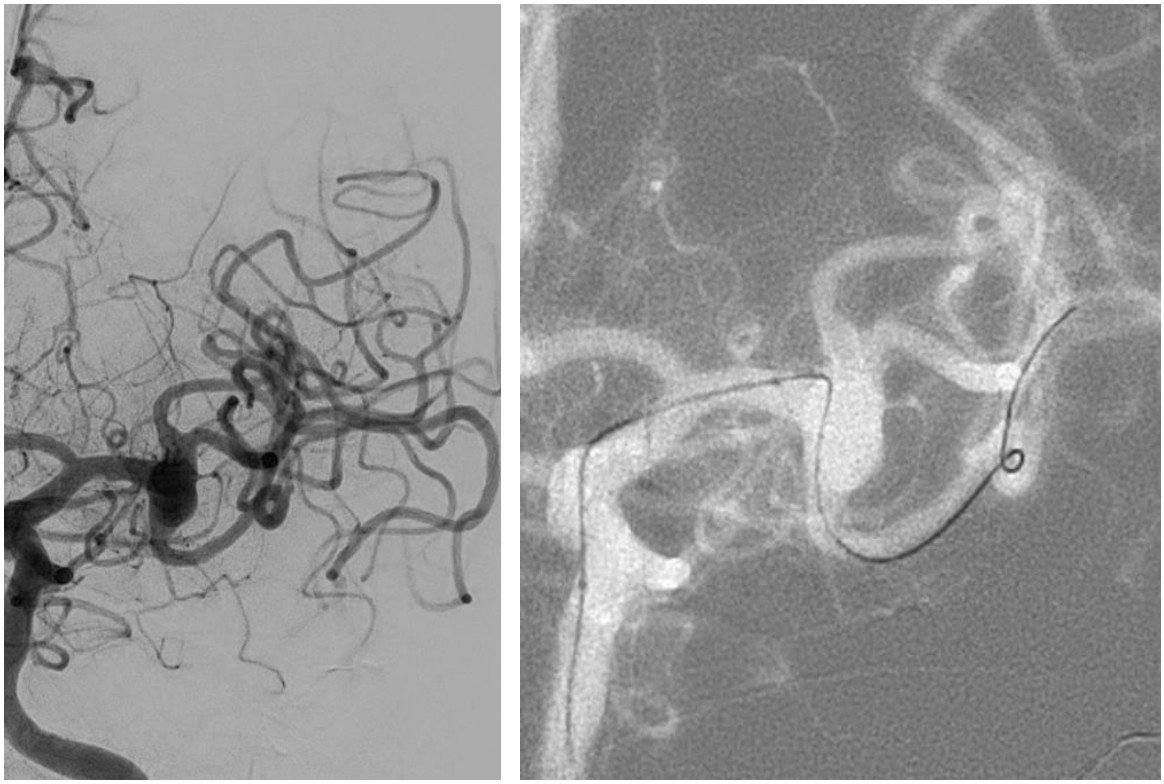


(Д) (Е)

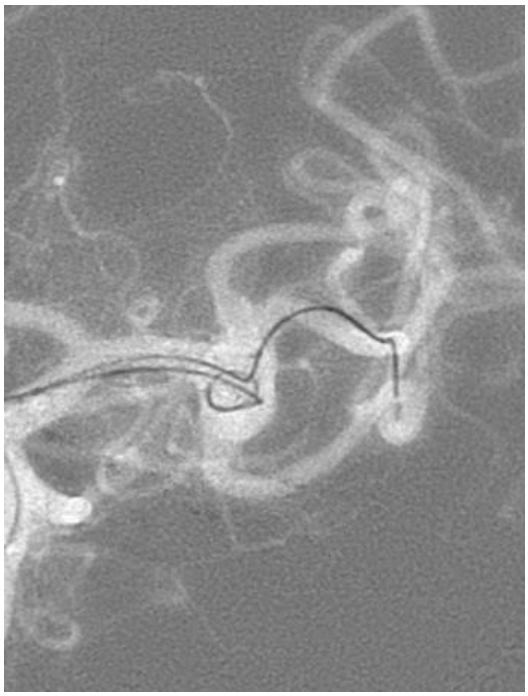
Фигура 53. *Виртуална триизмерна пространствена реконструкция на неруптурирала сакциформена аневризма на лявата средна мозъчна артери. Наличието на широка шийка е основната причина за осъществяване на емболизацията посредством постоянна реконструкция на аневрзималната шийка (А); Б – ангиографски изображения на аневризмата в работна лицева проекция. Емболизацията на аневризмата (В, Г) бе осъществена посредством Lvis EVO стент и емболизационни койлове. Финалната ангиография документира тотална емболизация, съответстваща на RR клас I (Д). Емболизационният статус на аневризмата остава непроменен в хода на радиологичното проследяване (3-6-и месец) (Е)*

Клиничен случай № 5

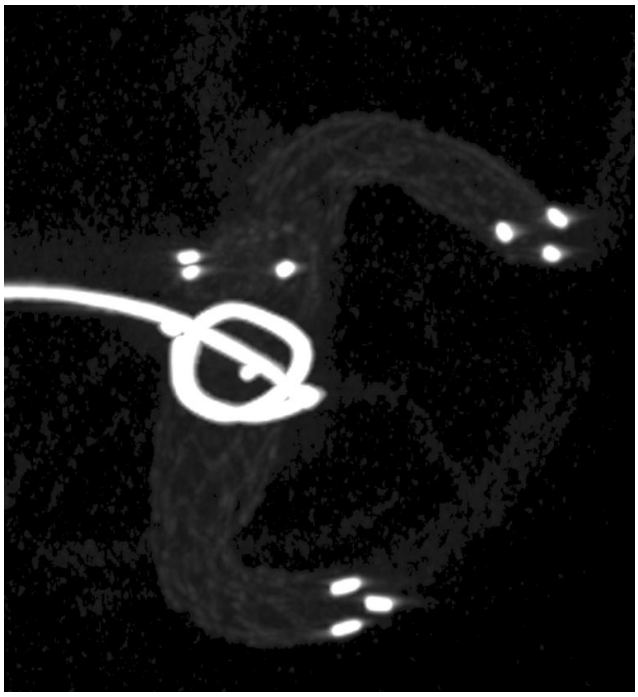
Пациент на 65 години от женски пол с данни за субарахноидална хеморагия вледствие **руптура на аневризма с широка шийка** на бифуркацията на лявата средна мозъчна артерия. Проведената КТ на главен мозък демонстрира присъствието на субарахноидална хеморагия – Fisher II клас. Клинично състоянието на пациентката съответства на Hunt&Hess scale 1. Избран ендоваскуларен подход **перманентна реконструкция посредством Neuroform Atlas с последваща койл-емболизация (група II)**. На фиг. 54 са представени ангиографски образи, демонстриращи геометричната характеристика на кървялата мозъчна аневризма и проведеното лечение. По време на радиологичното проследяване на пациента не бе наблюдавана реканализация.



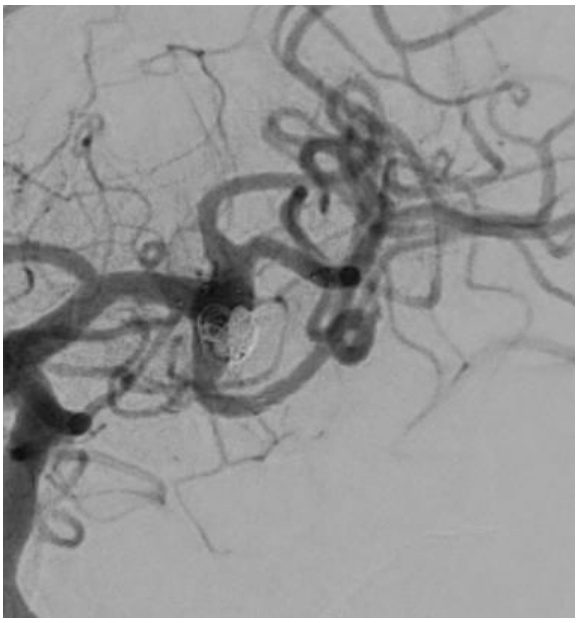
(А) (Б)



(В)



(Г)



(Д)



(Е)



(Ж)

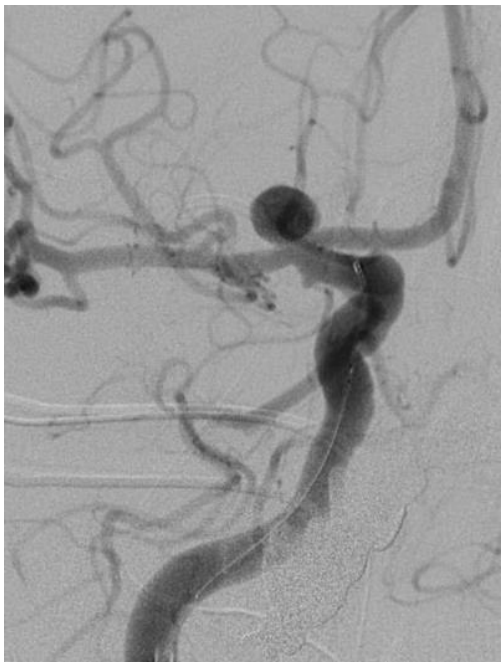
Фигура 54. *Ангиографски изображения на аневризмата в работна лицева проекция (А). Широката аневризмална шийка и разположението на аневризмата правят конвенционалната койл-емболизация неосъществима. Селективна навигация в дисталната мозъчна циркулация се осъществява посредством субтракция или Roadmap (Б, В). Перманентно реконструиране на аневризмалната шийка става възможно с два Neuroform Atlas стента в „Y“ конфигурация (Г, Д). Финалната ангиография документира тотална емболизация, съответстваща на RR клас II (Е). Емболизационния статус на аневризмата остава непроменен в хода на радиологичното проследяване (3-6 месец) (Ж)*

Клиничен случай № 6

Пациент на 53 години от мъжки пол с данни за **некърваяла** и асимптомна сакциформена аневризма на дясната вътрешна каротидна артерия. Аневризмата е **без ясно дефинирана шийка,** ангажираща терминалния сегмент на подлежащата артерия. Избран ендоваскуларен подход – **имплантация на обособено интрасакуларно устройство pConus с последваща койл-емболизация (група III)**. На фиг. 55 са представени образи, демонстриращи геометричната характеристика на аневризмата и проведеното лечение. По време на радиологичното проследяване на пациента не бе наблюдавана реканализация.



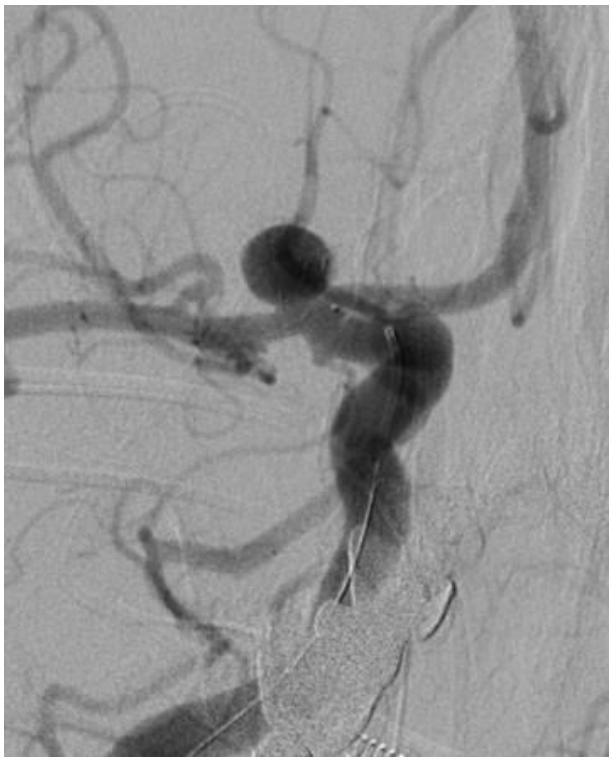
(А)



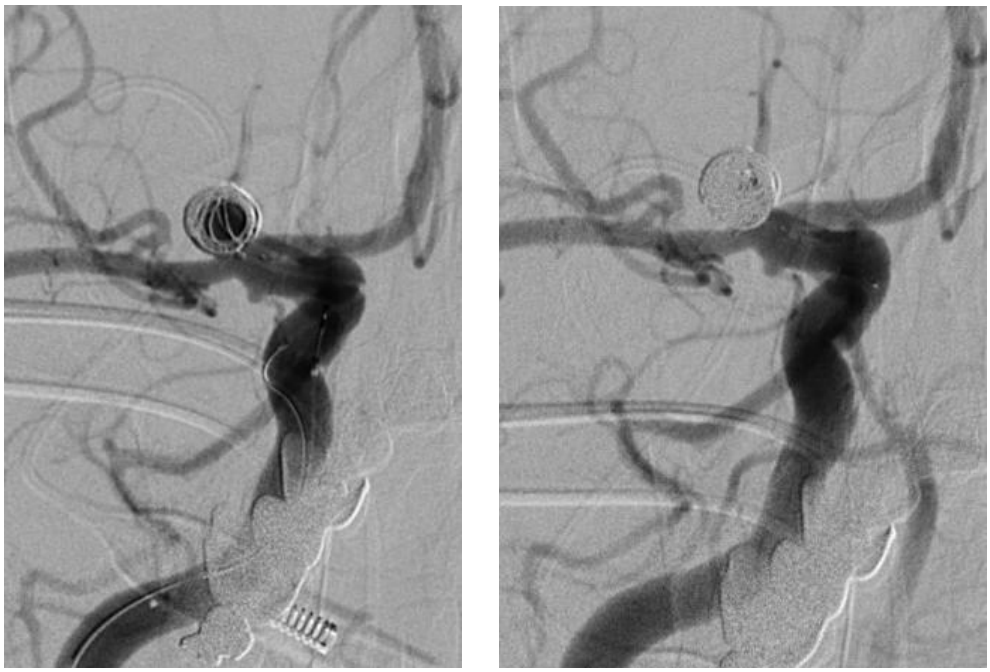
(Б)



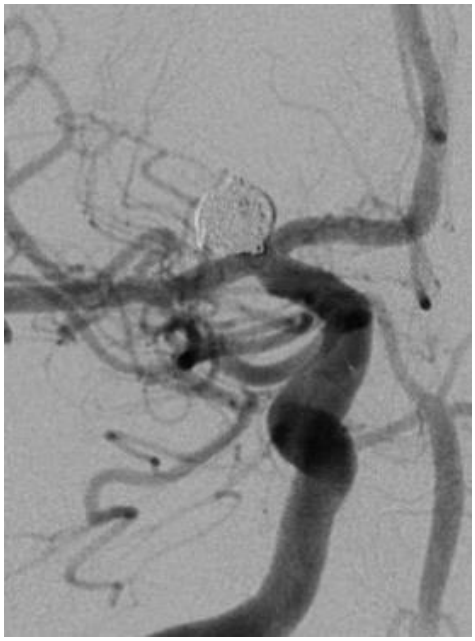
(В)



(Г)



(Д) (Е)



(Ж)

Фигура 55. *Виртуална триизмерна пространствена реконструкция на неруптурирала сакциформена аневризма на дясната вътрешна каротидна артерия (А). Наличието на шийка, равняваща се на 5.2 mm в диаметър, определя аневрзимата като такава с широка шийка (А). Избраният едноваскуларен подход е емболизация чрез имплантирането на интрасакуларно устройство pConus и последваща облитерация с койлове (Б, В). Благодарение на „короната“ на импланта и реконструкцията (Г, Д) на шийката бе регистрирана тотална емболизация повреме на финалната ангиография, равняваща се на RR клас II (Е). Емболизационният статус на аневризмата остава непроменен в хода на радиологичното проследяване (3-6-и месец) (Ж).*

Клиничен случай № 7

Пациент на 50 години от мъжки пол с данни за **случайно открита сакциформена аневризма** на предна комуникантна артерия. Към момента на хоспитализация пациентът е без отклонение в неврологичния статус. От проведената перипроцедурна 3D ротационна ангиография се документира наличието **на широка аневризмална шийка** и комплексна локорегионална анатомия на предния комуникантен артериален комплекс. Избран ендоваскуларен подход **имплантация на обособено интрасакуларно устройство WEB (група III)**. На фиг. 56 са представени образи, демонстриращи геометричната характеристика на мозъчната аневризма и проведеното лечение. По време на радиологичното проследяване на пациента не бе наблюдавана реканализация.



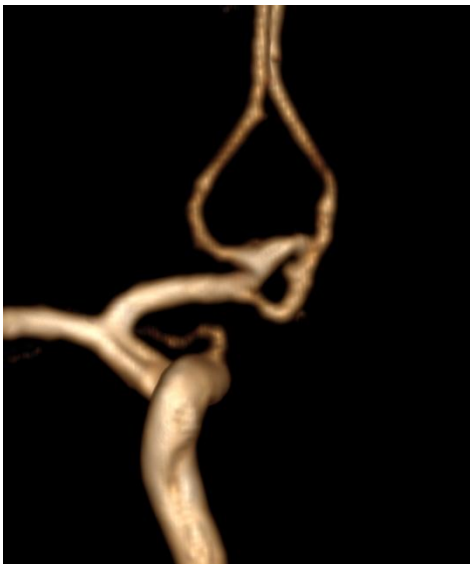
(А)



(Б)



(В) (Г)

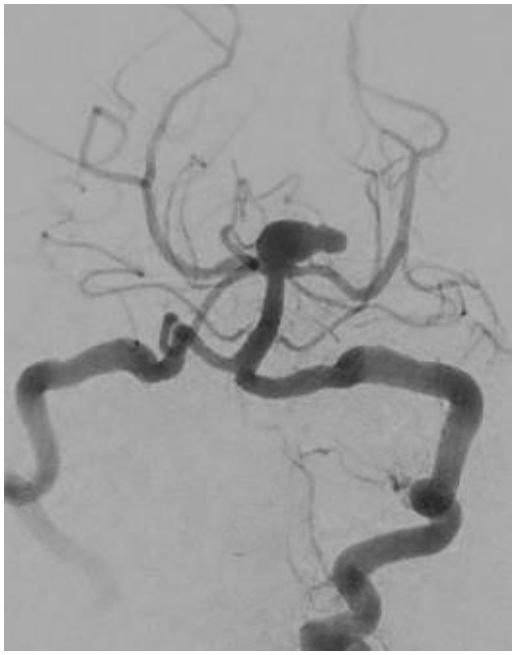


(Д)

Фигура 56. *Виртуална триизмерна пространствена реконструкция на неруптурирала сакциформена аневризма на предна комуникантна артерия (А). Широката шийка на аневризмата прави конвенционалната койл-емболизация трудно осъществима. Избраният едноваскуларен подход е емболизация посредством имплантирането на интрасакуларно устройство WEB – работна лицева проекция (Б). Технически етапи от емболизацията и позиционирането на устройството в аневризмалния сак (В, Г). Емболизационният статус на аневризмата в хода на радиологичното проследяване (3-6-и месец) се равнява на Raymond-Roy клас I (Д)*

Клиничен случай № 8

Пациент на 42 години от женски пол с данни за субарахноидална хеморагия вследствие **руптура на аневризма с широка шийка на върха на базиларната артерия**. Проведената КТ на главен мозък демонстрира присъствието на субарахноидална хеморагия – **Fisher III клас**. Клинично състоянието на пациентката съответства на **Hunt&Hess scale 2**. Избран ендоваскуларен подход **имплантация на обособено интрасакуларно устройство Nautilus с последваща койл-емболизация (група III)**. На фиг. 57 са представени образи, демонстриращи геометричната характеристика на кървялата мозъчна аневризма и проведеното лечение. По време на радиологичното проследяване на пациента не бе наблюдавана реканализация.



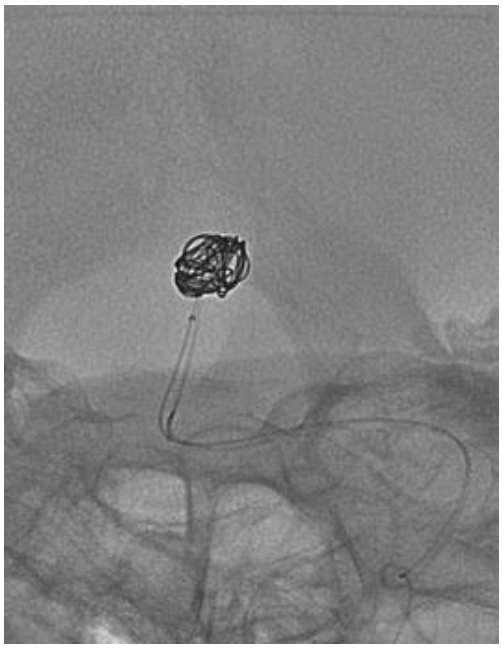
(А)



(Б)



(В)



(Г)



(Д)

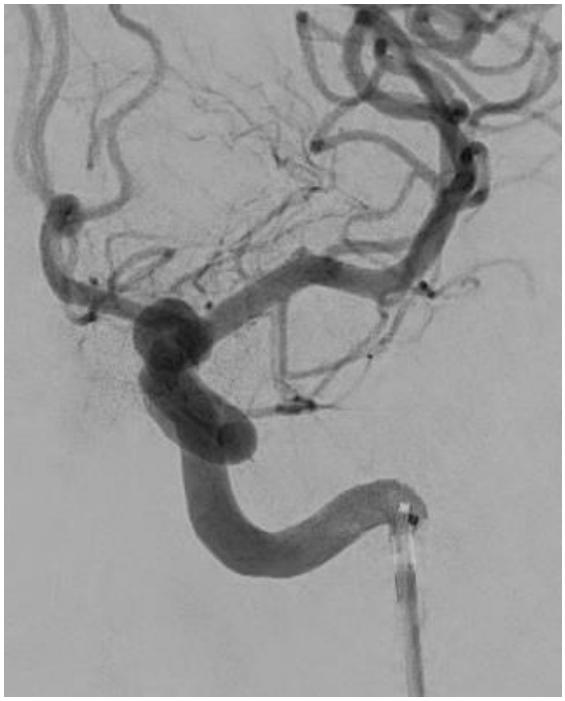
Фигура 57. *Ангиографски образи на руптурирала сакциформена аневризма на базиларната артерия – работна лицева проекция (А). Конфигурацията на аневризмата и ширината на шийката правят конвенционалната койл-емболизация трудно осъществима. Интрасакуларна имплантация на устройство Nautilus с последваща койл-емболизация бе избраният емболизационен подход (Б, В). Емболизационният статус на аневризмата в края на процедурата демонстрира резидуален аневризмален компонент – Raymond-Roy клас III (Г). Радиологичното проследяване (3-6-и месец) потвърждава прогресивната тотална оклузия на аневризмата – Raymond-Roy клас I (Д)*

Клиничен случай № 9

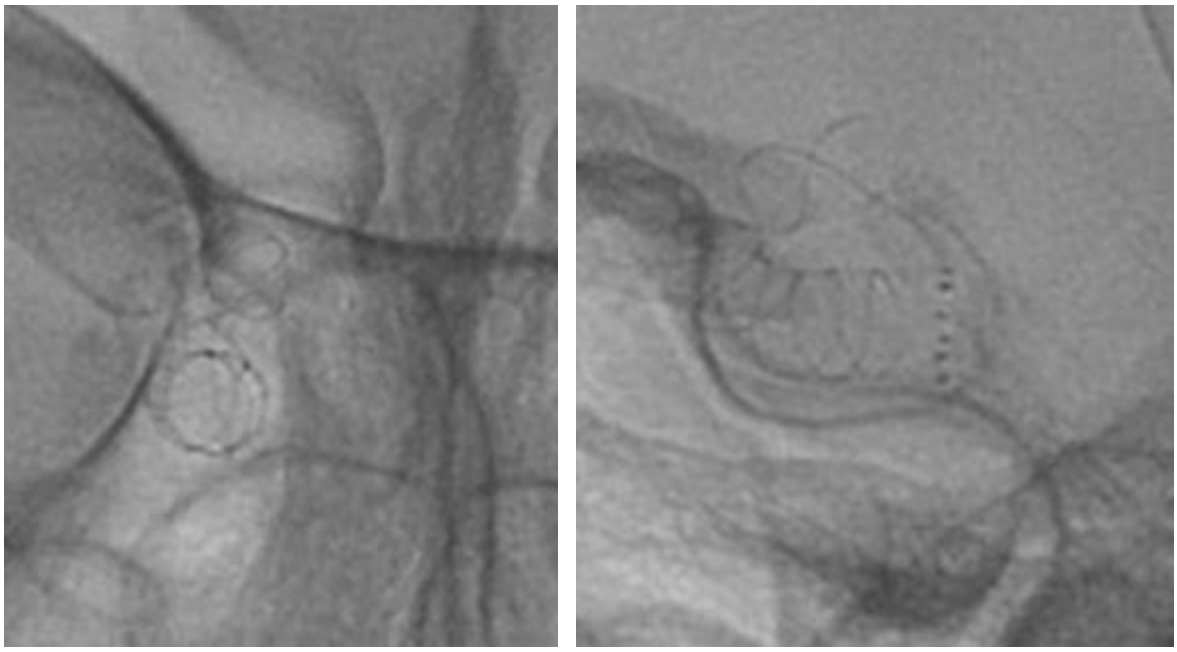
Пациент на 38 години от мъжки пол със **симптоматична неруптурирала аневризма с широка шийка** на нивото на офталмичния сегмент на лявата вътрешна каротидна артерия. Клинично пациентката е с **битемпорална хемианопсия**. Избран ендоваскуларен подход **модулиращ кръвотока стент p64 (група IV)**. На фиг. 58 са представени образи, демонстриращи геометричната характеристика на аневризмата и проведеното лечение – имплантация на стента. По време на радиологичното проследяване на пациента не бе наблюдавана реканализация.



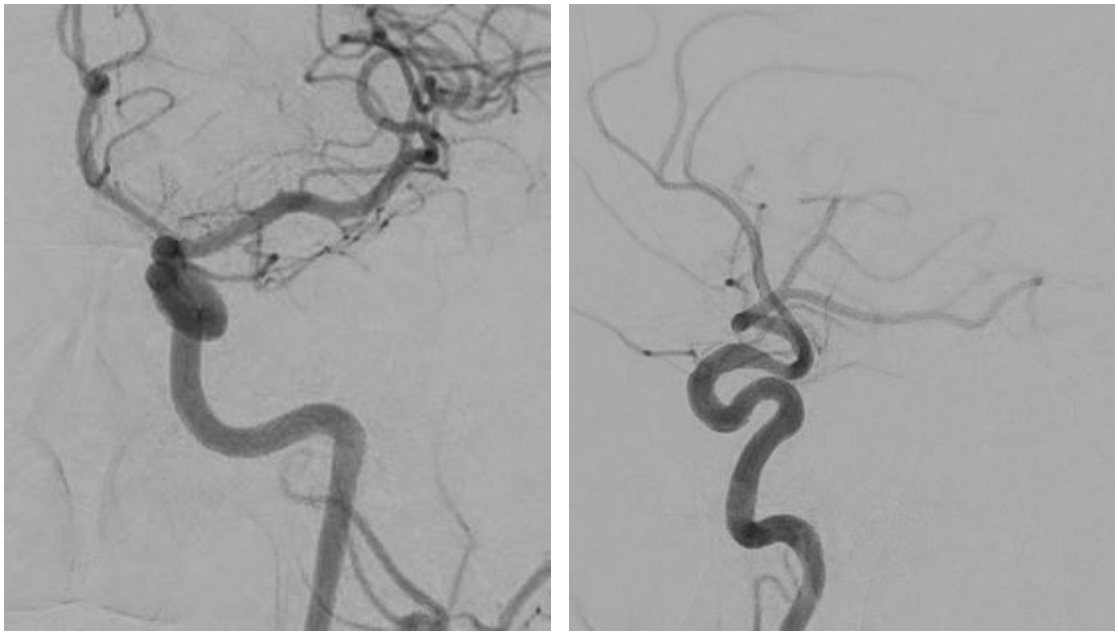
(А)



(Б)



(В) (Г)



(Д) (Е)

Фигура 58. *Ангиографски образи на голяма сакциформена аневризма с широка шийка, разположена по хода на офталмичния сегмент на лявата вътрешна каротидна артерия – работна лицева проекция (А). Диаметърът на аневризмалната шийка е приблизително равен на най-широката част на аневризмалния сак (Б). Ендолуминалната имплантация на модулиращ кръвотока стент бе избраният емболизационен подход (В, Г). Радиологичното проследяване (3-6-и месец) потвърждава прогресивната тотална оклузия на аневризмата – Raymond-Roy клас I (Д, Е)*

Клиничен случай № 10

Пациент на 60 години от женски пол с диагностицирана **голяма сакциформена аневризма** по време на радиологично изследване по повод главоболие. Неврологичният статус е без отклонения в нормата за пол и възраст. Дигитално субтракционната ангиография демонстрира неблагоприятната геометрична конфигурация на аневризмата – **бифуркационна локализация и широка аневризмална шийка**. Избран ендоваскуларен подход **модулиращ кръвотока нископрофилен стент p64 MW (група IV)**. На фиг. 59 са представени образи, демонстриращи геометричната характеристика на мозъчната аневризма и проведеното лечение. По време на радиологичното проследяване на пациента не бе наблюдавана реканализация.



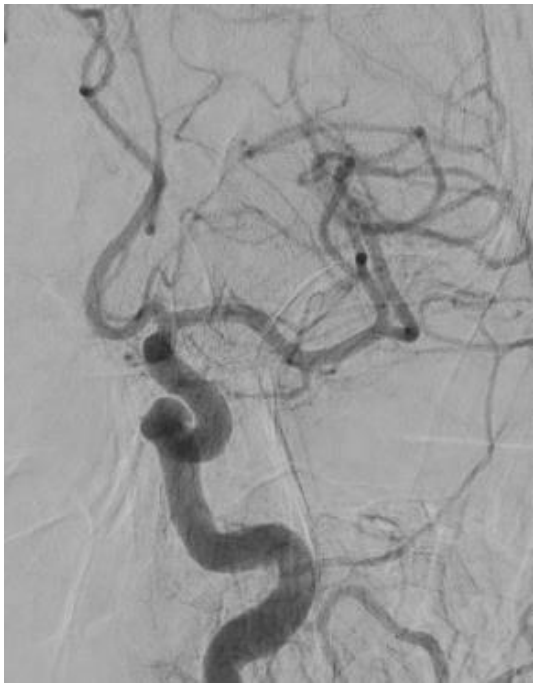
(А) (Б)



(В)



(Г)

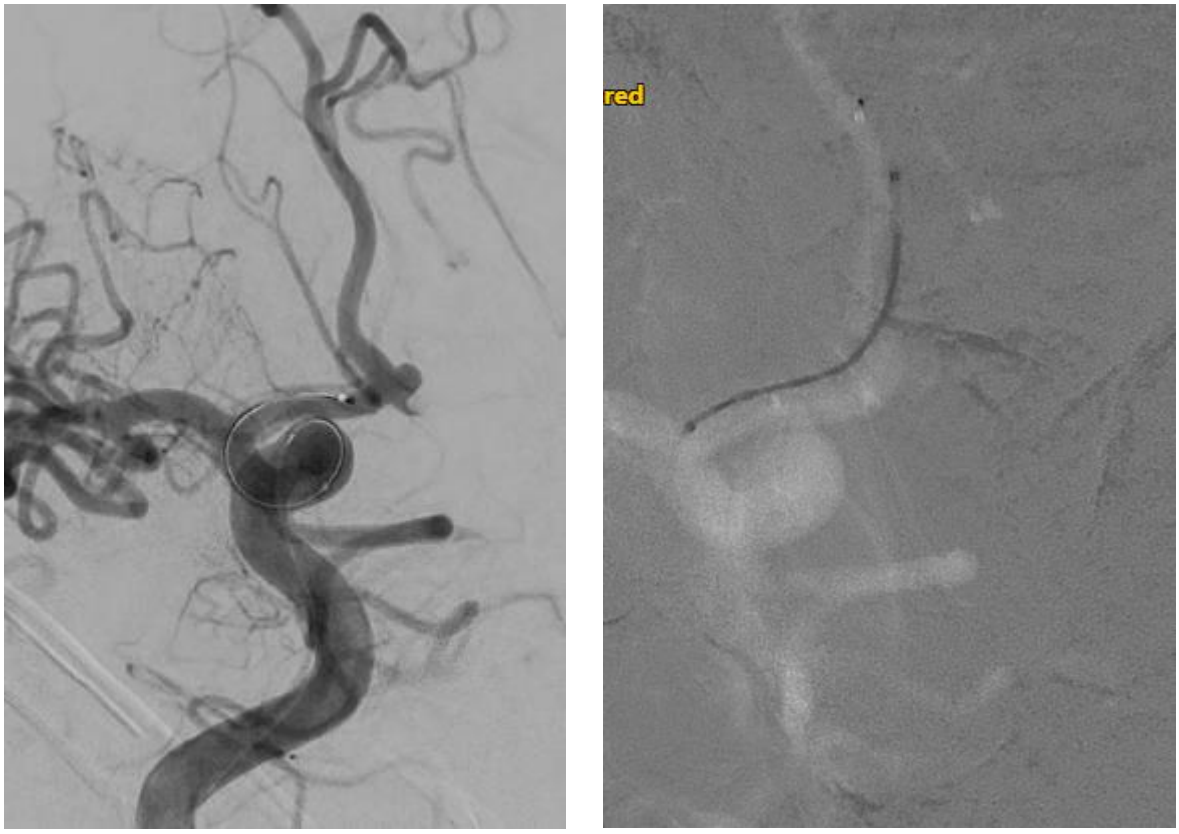


(Д)

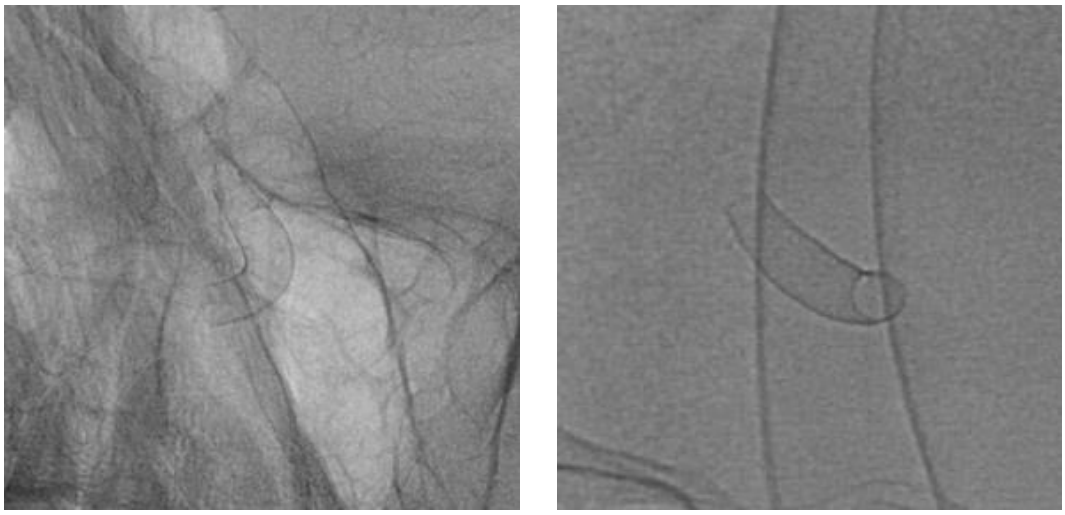
Фигура 59. *Ангиографски образи на малка сакциформена аневризма, разположена на бифуркацията на лявата средна мозъчна артерия (А). Широката аневризмална шийка и инкорпорираният проксимално артериален съд правят конвенционалната емболизация с койлове трудно осъществима. Интраваскуларната имплантация на модулиращ кръвотока стент бе избраният емболизационен подход (Б, В, Г). Радиологичното проследяване (3-6-и месец) потвърждава прогресивната тотална оклузия на аневризмата – Raymond-Roy клас I (Д)*

Клиничен случай № 11

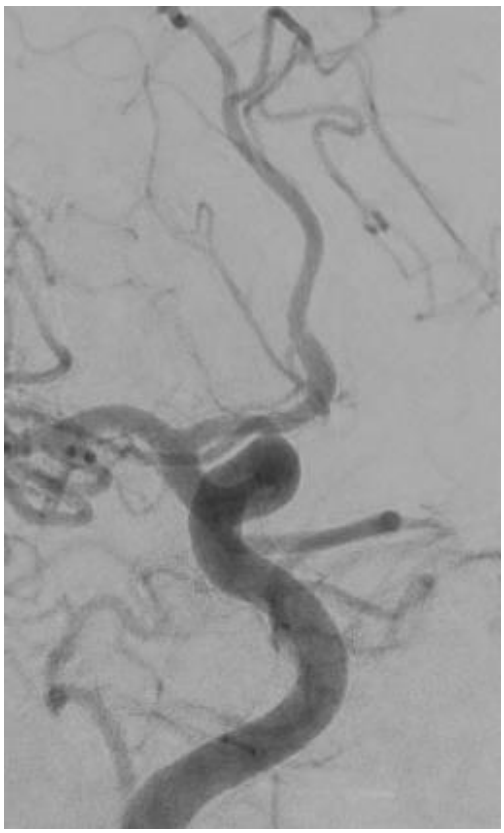
Пациент на 35 години от женски пол с данни за малка новодиагностицирана и некървяла сакциформена аневризма на предна комуникантна артерия. Клинично състоянието на пациентката е без отклонение от нормата за пол и възраст. Малкият размер, дисталната локализация и липсата на добре обособена шийка налагат приложението на неконвенционален метод. Избран ендоваскуларен подход **модулиращ кръвотока нископрофилен стент p48 (група IV)**. На фиг. 60 са представени образи, демонстриращи геометричната характеристика на мозъчната аневризма и проведеното лечение. По време на радиологичното проследяване на пациента не бе наблюдавана реканализация.



(А) (Б)



(В) (Г)



(Д)

Фигура 60. *Ангиографски образи на малка сакциформена аневризма, разположена на предна комуникантна артерия – работна проекция (А). Широката аневризмална шийка и малките размери на аневризмалния сак създават предпоставка за възникване на терапевтични затруднения и риск от усложнения при конвенционалните ендоваскуларни методи (Б). Имплантация на модулиращ кръвотока стент бе избраният емболизационен подход (В, Г). Радиологичното проследяване (3-6-и месец) потвърждава прогресивната тотална оклузия на аневризмата – Raymond-Roy клас I (Д)*

ИЗВОДИ

След внимателно и обстойно проучване на приложението, техниката, ефикасността и безопасността на неконвенционалните ендоваскуларни методи за емболизация на руптурирали и неруптурирали мозъчни аневризми с широка шийка в ежедневната клинична практика бихме могли да направим следните изводи:

1. Примерният профил на пациент би бил на такъв от мъжки пол на възраст около петата декада, с малка сакциформена аневризма вероятно по хода на средна мозъчна артерия и с приблизителен диаметър от 7,2 mm, ширина 7 mm и големина на шийката около 5,9 mm. Клинично пациентът ще е асимптомен, като аневризмата ще бъде открита по време на рутинен радиологичен скрининг.

2. В случаите, при които конвенционалните методи на койл-емболизация са неприложими поради висок риск от технически и клинични усложнения, неконвенционалните ендоваскуларни подходи при руптурирали и неруптирали интракраниални аневризми с широки шийки са ефективна и сигурна алтернатива.

3. Не съществува универсален неконвенционален метод за емболизация на руптурирали и неруптурирали аневризми с широка шийка, който да е еднакво приложим и сигурен за всички клинични и анатомични сценарии. Това налага интервенционалният неврорентгенолог да бъде максимално запознат с всички модерни модалности, касаещи проблема, дефиниран като руптурирала и неруптурирала интракраниална аневризма с широка шийка.

4. Решенията, свързани с лечението, клиничния подход и селекцията на конкретния неконвенционален метод, трябва да бъдат на задължителна дискусия в рамките на мултидисциплинарен екип и задължите-

лен анализ на детайлите, свързани с клиничното състояние на пациента, геометричната архитектоника на таргетната аневризма и мозъчната циркулация.

5. Резултатите и статистическите закономерности, получени при анализа на 791 пациенти с руптурирали и неруптурирали мозъчни аневризми с широки шийки, третирани с неконвенционални ендоваскуларни методи, демонстрират тенденция за съответствие с публикуваните до момента световни данни. Това определя предлаганата българска ендоваскуларна услуга при лечението на този вид патология като световно съпоставима и измерима.

ОБОБЩЕНИЕ

Ендоваскуларната дисциплина сигурно и ефективно затвърди възможностите си за лечение на вътречерепни мозъчни аневризми. Принос за това има бурният технологичен напредък в медицината, и в частност в невроинтервенционалната сфера, както и налагащите се тенденции за минимална инвазивност. Въвеждането на редица обособени техники и устройства, както и усъвършенстването на целия инструментариум превърнаха ендоваскуларната емболизация в първа линия на терапия в голяма част от случаите. Особена група аневризми са тези с неблагоприятна геометрична архитектоника, а именно с широко аневризмално отвърстие, те остават клиничен проблем пред най-опитните ръце и до днес. Същевременно разнообразието от устройства води до липсата на добра клинична практика и размиването на индикациите за ефективно и сигурно приложение на различните ендоваскуларни модалности.

Основната цел на този дисертационен труд бе да се оценят възможностите на ендоваскуларния подход и неговите неконвенционални инструментални методи при лечението на руптурирали или неруптурирали мозъчни аневризми с широка шийка.

Съгласно решение с вх. № 7 на Етичната комисия при УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ ЕАД (Приложение №7) проведохме ретроспективен анализ на проспективно събирана база данни и анализирахме общо 791 български пациенти с руптурирали и неруптурирали мозъчни аневризми с широка шийка. За максимално обективизиране на получените резултати в този труд разгледахме всички ендоваскуларни неконвенционални и модерни методи за лечение на този вид патология. Получените данни от различните модалности бяха анализирани самостоятелно, сравнени помежду си и съпоставени с литературните данни от големи световни серии, публикувани до момента. Резултатите ни по отношение на ефек-

тивността и безопасността на неконвенционалните ендоваскуларни методи за лечение на руптурирали и неруптурирали мозъчни аневризми с широки шийки са в пълно съответствие с наблюденията на водещи световни центрове.

Нашият пионерски опит с част от разгледаните устройства в този труд ни дава основание на базата на постигнатите убедителни клинични и радиологични резултати да препоръчаме тяхната употреба при лечението на този вид вътречерепни съдови лезии. Устройствата Nautilus, Cascade и Comaneci, пригодени за емболизация на мозъчни аневризми с широка шийка, позволяват постигането на висок процент успеваемост на процедурата и не увеличават риска от интра- и постпроцедурни хеморагични и тромбоемболични усложнения. Особено внимание в лечението и клиничния подход обръщаме на задължителната дискусия в рамките на мултидисциплинарен екип от интервенционален рентгенолог, невролог, реаниматор и неврохирург, както и на строго индивидуалната техническа стратегия за емболизация при всеки пациент.

СПРАВКА ЗА ПРИНОСИТЕ

Научно-практически

1. Демонстрирани бяха техническите и терапевтичните възможности на всички широкоприложими към момента методи за неконвенционална емболизация на мозъчни аневризми с широки шийки.

2. Документирано бе внедряването и пионерската употреба на следните ендоваскуларни устройства:

- За първи път в света и в България се въвежда и усъвършенства техниката на временно стент-асистирано койлиране с Cascade устройство;
- За първи път в света и в България се въвежда и усъвършенства техниката на емболизация с ендоваскуларното устройство Nautilus;
- За първи път в България се въвежда и усъвършенства техниката на емболизация с ендоваскуларното устройство WEB;
- За първи път в България се въвежда и усъвършенства техниката на емболизация с ендоваскуларното устройство pCONus;
- За първи път в България се въвежда и усъвършенства техниката на емболизация с модулиращи кръвотока стентове.

3. Демонстрираха се ефективни и клинично издържани технически протоколи за провеждането на ендоваскуларна емболизация на руптурирали и неруптурирали аневризми с широка шийка посредствтом устройствата Cascade, Nautilus, WEB и pCONus.

4. Демонстрирана бе връзката между провеждането на задълбочен перипроцедурен радиологичен анализ с 3D RA и техническата успевае-

мост при емболизацията на руптурирали и неруптурирали аневризми с широка шийка.

5. Демонстрира се наличието на различни по характеристика “learning curve” при всички неконвенционали ендоваскуларни подходи, свързани с лечението на руптурирали или неруптурирали аневризми с широки шийки.

Научно-теоретични

1. Проучването е най-големият до момента провеждан ретроспективен анализ на български пациенти с мозъчносъдова патология като интракраниалните мозъчни аневризми. Илюстрира се примерен профил на българския пациент с руптурирала или неруптурирала мозъчна аневризма с широка шийка.

2. Демонстрирана е връзката между радиологичната тежест на субарахноидалната хеморагия, от една страна, и клиничното състояние на пациента, от друга, и наличието на неблагоприятен изход от заболяването.

3. Демонстрирана е връзката между субарахноидалната хеморагия и повишения риск от настъпване на интрапроцедурни усложнения.

ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Публикувани статии в научна периодика с импакт фактор:

1. Sirakov A, Minkin K, Penkov M, Ninov K, Karakostov V, Sirakov S. **Comaneci-Assisted Coiling as a Treatment Option for Acutely Ruptured Wide Neck Cerebral Aneurysm: Case Series of 118 Patients** Neurosurgery. 2020 Nov 16;87(6):1148-1156. doi: 10.1093/neuros/nyaa200. PMID: 32453823; PMCID: PMC766690 **IF: 4,853**

2. Sirakov A, Bhogal P, Möhlenbruch M, Sirakov S. **Endovascular treatment of patients with intracranial aneurysms: feasibility and successful employment of a new low profile visible intraluminal support (LVIS) EVO stent** Neuroradiol J. 2020 Oct;33(5):377-385. doi: 10.1177/1971400920941402. Epub 2020 Jul 21. PMID: 32692304; PMCID: PMC7482042 **Impact Score: 1,51**

3. Sirakov A, Raychev R, Bhogal P, Sirakov S. **Acutely ruptured basilar artery bifurcation aneurysm, treated with simultaneous Cascade and Comaneci temporary-assisted coiling.** J Neurointerv Surg. 2021 Feb;13(2):196. doi: 10.1136/neurintsurg-2020-016320. **IF: 5,836**

4. Sirakov S, Panayotova A, Sirakov A, Penkov M, Minkin K, Hristov H. **Using the pCANvas neck-bridging device in treating a wide-necked aneurysm of the basilar tip.** The neuroradiology journal. 2019 Jun;32(3): 193-9. **IF: 1,326**

5. Sirakov S, Sirakov A, Bhogal P, et al. **The p64 Flow Diverter-Mid-term and Long-term Results from a Single Center** Clin Neuroradiol. 2020 Sep;30(3):471-480. doi: 10.1007/s00062-019-00823-y. Epub 2019 Aug 9. PMID: 31399749. **IF: 3,183**

6. Sirakov S, Sirakov A, Hristov H, Minkin K, Penkov M, Karakostov V. **Early experience with a temporary bridging device (Comaneci) in the endovascular treatment of ruptured wide neck aneurysms.** J Neurointerv Surg. 2018;10(10):978-982. **IF: 3,524**

7. Sirakov S, Sirakov A, Minkin K, Karakostov V, Raychev R. **Early clinical experience with Cascade: a novel temporary neck bridging device for embolization of intracranial aneurysms.** J Neurointerv Surg. 2020;12(3): 303-307. **IF: 5,836**

8. Matanov S, Sirakov A, Sirakova K, Sirakov S. **Nautilus-Assisted Coiling of an Unruptured Wide-Necked Aneurysm of the Posterior Communicating Artery, World Neurosurgery,** Volume 151, 2021, Page 117, ISSN 1878-8750, https://doi.org/10.1016/ j.wneu.2021.04.139. **IF: 1,829**

9. Sirakov A, Matanov S, Bhogal P, Sirakov S. **Nautilus-assisted coil embolization for a complex AcomA wide-necked aneurysm in the setting of acute subarachnoid hemorrhage.** J Neurointerv Surg. 2022 Mar;14(3):310. doi: 10.1136/neurintsurg-2021-017670. **IF: 4,460**

10. Vollherbst DF, Berlis A, Maurer C, Behrens L, Sirakov S, Sirakov A, Fischer S, Maus V, Holtmannspötter M, Rautio R, Sinisalo M, Poncyljusz W, Janssen H, Wodarg F, Kabbasch C, Trenkler J, Herweh C, Bendszus M, Möhlenbruch MA. **Periprocedural Safety and Feasibility of the New LVIS EVO Device for Stent-Assisted Coiling of Intracranial Aneurysms: An Observational Multicenter Study.** AJNR Am J Neuroradiol. 2021 Jan;42(2):319-326. doi: 10.3174/ajnr.A6887. **IF: 3,825**

11. Bonafe A, Perez MA, Henkes H, Lylyk P, Bleise C, Gascou G, Sirakov S, Sirakov A, Stockx L, Turjman F, Petrov A, Roth C, Narata AP, Barreau X, Loehr C, Berlis A, Pierot L, Miś M, Goddard T, Clifton A, Klisch J, Wałęsa C, Dall'Olio M, Spelle L, Clarencon F, Yakovlev S, Keston P, Nuzzi NP, Dima S, Wendl C, Willems T, Schramm P. **Diversion-p64: results from an international, prospective, multicenter, single-arm post- market study to assess the safety and effectiveness of the p64 flow modulation device.** J Neurointerv Surg. 2021 Nov 15:neurintsurg-2021-017809. doi: 10.1136/neurintsurg-2021-017809. **IF: 5,836**

12. Sirakov A, Bhogal P, Bogovski S, Matanov S, Minkin K, Hristov H, Ninov K, Karakostov V, Penkov M, Sirakov S. **Comaneci plus Balloon- assisted Em-**

bolization of Ruptured Wide-necked Cerebral Aneurysms. Clin Neuroradiol. 2022 Jan 18. doi: 10.1007/s00062-021-01115-0. **IF: 3,649**

13. Sirakov A, Bhogal P, Sirakova K, Minkin K, Ninov K, Karakostov V, Sirakov S. **Intrasaccular neck- bridging: A technical note on Nautilus-assisted coiling of wide-necked cerebral aneurysms. Feasibility study, immediate and early angiographic results.** Interv Neuroradiol. 2022 Jul 11:15910199221113738. doi: 10.1177/15910199221113738. Epub ahead of print. PMID: 35818746. **Impact Factor 1.764**
14. Vladev G, Sirakov A, Sirakova K, Sirakov SS**. Mechanical Comaneci 17-stent** angioplasty for a sub-optimally deployed flow-diverter stent Interv Neuroradiol. 2022 Dec 30:15910199221149633. doi: 10.1177/15910199221149633. **Impact Factor 1.764**
15. Sirakov A, Bhogal P, Sirakova K, Penkov M, Minkin K, Ninov K, Hristov H, Hadzhiyanev A, Karakostov V, Sirakov S. **Endovascular treatment of wide-necked intracranial aneurysms using the Nautilus Intrasaccular System: initial case series of 41 patients at a single center.** J Neurointerv Surg. 2022 Oct 19:jnis-2022-019295. doi: 10.1136/jnis-2022-019295. **Impact Factor 5.836**
16. Sirakova K, Penkov M, Matanov S, Minkin K, Ninov K, Hadzhiyanev A, Karakostov V, Ivanova I, Sirakov S. **Progressive volume reduction and long-term aneurysmal collapse following flow diversion treatment of giant and symptomatic cerebral aneurysms.** Front Neurol. 2022 Aug 11;13:972599. doi: 10.3389/fneur.2022.972599. PMID: 36034286; PMCID: PMC9403733
17. Matanov S, Sirakova K, Chupetlovksa K, Penkov M, Monov D, Krupev M, Minkin K, Ninov K, Karakostov V, Sirakov S. **Flow Diversion for the Management of Ruptured Intracranial Arterial Infudibular Dilatation: Proof of Principle and Therapeutic Protocol.** Front Neurol. 2022 May 24;13:913879. doi: 10.3389/fneur.2022.913879. PMID: 35685737; PMCID: PMC9170923

18. Raychev R, Sirakov S, Sirakov A, Saber H, Vinuela F, Jahan R, Nour M, Szeder V, Colby G, Duckwiler G, Tateshima S. **Critical Angiographic and Sonographic Analysis of Intra Aneurysmal and Downstream Hemodynamic Changes After Flow Diversion.** Front Neurol. 2022 Mar 10;13:813101. doi: 10.3389/fneur.2022.813101. PMID: 35356453; PMCID: PMC8960056
19. SVIN **COVID-19 Global SAH Registry. Global impact of the COVID-19 pandemic on subarachnoid haemorrhage hospitalisations, aneurysm treatment and in-hospital mortality: 1-year follow-up.** J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2022 Jul 28:jnnp-2022-329200. doi: 10.1136/jnnp-2022-329200. Epub ahead of print. PMID: 35902229
20. Bhogal P, Simpanen T, Wong K, Bushi D, Sirakov MA, Sirakov S, Aggour M, Makalanda L. **Use of the Cascade expandable net to treat cerebral vasospasm - initial clinical experience from a single centre with in vitro benchside tests.** CVIR Endovasc. 2021 Dec 8;4(1):82. doi: 10.1186/s42155-021-00275-x. PMID: 34878623; PMCID: PMC8655056

УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ

1. Endovasculat treatment of wide-necked cerebral aneurysm with support of Comaneci device. **Sirakov S.,** 19-24th January ABC-WIN Meeting, Val D'seer, France
2. Endovascular treatment of wide necked aneurysm with the assistance of Nautilus device. 19-24th **Sirakov S**. ABC-WIN Meeting, Val D'seer, France
3. Single center experience with WEB device. **Sirakov S.** Balkan endovascular course (BEC). Sofia 23-25th September 2022
4. Preliminary experience with liquid embolic agent – Menox, **Sirakov S**., 14-19th January 2019, ABC-WIN Meeting, Val D'seer, France
5. Intermixed DMSO-based non-adhesive embolic agents delivered via the same microcatheter for cerebral AVM embolization. **Sirakov S. et al**. 14-19th January 2019, ABC-WIN Meeting, Val D'seer, France

6. Endovascular treatment of cerebral aneurysm. Devices and techniques in treatment of acute wide necked cerebral aneurysm**. Sirakov et al**. , 10-12 Sept 2021, Sofia Bulgaria
7. New devices and techniques in treatment of unruptured cerebral aneurysm, **Sirakov et al.** 10-12, Sept 2021, Sofia Bulgaria
8. Neck bridge Cascade device, **Sirakov S.,** 22-25th November 2021, SIMI meeting, Buenos Aires, Argentina
9. Nautilus – assisted coiling device. **Sirakov S**. 22-25th November 2021,SIMI meeting Buenos Aires, Argentina
10. Vertebrobasilar dolichoectatic nightmares. **Sirakov S.,** 02.Dec.2021, Nightmares summit.
11. Endovascular treatment of cerebral AVM with new liquid embolic – Menox. **Sirakov S.**, 13-14 August 2021, Neuro Webinar, Colombia
12. Current status of endovascular treatment in Bulgaria, **Sirakov S.** 06-08 Nov 2018, SVIN meeting, UCLA, Los Angeles, USA.
13. The Cascade neck bridging device. **Sirakov S.,** 13-16 Dec 2021, BRAIN conference, London UK
14. Endovascular treatment of cerebral aneurysm. **Sirakov S**. 01.Octomber 2020, ESMINT Neurovascular conference.

УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ПРОЕКТИ

1. Конкурс „Стимулиране на научни изследвания в области с постигнати високи постижения“ – договор Д-236/19.02.2022 г. Прогресивно рамо Водещ изследовател – проф. Станимир Сираков, базова организация – УМБАЛ „ Св. Иван Рилски“ ЕАД.

ДЕКЛАРАЦИИ

Административна регулация

Проучванията са извършени в периода от 2010 г. до 2022 г., а цитираните данни са получени след съответните разрешения от Изпълнителния директор на УМБАЛ "Св. Иван Рилски" ЕАД – София, както и от локалната Етична комисия към УМБАЛ „Св. Иван Рилски" ЕАД – София.

Етични и законови норми

Декларирам, че при работата си над дисертацията съм спазил изискващите се етични и законови норми. Всички изследвания са провеждани конфиденциално, доброволно, след информирано съгласие, съобразно Правата на пациентите и етичните и законовите изисквания за провеждане на клинични проучвания.

Конфликт на интереси

Декларирам, че нямам конфликт на интереси, свързан с работата ми над дисертацията.

Декларация за конфиденциалност

Потвърждавам, че дисертацията не съдържа информация за физически или юридически лица, която включва лични данни, търговска тайна или друга поверителна информация, различна от тази, която е нормално обществено достояние. Извършените изследвания са строго анонимни и по събраните материали не могат да се идентифицират конкретни лични данни: индивидуални вярвания, здравословно състояние и т.н.

Декларация за оригиналност

Декларирам, че настоящият дисертационен труд е изцяло авторски продукт и при неговото разработване не са били използвани, в нарушение на авторските права, чужди публикации и разработки. Цитиранията са извършени по общоприетите правила.

Авторско право

Авторските права на тази дисертация остават на автора.

Достъп до информация

Съгласен съм дисертацията ми да бъде предоставена при поискване по силата и според обичайните правила за достъп до информация.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Adams HP, Aschenbrener CA & Kassell NF (1982) Intracranial hemorrhage produced by spontaneous dissecting intracranial aneurysms. Arch Neurol 39: 773-775.
2. Adams WM, Laitt RD & Jackson A (2000) The role of MR angiography in the pre-treatment assessment of intracranial aneurysms: a comparative study. AJNR Am J Neuroradiol 21: 1618-1628.
3. Aho K & Fogelhom R (1974) Incidence and early prognosis of stroke in Espoo-Kauniainen area, Finland, in 1972. Stroke 5: 658-661.
4. Albuquerque FC, Gonzalez LF, Hu YC, Newman CB, McDougall CG. Transcirculation endovascular treatment of complex cerebral aneurysms: technical considerations and preliminary results. Neurosurgery. 2011 Mar;68(3):820-9; discussion 829-30. doi: 10.1227/NEU.0b013e3182077f17.
5. Albuquerque FC, Spetzler RF, Zabranski JM & McDougall CG (2002) Effects of three-dimensional angiography on the coiling of cerebral aneurysms. Neurosurgery 51: 597-606.
6. Allison JW, Davis PC, Sato Y, James CA, Haque SS, Angtuaco EJ & Glasier CM (1998) Intracranial aneurysms in infants and children. Pediatr Radiol 28: 223-229.
7. Almekhlafi MA, Hockley A, Wong JH, et al. Temporary Solitaire stent neck remodeling in the coiling of ruptured aneurysms. J Neurointerv Surg 2013 Jun 7. [Epub ahead of print]
8. Altenburg A, Haage P. Antiplatelet and anticoagulant drugs in interventional radiology. Cardiovasc Intervent Radiol. 2012 Feb;35(1):30-42. doi: 10.1007/s00270-011-0204-0.
9. Andaluz N, Zuccarello M. Treatment strategies for complex intracranial aneurysms: review of a 12-year experience at the University of Cincinnati. Skull Base. 2011;21(4):233-242. doi:10.1055/s-0031-1280685
10. Anson JA, Lawton MT & Spetzler RF (1996) Characteristics and surgical treatment of dolichoectatic and fusiform aneurysm. J Neurosurg 84: 185-193.
11. Anxionnat R, Bracard S, Ducrocq X, Trousset Y, Launay L, Kerrien E, Braun M, Vaillant R, Scomazzoni F, Lebedinsky A & Picard L (2001) Intracranial aneurysms:

clinical value of 3D digital subtraction angiography in the therapeutic decision and endovascular treatment. Radiology 218: 799-808.

12. Aoki N (1998) Partially thrombosed aneurysm presenting as the sudden onset of bitemporal hemianopsia. Neurosurgery 22: 564-566.
13. Arnson Y, Shoenfeld Y, Amital H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. Journal of Autoimmunity. 2010;34(3):J258–J265.
14. Aviv RI, O'Neill R, Patel MC & Colquhoun IR (2005) Abciximab in patients with ruptured intracranial aneurysms. AJNR Am J Neuroradiol 26: 1744-1750.
15. Aymard A, Gobin YP, Hodes JE, Bien S, Rufenacht D, Reizine D, George B & Merland JJ (1991) Endovascular occlusion of vertebral arteries in the treatment of unclippable vertebrobasilar aneurysms. J Neurosurg 74: 393-398.
16. Bannerman RM, Ingall GB & Graf CJ (1970) The familial occurrence of intracranial aneurysms. Neurology 20: 283-292.
17. Barnett HLM (1968) Some clinical features of intracranial aneurysms. Clin Neurosurg 16: 43-72.
18. Barnwell SL, Clarke WM, Nguyen T, O'Neill OR, Wynn ML & Coull BM (1994) Safety and efficacy of delayed intraarterial urokinase therapy with mechanical clot disruption for thromboembolic stroke. AJNR Am J Neuroradiol 15: 1817-1822.
19. Barrow LD & Cowley CM (1995) Clinical manifestations of giant intracranial aneurysms. In: Awad IA & Barrow DL (eds) Giant intracranial aneurysms. AANS Publications Committee, Rolling Meadows, IL, 35-39.
20. Bavinzki G, Talazoglu V, Killer M, Richling B, Gruber A, Gross CE & Plenk H, Jr. (1999) Gross and microscopic histopathological findings in aneurysms of the human brain treated with Guglielmi detachable coils. J Neurosurg 91: 284-293.
21. Bederson JB (1995) Hemodynamics and pathophysiology of giant intracranial aneurysms. In: Awad IA & Barrow DL (eds) Giant intracranial aneurysms. AANS Publications Committee, Rolling Meadows, IL, 13-22.
22. Bendok BR, Abi-Aad KR, Ward JD, et al. The hydrogel endovascular aneurysm treatment trial (HEAT): a randomized controlled trial of the second-generation hydrogel coil. Neurosurgery 2020; 86: 615–624.
23. Bendszus M, Kolzenburg M, Burger R, Warmuth-Metz M, Hofmann E & Solymosi L (1999) Silent embolism in diagnostic cerebral angiography and neurointerventional procedures: a prospective study. Lancet 354: 1594-1597.

24. Berenstein A, Ransohoff J, Kupersmith M, Flamm E & Graeb D (1984) Transvascular treatment of giant aneurysms of the cavernous carotid and vertebral arteries. Functional investigation and embolization. Surg Neurol 213-12.
25. Bonilha L, Marques EL, Carelli E, et al. Risk factors and outcome in 100 patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Arq Neuropsiquiatr. 2001; 59(3-B):676-680.
26. Borchert RJ, Simonato D, R Hickman C, Fuschi M, Thibault L, Henkes H, Fiorella D, Tan BY, Yeo LL, D Makalanda HL, Wong K, Bhogal P. P2Y12 inhibitors for the neurointerventionalist. Interv Neuroradiol. 2022 Feb;28(1):92-103. doi: 10.1177/15910199211015042.
27. Brennan JW & Schwartz ML (2000) Unruptured intracranial aneurysms: appraisal of the literature and suggested recommendations for surgery, using evidence-based medicine criteria. Neurosurgery 47: 1359-1371.
28. Brilstra EH, Rinkel GJ, van der Graaf Y, van Rooij WJ, Algra A. Treatment of intracranial aneurysms by embolization with coils: a systematic review. Stroke. 1999 Feb;30(2):470-6. doi: 10.1161/01.str.30.2.470.
29. Brilstra EH, Rinkel GJE, van der Graaf Y, van Rooij WJJ & Algra A (1999) Treatment of intracranial aneurysms by embolization with coils. Stroke 30: 470-476.
30. Brinjikji W, McDonald JS, Kallmes DF, Cloft HJ. Rescue treatment of thromboembolic complications during endovascular treatment of cerebral aneurysms. Stroke. 2013 May;44(5):1343-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.000628.
31. Bull J (1969) Massive aneurysms at the base of the brain. Brain 92: 535-570.
32. Byrne JV & Guglielmi G (1998) Endovascular treatment of intracranial aneurysms. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg.
33. Byrne JV, Sohn MJ, Molyneux AJ & Chir B (1999) Five-year experience in using coil embolization for ruptured intracranial aneurysms: outcomes and incidence of late rebleeding. J Neurosurg 90: 656-663.
34. Campos JK, Lien BV, Wang AS, Lin LM. Advances in endovascular aneurysm management: coiling and adjunctive devices. Stroke Vasc Neurol. 2020 Mar 15;5(1):14-21. doi: 10.1136/svn-2019-000303.
35. Caroff J, Mihalea C, Klisch J, Strasilla C, Berlis A, Patankar T, Weber W, Behme D, Jacobsen EA, Liebig T, Prothmann S, Cognard C, Finkenzeller T, Moret J, Spelle L. Single-Layer WEBs: Intrasaccular Flow Disrupters for Aneurysm Treatment—

Feasibility Results from a European Study. AJNR Am J Neuroradiol. 2015 Oct;36(10):1942-6. doi: 10.3174/ajnr.A4369. Epub 2015 Jul 9.

36. Casasco AE, Aynard A, Gobin YP, Houdart E, Rogopoulos A, George B, Hodes JE, Cophignon J & Merland JJ (1993) Selective endovascular treatment of 71 intracranial aneurysms with platinum coils. J Neurosurg 79: 3-10.
37. Castro E, Fortea F, Villoria F, Lacruz C, Ferreras B & Carillo R (1999) Long-term histopathologic findings in two cerebral aneurysms embolized with Guglielmi detachable coils. AJNR Am J Neuroradiol 20: 549-522.
38. Cekirge HS, Saatchi I, Ozturk MH, Cil B, Arat A, Mawad M, Ergungor F, Belen D, Er U, Turk S, Bavbek M, Sekerci Z, Beskonakli E, Ozcan OE & Ozgen T (2006) Late angiographic and clinical follow-up results of 100 consecutive aneurysms treated with Onyx reconstruction: largest single-center experience. Neuroradiology 48: 113-126.
39. Cekirge HS, Saatci I, Firat MM, Balkanci F & Besim A (1996) Interlocking detachable coil occlusion in the endovascular treatment of intracranial aneurysms: preliminary results. AJNR Am J Neuroradiol 17: 1651-1657.
40. Chalouhi N, Chitale R, Jabbour P, et al. The case for family screening for intracranial aneurysms. *Neurosurgical Focus*. 2011;31(6)E8.
41. Chalouhi N, Tjoumakaris S, Dumont AS, Gonzalez LF, Randazzo C, Gordon D, Chitale R, Rosenwasser R, Jabbour P. Superior hypophyseal artery aneurysms have the lowest recurrence rate with endovascular therapy. AJNR Am J Neuroradiol. 2012 Sep;33(8):1502-6. doi: 10.3174/ajnr.A3004. Epub 2012 Mar 8.
42. Chitale R, Chalouhi N, Theofanis T, Starke RM, Amenta P, Jabbour P, Tjoumakaris S, Dumont AS, Rosenwasser RH, Gonzalez LF. Treatment of ruptured intracranial aneurysms: comparison of stenting and balloon remodeling. Neurosurgery. 2013 Jun;72(6):953-9. doi: 10.1227/NEU.0b013e31828ecf69.
43. Chung EJ, Shin YS, Lee CH, Song JH, Park JE. Comparison of clinical and radiologic outcomes among stent-assisted, double-catheter, and balloon-assisted coil embolization of wide neck aneurysms. Acta Neurochir (Wien). 2014 Jul;156(7):1289-95. doi: 10.1007/s00701-014-2104-y. Epub 2014 May 8.
44. Ciccio G, Robert T, Smajda S, Fahed R, Desilles JP, Redjem H, Escalard S, Mazighi M, Blanc R, Piotin M. Double stent assisted coiling of intracranial bifurcation aneurysms in Y and X configurations with the Neuroform ATLAS stent: immediate

and mid term angiographic and clinical follow-up. J Neurointerv Surg. 2019 Dec;11(12):1239-1242. doi: 10.1136/neurintsurg-2019-015175.

45. Clajus C, Strasilla C, Fiebig T, Sychra V, Fiorella D, Klisch J. Initial and mid-term results from 108 consecutive patients with cerebral aneurysms treated with the WEB device. J Neurointerv Surg. 2017 Apr;9(4):411-417. doi: 10.1136/neurintsurg-2016-012276. Epub 2016 Apr 13.
46. Cloft HJ & Kallmes DF (2002) Cerebral aneurysm perforations complicating therapy with Guglielmi detachable coils: a meta-analysis. AJNR Am J Neuroradiol 23: 1706-1709.
47. Cloft HJ & Kallmes DF (2004) Aneurysm packing with Hydrocoil embolic system versus platinum coils: initial clinical experience. AJNR Am J Neuroradiol 25: 60-62.
48. Cloft HJ, Joseph GJ & Dion JE (1999) Risk of cerebral angiography in patients with subarachnoid hemorrhage, cerebral aneurysm, and arteriovenous malformation: a meta-analysis. Stroke 30: 317-320.
49. Cloft HJ, Joseph GJ, Tong FC, Goldstein JH & Dion JE (2000) Use of three-dimensional Guglielmi detachable coils in the treatment of wide-necked cerebral aneurysms. AJNR Am J Neuroradiol 21: 1312-1314.
50. Cloft HJ, Kallmes DF. Cerebral aneurysm perforations complicating therapy with Guglielmi detachable coils: a meta-analysis. AJNR Am J Neuroradiol 2002;23:1706–9.
51. Cognard C, Weill A, Castaings, Rey A & Moret J (1998) Intracranial berry aneurysms: angiographic and clinical results after endovascular treatment. Radiology 206: 499-510.
52. Consoli A, Vignoli C, Renieri L, Rosi A, Chiarotti I, Nappini S, Limbucci N, Mangiafico S. Assisted coiling of saccular wide-necked unruptured intracranial aneurysms: stent versus balloon. J Neurointerv Surg. 2016 Jan;8(1):52-7. doi: 10.1136/neurintsurg-2014-011466. Epub 2014 Nov 26.
53. Cottier JP, Pasco A, Gallas S, et al. Utility of balloon-assisted Guglielmi detachable coiling in the treatment of 49 cerebral aneurysms: a retrospective, multicenter study. AJNR Am J Neuroradiol2001;22:345–51
54. Crawford T (1959) Some observations on the pathogenesis and natural history of intracranial aneurysms. J Neurol Neurosurg Psychiat 22: 259-266.
55. Crompton MR (1966) Mechanism of growth and rupture in cerebral berry aneurysms. Br Med J 1: 1138-1142.

56. Cronqvist M, Pierot J, Boulin A, Cognard C, Castaings J & Moret J (1998) Local intaarterial fibrinolysis of thromboemboli occurring during endovascular treatment of intracerebral aneurysm: a comparison of anatomic result and clinical outcome. AJNR Am J Neuroradiol 19: 157-165.
57. Cronqvist M, Wirestam R, Ramgren B, Brandt L, Nilsson O, Säveland H, Holtås S & Larsson EM (2005) Diffusion and perfusion MRI in patients with ruptured and unruptured intracranial aneurysms treated by endovascular coiling: complications, procedural results, MR findings and clinical outcome. Neuroradiology 47: 855-873.
58. Dandy WE (1938) Intracranial aneurysms of the internal carotid artery: cured by operation. Ann Surg 107: 654-659.
59. Day AL (1990) Aneurysms of the ophthalmic segment: a clinical and anatomic analysis. J Neurosurg 72: 677-691.
60. Day AL, GaposchkinCG, Yu CJ, Rivet DJ & Dacey RG Jr. (2003) Spontaneous fusiform middle cerebral artery aneurysms: characteristics and a proposed mechanism of formation. J Neurosurg 99: 228-240.
61. Debrun GM, Aletich VA, Kehrli P, Misra M, Ausmann JI & Charbel F (1998) Selection of cerebral aneurysms for treatment using Guglielmi detachable coils: the preliminary University of Illinois at Chicago experience. Neurosurgery 43: 1281-1295.
62. Derdeyn CP, Cross DT 3rd, Moran CJ, Brown GW, Pilgram TK, Diringer MN, Grubb RL Jr., Rich KM, Chicoine MR & Dacey RG Jr. (2002) Postprocedure ischemic events after treatment of intracranial aneurysms with Guglielmi detachable coils. J Neurosurg 96: 837-843.
63. Desai M, Wali AR, Birk HS, Santiago-Dieppa DR, Khalessi AA. Role of pregnancy and female sex steroids on aneurysm formation, growth, and rupture: a systematic review of the literature. Neurosurg Focus. 2019 Jul 1;47(1):E8. doi: 10.3171/2019.4.FOCUS19228.
64. Dhandapani S, Singh A, Singla N, Praneeth K, Aggarwal A, Sodhi HB, et al. (2018) Has Outcome of Subarachnoid Hemorrhage Changed With Improvements in Neurosurgi- cal Services?: Study of 2000 Patients Over 2 Decades From India. Stroke. 49(12):2890-5.
65. Dion JE, Gates PC, Fox AJ, Barnett HJM & Blom RJ (1987) Clinical events following neuroangiography: a prospective study. Stroke 18: 997-1004.

66. Doerfler A, Wanke I, Egelhof T, Dietrich U, Asgari S, Stolke D & Forsting M (2001) Aneurysmal rupture during embolization with Guglielmi detachable coils: causes, management, and outcome. AJNR Am J Neuroradiol 22: 1825-1832.
67. Dott NM (1933) Intracranial aneurysms: cerebral arterio-radiography: surgical treatment. Edinburgh Med J 40: 219-240
68. Drake CG (1979) Giant intracranial aneurysms: experience with surgical treatment in 179 patients. Clin Neurosurg 26: 12-95.
69. Drake CG (1981) Progress in cerebrovascular disease. Management of cerebral aneurysm. Stroke 12: 273-283.
70. Drake CG, Friedman AH & Peerless SJ (1984) Failed aneurysm surgery. Reoperation 115 cases. J Neurosurg 61: 848-856.
71. Drake CG, Peerless SJ & Hernesniemi JA (1996) Surgery of vertebrobasilar aneurysms: London Ontario, experience on 1,767 patients. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York Tokyo.
72. Ekbom K & Greitz T (1971) Syndrome of hydrocephalus caused by saccular aneurysms of the basilar artery. Acta Neurochir (Wien) 24: 71-77.
73. Fernandez F, N'guyen P, van Ryn J, Ofosu FA, Hirsh J & Buchanan MR (1986) Hemorrhagic doses of heparin and other glycosaminoglycans induce a platelet defect. Thromb Res 43: 491-495.
74. Fernandez Zubillaga A, Guglielmi G, Vinuela F & Duckwiler G (1994) Endovascular occlusion of intracranial aneurysms with electrically detachable coils: correlation of aneurysm neck size and treatment results. AJNR Am J Neuroradiol 15: 815-20.
75. Ferrante L, Fortuna A, Celli P, Santoro A & Fraioli B (1988) Intracranial arterial aneurysms in early childhood. Surg Neurol 29: 39-56.
76. Figueredo LF, Camila Pedraza-Ciro M, Sebastian Lopez-McCormick J, Javier Rueda-Esteban R, Armando Mejía-Cordovez J. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Associated with Small Aneurysms in Smokers and Women: A Retrospective Analysis. World Neurosurg X. 2019 May 21;4:100038. doi: 10.1016/j.wnsx.2019.100038.
77. Fiorella D, Boulos A, Turk AS, Siddiqui AH, Arthur AS, Diaz O, Lopes DK; LVIS investigators. The safety and effectiveness of the LVIS stent system for the treatment

of wide-necked cerebral aneurysms: final results of the pivotal US LVIS trial. J Neurointerv Surg. 2019 Apr;11(4):357-361. doi: 10.1136/neurintsurg-2018-014309.

78. Fisher CM, Kistler JP & Davis JM (1980) Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomography. Neurosurgery 6: 1-9.
79. Flemming KD, Wiebers DO, Brown RD Jr., Link MJ, Nakatomi H, Huston J III, McClelland R & Christiansson TJH (2004) Prospective risk of hemorrhage in patients with vertebrobasilar nonsaccular intracranial aneurysm. J Neurosurg 101: 82-87.
80. Fogelholm R (1981) Subarachnoid hemorrhage in middle-Finland: incidence, early prognosis and indications for neurosurgical treatment. Stroke 12: 296-301.
81. Fox AJ, Vinuela F, Pelz DM, Ferguson GG, Drake CG & Debrun G (1987) Use of detachable balloons for proximal artery occlusion in the treatment of unclippable cerebral aneurysms. J Neurosurg 66: 40-46.
82. Fox JL (1983) Intracranial aneurysms, vol. 1. Springer, Berlin Heidelberg New York.
83. Fridriksson S, Säveland H, Jakobsson KE, Edner G, Zygmunt S, Brandt L & Hillman J (2002) Intraoperative complications in aneurysm surgery: a prospective national study. J Neurosurg 96: 515-522.
84. Friedman JA, Nichols DA, Meyer FB, Pichelmann MA, McIver JI, Toussaint LG 3rd, Axley PL & Brown RD Jr (2003) Guglielmi detachable coil treatment of ruptured saccular cerebral aneurysms: retrospective review of a 10-year single-center experience. AJNR Am J Neuroradiol 24: 526-533.
85. Frösen J, Piippo A, Paetau A, Kangasniemi M, Niemelä M, Hernesniemi J & Jääskeläinen J (2006) Growth factor receptor expression and remodeling of saccular cerebral artery aneurysm walls: implications for biological therapy preventing rupture. Neurosurgery 58: 534-541.
86. Frösen J, Piippo A, Paetau A, Kangasniemi M, Niemelä M, Hernesniemi J & Jääskeläinen J (2004) Remodeling of saccular cerebral artery aneurysm wall is associated with rupture. Histological analysis of 24 unruptured and 42 ruptured cases. Stroke 35: 2287-2293.
87. Fujii Y, Takeuchi S, Sasaki O, Minakawa T, Koike T & Tanaka R (1996) Ultra-early rebleeding in spontaneous subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg 84: 35-42.
88. Glynn LE (1940) Medial defects in the circle of Willis and their relation to aneurysm formation. J Pathol Bacteriol 51: 213-222.

89. Gonzalez N, Murayama Y, Nien YL, Martin N, Frazee J, Duckwiler G, Jahan R, Gobin YL & Vinuela F (2004) Treatment of unruptured aneurysms with GDCs: clinical experience with 247 aneurysms. AJNR Am J Neuroradiol 25: 577-583.
90. Gory B, Rouchaud A, Saleme S, Dalmay F, Riva R, Caire F, Mounayer C. Endovascular treatment of middle cerebral artery aneurysms for 120 nonselected patients: a prospective cohort study. AJNR Am J Neuroradiol. 2014 Apr;35(4):715-20. doi: 10.3174/ajnr.A3781. Epub 2013 Nov 7.
91. Gruber A, Killer M, Bavinzski G & Richling B (1999) Clinical and angiographic results of endosaccular coiling treatment of giant and very large intracranial aneurysms: a 7-year, single-center experience. Neurosurgery 45: 793-803.
92. Guglielmi G (1992) Endovascular treatment of intracranial aneurysms. Neuroimaging Clinics of North America 2: 269-278.
93. Guglielmi G, Vinuela F, Dion J & Duckwiler G (1991b) Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 2: preliminary clinical experience. J Neurosurg 75: 8-14.
94. Guglielmi G, Vinuela F, Duckwiler G, Dion J, Lylyk P, Berenstein A, Strother C, Graves V, Halbach V, Nichols D, Hopkins N, Ferguson R & Sepetka I (1991c) Endovascular treatment of posterior circulation aneurysms by electrothrombosis using electrically detachable coils. J Neurosurg 77: 515-524.
95. Guglielmi G, Vinuela F, Sepetka I & Macellari V (1991a) Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 1: electrochemical basis, technique, and experimental results. J Neurosurg 75: 1-7.
96. Hadjivassiliou M, Tooth CL, Romanowski CA, Byrne J, Battersby RD, Oxbury S, Crewswell CS, Burkitt E, Stokes NA, Paul C, Mayes AR & Sagar HJ (2001) Aneurysmal SAH: cognitive outcome and structural damage after clipping or coiling. Neurology 56: 1672-1677.
97. Halbach VV, Higashida RT, Dowd CF, Barnwell SL, Fraser KW, Smith TP, Teitelbaum GP & Hieshima GB (1994) The efficacy of endosaccular aneurysm occlusion in alleviating neurological deficits produced by mass effect. J Neurosurg 80: 659-666.
98. Halbach VV, Higashida RT, Dowd CF, Fraser KW, Smith TP, Teitelbaum GP, Wilson CB & Hieshima GB (1993) Endovascular treatment of vertebral artery dissections and pseudoaneurysms. J Neurosurg 79: 183-191.

99. Halbach VV, Higashida RT, Hieshima GB, Dowd CF, Barnwell SL, Edwards MS & Melicharek M (1990) Aneurysms of the petrous portion of the internal carotid artery: results of treatment with endovascular or surgical occlusion. AJNR Am J Neuroradiol 11: 253-257.

100. Haley EC, Jr., Kassell NF & Torner JC (1992) The international cooperative study on the timing of aneurysm surgery. The North American experience. Stroke 23: 205-214.

101. Hanel RA, Spetzler RF. Surgical treatment of complex intracranial aneurysms. Neurosurgery. 2008;62(6 Suppl 3):1289-1297; discussion 1297-9. doi:10.1227/01.neu.0000333794.13844.d9

102. Hart RG & Easton JD (1983) Dissection of cervical and cerebral arteries. Neurol Clin 1: 155-182. Hashimoto N & Handa H (1982) The fate of untreated symptomatic cerebral aneurysms: analysis of 26 patients with clinical course of more than five years. Surg Neurol 18: 21-26.

103. Hayakawa M, Murayama Y, Duckweiler GR, Gobin YP, Guglielmi G & Vinuela F (2000) Natural history of the neck remnant of a cerebral aneurysm treated with the Guglielmi detachable coil system. J Neurosurg 93: 561-568.

104. Henkes H, Fischer S, Weber W, Miloslavski E, Felber S, Brew S & Kuehne D (2004) Endovascular coil occlusion of 1811 intracranial aneurysms: early angiographic and clinical results. Neurosurgery 54: 268-285.

105. Hernesniemi J, Vapalahti M, Niskanen M, Tapaninaho A, Kari A, Luukkonen M, Puranen M, Saari T & Rajpar M (1993) One-year outcome in early aneurysm surgery: a 14-years experience. Acta Neurochir (Wien) 122: 1-10.

106. Hetts SW, Turk A, English JD, Dowd CF, Mocco J, Prestigiacomo C, Nesbit G, Ge SG, Jin JN, Carroll K, Murayama Y, Gholkar A, Barnwell S, Lopes D, Johnston SC, McDougall C; Matrix and Platinum Science Trial Investigators. Stent-assisted coiling versus coiling alone in unruptured intracranial aneurysms in the matrix and platinum science trial: safety, efficacy, and mid-term outcomes. AJNR Am J Neuroradiol. 2014 Apr;35(4):698-705. doi: 10.3174/ajnr.A3755. Epub 2013 Nov 1.

107. Higashida RT, Halbach VV, Cahan LD, Hieshima GB & Konishi Y (1989) Detachable balloon embolization therapy of posterior circulation intracranial aneurysms. J Neurosurg 71: 512-519.

108. Higashida RT, Halbach VV, Dowd CF, Barnwell SL & Hieshima GB (1991) Intracranial aneurysms: interventional neurovascular treatment with detachable balloons: results in 215 cases. Radiology 178: 663-670.
109. Higashida RT, Halbach VV, Dowd CF, Barnwell SL, Dormandy B, Bell J & Hieshima GB (1990) Endovascular detachable balloon embolization therapy of cavernous carotid artery aneurysms: results in 87 cases. J Neurosurg 72: 857-863.
110. Higashida RT, Smith W, Gress D, Urwin R, Dowd CF, Balousek PA & Halbach VV (1997) Intravascular stent and endovascular coil placement for a ruptured fusiform aneurysm of the basilar artery. Case report and review of the literature. J Neurosurg 87: 944-949.
111. Hijdra A, Vermeulen M, van Gijn J & van Crevel H (1987) Rerupture of intracranial aneurysms: a clinicoanatomic study. J Neurosurg 67: 29-33.
112. Hilal SK & Solomon RA (1992) Endovascular treatment of aneurysms with coils (letter) J Neurosurg 76: 337-339.
113. Hillman J, Fridriksson S, Nilsson O, Yu Z, Säveland H & Jakobsson KE (2002) Immediate administration of tranexamic acid and reduced incidence of early rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective randomized study. J Neurosurg 97: 771-778.
114. Hino K, Konishi Y, Shimada A, Kurita H, Sato E, Hara M, Shiokawa Y & Saito I (2004) Morphologic changes in neo-intimal proliferation in an experimental aneurysm after coil embolization: effect of factor XIII adminstration. Neuroradiology 46: 996-1005.
115. Hou K, Li G, Lv X, Xu B, Xu K, Yu J. Delayed rupture of intracranial aneurysms after placement of intra-luminal flow diverter. Neuroradiol J. 2020 Dec;33(6):451-464. doi: 10.1177/1971400920953299.
116. Hunt WE & Hess RM (1968) Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. J Neurosurg 28: 14-20.
117. Ihn YK, Shin SH, Baik SK, Choi IS. Complications of endovascular treatment for intracranial aneurysms: Management and prevention. Interv Neuroradiol. 2018 Jun;24(3):237-245. doi: 10.1177/1591019918758493.
118. Ioannidis I, Adamou A, Nasis N, Vlychou M, Poullos N. Balloon-Assisted Coil Embolization and Balloon Angioplasty for Post Subarachnoid Hemorrhage Vasospasm: Initial Experience with Scepter Mini Balloon. Neurointervention. 2022 Jul;17(2):110-114. doi: 10.5469/neuroint.2022.00171.

119. Jagadeesan BD, Grigoryan M, Hassan AE, et al.. Endovascular balloon-assisted embolization of intracranial and cervical arteriovenous malformations using dual-lumen coaxial balloon microcatheters and Onyx: initial experience. Oper Neurosurg 2013;73:ons238–43 10.1227/NEU.0000000000000186.
120. Jellinger K (1979) Pathology and aetiology of intracranial aneurysms. In: Pia HW, Langmaid C & Zierski J (eds.) Cerebral aneurysms: advances in diagnosis and therapy. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 5-19.
121. Ji Y, Meng QH, Wang ZG. Changes in the coagulation and fibrinolytic system of patients with subarachnoid hemorrhage. Neurol Med Chir (Tokyo). 2014 Jun 17;54(6):457-64. doi: 10.2176/nmc.oa2013-0006.
122. Juvela S (2001) Risk of subarachnoid hemorrhage from a de novo aneurysm. Stroke 32: 1933-1934.
123. Juvela S (2004) Treatment options of unruptured intracranial aneurysms. Stroke 35: 372-374.
124. Juvela S, Hillbom M, Numminen H & Koskinen P (1993) Cigarette smoking and alcohol consumption as risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke 24: 639-646.
125. Juvela S, Porras M & Poussa K (2000) Natural history of unruptured intracranial aneurysms: probability of and risk factors for aneurysm rupture. J Neurosurg 93: 379-387.
126. Kähärä VJ, Seppänen SK, Kuurne T & Laasonen EM (1999b) Patient outcome after endovascular treatment of intracranial aneurysms with reference to microsurgical clipping. Acta Neurol Scand 99: 284-290.
127. Kähärä VJ, Seppänen SK, Ryymin PS, Mattila P, Kuurne T & Laasonen EM (1999a) MR angiography with three-dimensional time-of-flight and targeted maximum intensity reconstructions in the follow-up of intracranial aneurysms embolized with Guglielmi detachable coils. AJNR Am J Neuroradiol 20: 1470-1475.
128. Kallmes DF & Fujiwara NH (2002) New expandable hydrogel-platinum coil hybrid device for aneurysm embolization. AJNR Am J Neuroradiol 23: 1580-1588.
129. Kangasniemi M, Mäkelä T, Koskinen S, Porras M, Poussa K & Hernesniemi J (2004) Detection of intracranial aneurysms with two-dimensional and three-dimensional multislice helical computed tomographic angiography. Neurosurgery 54: 336-341.

130. Kassell NF & Torner JC (1983) Aneurysmal rebleeding: a preliminary report from the Cooperative Aneurysm Study. Neurosurgery 13: 479-481.
131. Kassell NF, Torner JC, Haley EC, Jr. & Adams HP (1990a) The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1: Overall management results. J Neurosurg 73: 18-36.
132. Kassell NF, Torner JC, Haley EC, Jr. & Adams HP (1990b) The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 2: Surgical results. J Neurosurg 73: 37-47.
133. Kazekawa K, Tsutsumi M, Aikawa H, Iko M, Kodama T, Go Y & Tanaka A (2003) Internal carotid aneurysms presenting with mass effect symptoms of cranial nerve dysfunction: efficacy and limitations of endosaccular embolization with GDC. Radiat Med 21: 80-85.
134. Khanna RK, Malik GM & Qureshi N (1996) Predicting outcome following surgical treatment of unruptured intracranial aneurysms: a proposed grading system. J Neurosurg 84: 49-54.
135. Khayata MH, Aymard A, Casasco A, Herbreteau D, Woimant F & Merland JJ (1993) Selective endovascular techniques in the treatment of cerebral mycotic aneurysms. Report of three cases. J Neurosurg 78: 661-665.
136. Kirollos RW, Bosma JJ, Radhakrishnan J & Pigott TD (2002) Endovascularly treated cerebral aneurysm using Guglielmi detachable coils acting as a nidus for brain abscess formation secondary to Salmonella bacteremia: a case report. Neurosurgery 51: 234-237.
137. Kissel JT, Burde RM, Klingele TG & Zeiger HE (1983) Pupil sparing oculomotor palsies with internal carotid-posterior communicating artery aneurysms. Ann Neurol 13: 149-154.
138. Kissela BM, Sauerbeck L, Woo D, Khoury J, Carrozzella J, Pancioli A, Jauch E, Moomaw CJ, Shukla R, Gebel J, Fontaine R & Broderick J (2002) Subarachnoid hemorrhage: a preventable disease with a heritable component. Stroke 33: 1321-1326.
139. Kivisaari R (2005) The price of defusing mines. Radiological imaging after microsurgery for intracranial aneurysms. Yliopistopaino, Helsinki, 38-39.
140. Kivisaari RP, Porras M, Öhman J, Siironen J, Ishii K & Hernesniemi J (2004) Routine cerebral angiography after surgery for saccular aneurysms: is it worth it? Neurosurgery 55: 1015-1024.

141. Kivisaari RP, Salonen O, Servo A, Autti T, Hernesniemi J & Öhman J (2001) MR imaging after subarachnoid hemorrhage and surgery: a long-term follow-up study. AJNR Am J Neuroradiol 22: 1143-1148.
142. Klotzsch C, Nahser HC, Henkes H, Kuhne D & Berlit P (1998) Detection of microemboli distal to cerebral aneurysms before and after therapeutic embolization. AJNR Am J Neuroradiol 19: 1315-1318.
143. Koivisto T, Vanninen E, Vanninen R, Kuikka J, Hernesniemi J & Vapalahti M (2002) Cerebral perfusion before and after endovascular or surgical treatment of acutely ruptured cerebral aneurysms: a 1-year prospective follow-up study. Neurosurgery 51: 312-25.
144. Koivisto T, Vanninen R, Hurskainen H, Saari T, Hernesniemi J & Vapalahti M (2000) Outcomes of early endovascular versus surgical treatment of ruptured cerebral aneurysms: a prospective randomised study. Stroke 31: 2369-2377.
145. Komiyama M, Tamura K, Nagata Y, Fu Y, Yagura H & Yasui T (1993) Aneurysmal rupture during angiography. Neurosurgery 33: 798-803.
146. Kongable GL, Lanzino G, Germanson TP, Truskowski LL, Alves WM, Torner JC & Kassell NF (1996) Gender-related differences in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg 84: 43-48.
147. Krings T, Piske RL & Lasjaunias PL (2005) Intracranial arterial aneurysm vasculopathies: targeting the outer vessel wall. Neuroradiology 47: 931-937.
148. Krupa K, Brzegowy P, Kucybała I, Łasocha B, Urbanik A, Popiela TJ. Endovascular embolization of wide-necked bifurcation aneurysms with the use of pCONus device: A systematic review and meta-analysis. Clin Imaging. 2021 Feb;70:81-88. doi: 10.1016/j.clinimag.2020.10.025.
149. Kuether TA, Nesbit GM & Barnwell SL (1998) Clinical and angiographic outcomes, with treatment data, for patients with cerebral aneurysms treated with Guglielmi detachable coils: a single center experience. Neurosurgery 43: 1016-1025.
150. Larson JJ, Tew JM Jr., Tomsick TA & van Loveren HR (1995) Treatment of aneurysms of the internal carotid artery by intravascular balloon occlusion: long-term follow-up of 58 patients. Neurosurgery 36: 26-30.
151. Lasjaunias P, Rodesch G, TerBrugge K & Taylor W (1994) Arterial and venous angioarchitecture of cerebral AVM in adults. Riv Neuroradiol 7(suppl.4): 35-39.

152. Lasjaunias P, Wuppalapati S, Alvarez H, Rodesch G & Ozanne A (2005) Intracranial aneurysms in children aged under 15 years: review of 59 consecutive children with 75 aneurysms. Childs Nerv Syst 21: 437-450.
153. Lawson A, Molyneux A, Sellar R, Lamin S, Thomas A, Gholkar A, Patankar T. Safety results from the treatment of 109 cerebral aneurysms using the Woven EndoBridge technique: preliminary results in the United Kingdom. J Neurosurg. 2018 Jan;128(1):144-153. doi: 10.3171/2016.9.JNS152849. Epub 2017 Feb 3.
154. Layton KF, Cloft HJ, Gray LA, Lewis DA, Kallmes DF. Balloon-assisted coiling of intracranial aneurysms: evaluation of local thrombus formation and symptomatic thromboembolic complications. AJNR Am J Neuroradiol. 2007 Jun-Jul;28(6):1172-5. doi: 10.3174/ajnr.A0490.
155. Lee KC, Joo JY, Lee KS & Shin YS (1999) Recanalization of completely thrombosed giant aneurysm: case report. Surg Neurol 51: 94-98.
156. Lefkowitz MA, Gobin YP, Akiba Y, et al. Balloon-assisted Guglielmi detachable coiling of wide necked aneurysms. II. Clinical results. Neurosurgery 1999;45:531–37
157. Levy E, Koebbe CJ, Horowitz MB, Jungreis CA, Pride GL, Dutton K, Kassam A, Purdy PD. Rupture of intracranial aneurysms during endovascular coiling: management and outcomes. Neurosurgery. 2001 Oct;49(4):807-11; discussion 811-3. doi: 10.1097/00006123-200110000-00005.
158. Lin T, Fox AJ & Drake CG (1989) Regrowth of aneurysm sacs from residual neck following aneurysm clipping. J Neurosurg 70: 556-560.
159. Lindvall P, Runnerstam M, Birgander R, Koskinen L-OD. The Fisher grading correlated to outcome in patients with subarachnoid haemorrhage. Br J Neurosurg. 2009 Apr; 23(2):188-92.
160. Linn FH, Rinkel GJ, Algra A & van Gijn J (1996) Incidence of subarachnoid hemorrhage: role of region, year, and rate of computed tomography: a meta-analysis. Stroke 27: 625-9.
161. Linskey ME, Jungreis CA, Yonas H, Hirsch WL Jr, Sekhar LN, Horton JA & Janosky JE (1994) Stroke risk after abrupt internal carotid artery sacrifice: accuracy of preoperative assessment with balloon test occlusion and stable xenon-enhanced CT. AJNR Am J Neuroradiol 15: 829-843.
162. Linskey ME, Sekhar LN & Hirch Jr W (1990) Aneurysms of the intracavernous carotid artery: clinical presentation, radiographic features and pathogenesis. Neurosurgery 26: 71-79.

163. Locksley HB, Sahs AL & Knowler L (1966) Report on the cooperative study of intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage. Section II. General survey of cases in the central registry and characteristics of the sample population. J Neurosurg 24: 922-32.
164. Lubicz B, Leclerc X, Gauvrit JY, Lejeune JP & Pruvo JP (2004) Selective endovascular treatment of intracranial aneurysms with sapphire coils. AJNR Am J Neuroradiol 25: 1368-1372.
165. Lubicz B, Leclerc X, Gauvrit JY, Lejeune JP & Pruvo JP (2005a) Three-dimensional packing with complex orbit coils for the endovascular treatment of intracranial aneurysms. AJNR Am J Neuroradiol 26: 1342-1348.
166. Lubicz B, Piotin M, Mounayer C, Spelle L & Moret J (2005b) Selective endovascular treatment of intracranial aneurysms with a liquid embolic: a single-center experience in 39 patients with 41 aneurysms. AJNR Am J Neuroradiol 26: 885-893.
167. Lylyk P & Gioino CG (1996) Pitfalls and GDC complications in 459 intracranial aneurysms. Personal experience in Buenos Aires. In: Taki W, Picard L & Kikuchi H (eds) Advances in Interventional Neuroradiology and intravascular neurosurgery. Elsevier Science, San Diego, CA, 179-180.
168. Maiuri F, Gangemi M, Corriero G & D'Andrea F (1986) Anterior communicating artery aneurysm presenting with sudden paraplegia. Surg Neurol 25: 397-398.
169. Maldonado IL, Machi P, Costalat V, Mura T, Bonafe A: Neuroform stent-assisted coiling of unruptured intracranial aneurysms: short- and midterm results from a single-center experience with 68 patients.AJNRAmJNeuroradiol.2011, 32:131-136. 10.3174/ajnr.A2245
170. Malisch TW, Guglielmi G, Vinuela F, Duckwiler G, Gobin YP, Martin N & Frazee JG (1997) Intracranial aneurysms treated with Guglielmi detachable coil: midterm clinical results in a consecutive series of 100 patients. J Neurosurg 87: 176-183.
171. Marks MP, Lane B, Steinberg GK & Chang PJ (1990) Hemorrhage in intracerebral arteriovenous malformations: angiographic determinants. Radiology 176: 807-813.
172. Markus HS, Loh A, Israel D, Buckenham T, Clifton A & Brown MM (1993) Microscopic air embolism during cerebral angiography and strategies for its avoidance. Lancet 341: 784-787.

173. Mascitelli JR, Lawton MT, Hendricks BK, Nakaji P, Zabramski JM, Spetzler RF. Analysis of Wide-Neck Aneurysms in the Barrow Ruptured Aneurysm Trial. Neurosurgery. 2019 Nov 1;85(5):622-631. doi: 10.1093/neuros/nyy439.

174. Matrix newsletter (2004) Boston Scientific, Fremont, CA.

175. Mawad M, Mawad J, Cartwright J & Gokasian Z (1995) Long-term histopathologic changes in canine aneurysms embolized with Guglielmi Detachable Coils. AJNR Am J Neuroradiol 16: 7-13.

176. Mawad ME, Cekirge S, Ciceri E & Saatci I (2002) Endovascular treatment of giant and large intracranial aneurysms by using a combination of stent placement and liquid polymer injection. J Neurosurg 96: 474-482.

177. Mayberg MR, Batjer HH, Dacey R, Diringer M, Haley EC, Heros RC, Sternau LL, Torner J, Adams HP, Jr. & Feinberg W (1994) Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. Stroke 25: 2315-2328.

178. Mazzone P, Tierney W, Hossain M, Puvenna V, Janigro D, Cucullo L. Pathophysiological impact of cigarette smoke exposure on the cerebrovascular system with a focus on the blood-brain barrier: expanding the awareness of smoking toxicity in an underappreciated area. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2010;7(12):4111–4126.

179. McDougall C, Halbach VV, Dowd C, Higashida R, Larsen D & Hieshima G (1998) Causes and management of aneurismal hemorrhage occurring during embolization with Guglielmi detachable coils. J Neurosurg 89: 87-92.

180. McLaughlin N, McArthur DL, Martin NA. Use of stent-assisted coil embolization for the treatment of wide-necked aneurysms: A systematic review. Surg Neurol Int 2013; 4:43-7806.109810. Print 2013.

181. Meyers PM, Lavine SD, Fitzsimmons BF, Commichau C, Parra A, Mayer SA, Solomon RA & Connolly ES Jr. (2004) Chemical meningitis after cerebral aneurysm treatment using two second-generation aneurysm coils: report of two cases. Neurosurgery 55: 1222.

182. Michelozzi C, Darcourt J, Guenego A, Januel AC, Tall P, Gawlitza M, Bonneville F, Cognard C. Flow diversion treatment of complex bifurcation aneurysms beyond the circle of Willis: complications, aneurysm sac occlusion, reabsorption, recurrence,

and jailed branch modification at follow-up. J Neurosurg. 2018 Dec 21;131(6):1751-1762. doi: 10.3171/2018.7.JNS18654.

183. Mine B, Goutte A, Brisbois D, Lubicz B. Endovascular treatment of intracranial aneurysms with the Woven EndoBridge device: mid term and long term results. J Neurointerv Surg. 2018 Feb;10(2):127-132. doi: 10.1136/neurintsurg-2016-012964. Epub 2017 Feb 20.
184. Miyasaka K, Wolpert SM & Prager RJ (1982) The association of cerebral aneurysms, infundibula, and intracranial arteriovenous malformations. Stroke 13: 196-203.
185. Molinari GF, Smith L, Goldstein ML & Satran L (1973) Pathogenesis of cerebral mycotic aneurysms. Neurology 23: 325-332.
186. Molyneux A, Kerr R, Stratton I, Sandercock P, Clarke M, Shrimpton J & Holman R, for International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group (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.
187. Molyneux A, Kerr RSC, Yu LM, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA & Sandercrock P, for International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group (2005) International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomized comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. Lancet 366: 809-817.
188. Molyneux AJ, Cekirge S, Saatci I & Gal G (2004) Cerebral Aneurysm Multicenter European Onyx (CAMEO) trial: results of a prospective observational study in 20 European centers. AJNR Am J Neuroradiol 25: 39-51.
189. Moret J (1991) Endovascular treatment of berry aneurysms by endosaccular occlusion. Acta Neurochir Suppl (Wien) 53: 48-49.
190. Moret J, Pierot L, Boulin A & Castaings L (1994) “Remodeling” of the arterial wall of the parent vessel in the endovascular treatment of intracranial aneurysms (presented at the 20th congress of the European Society of Neuroradiology) (abstract). Neuroradiology 36(suppl 1): 83 A.

191. Mounayer C, Piotin M, Baldi S, Spelle L & Moret J (2003) Intraarterial administration of abciximab for thromboembolic events occurring during aneurysm coil placement. AJNR Am J Neuroradiol 24: 2039-2043.
192. Murayama Y, Nien YL, Duckwiler G, Gobin YP, Jahan R, Frazee J, Martin N & Vinuela F (2003b) Guglielmi detachable coil embolization of cerebral aneurysms: 11 years' experience. J Neurosurg 98: 959-966.
193. Murayama Y, Tateshima S, Gonzalez NR & Vinuela F (2003a) Matrix and bioabsorbable polymeric coils accelerate healing intracranial aneurysms: long-term experimental study. Stroke 34: 2031-2037.
194. Murayama Y, Vinuela F, Duckwiler G, Gobin YP & Guglielmi G (1999) Embolization of incidental cerebral aneurysms by using the Guglielmi detachable coil system. J Neurosurg 90: 207-214.
195. Nagai S, Kurata A, Tanaka R, Irikura K, Miyasaka Y & Fujii K (1997) Investigations of the dose of heparin and whole blood coagulation time during endovascular surgery. Intervent Neuroradiol 3 (Suppl 2): 215-217.
196. Ng P, Khangure MS, Phatouros CC, Bynevelt M, ApSimon H & McAuliffe W (2002) Endovascular treatment of intracranial aneurysms with Guglielmi detachable coils: analysis of midterm angiographic and clinical results. Stroke 33: 210-217.
197. Niimi Y, Song J, Madrid M & Berenstein A (2006) Endosaccular treatment of intracranial aneurysms using Matrix coils. Early experience and mid-term follow-up. Stroke 37: 1028-1032.
198. Nome T, Bakke SJ & Nakstad PH (2002) MR angiography in the follow-up of coiled cerebral aneurysms after treatment with Guglielmi detachable coils. Acta Radiol 43: 10-14.
199. Norbäck O, Gal G, Johansson M, Solander S, Tovi M, Persson L, Ronne-Engström E & Enblad P (2005) The establishment of endovascular aneurysm coiling at a neurovascular unit: report of experience during early years. Neuroradiology 47: 144-152.
200. Norrgård Ö, Angquist KA, Fodstad H, Forsell A & Lindberg M (1987) Intracranial aneurysms and heredity. Neurosurgery 20: 236-239.
201. Nussbaum ES,Kallmes KM,Lassig JP, Goddard JK, Madison MT, Nuss- baum LA. Cerebral revascularization for the management of complex intracrani- al aneurysms:

A single-center experience. J Neurosurg. 2019;131(4):1297-1307. doi: 10.3171/2018.4. JNS172752

202. O'Connell BK, Towfighi J, Brennan RW, Tyler W, Mathews M, Weidner WA & Saul RF (1985) Dissecting aneurysms of head and neck. Neurology 35: 993-997.

203. Oda S, Shimoda M, Hirayama A, Imai M, Komatsu F, Shigematsu H, Nishiyama J, Matsumae M. (2015) Neuroradiologic Diagnosis of Minor Leak prior to Major SAH: Diagnosis by T1-FLAIR Mismatch. AJNR Am J Neuroradiol. 36(9):1616-22. doi: 10.3174/ajnr.A4325.

204. Okahara M, Kiyosue H, Yamashita M, Nagatomi H, Hata H, Saginoya T, Sagara Y & Mori H (2002) Diagnostic accuracy of magnetic resonance angiography for cerebral aneurysms in correlation with 3D-digital subtraction images. A study of 133 aneurysms. Stroke 33: 1803-1808.

205. Oneissi M, Sweid A, Tjoumakaris S, Hasan D, Gooch MR, Rosenwasser RH, Jabbour P. Access-Site Complications in Transfemoral Neuroendovascular Procedures: A Systematic Review of Incidence Rates and Management Strategies. Oper Neurosurg (Hagerstown). 2020 Sep 15;19(4):353-363. doi: 10.1093/ons/opaa096.

206. Ostergaard JR. Headache as a warning symptom of impending aneurysmal subarachnoid haemorrhage. Cephalalgia. 1991 Feb;11(1):53-5. doi: 10.1046/j.1468-2982.1991.1101053.x.

207. Ota N, Matsukawa H, Noda K, et al. (2018) Evaluation of Microsurgery for Managing Giant or Complex Cerebral Aneurysms: A Retrospective Study. World Neurosurg. 115:e190-e199. doi:10.1016/j.wneu.2018.04.007.

208. Pakarinen S (1967) Incidence, aetiology, and prognosis of primary subarachnoid haemorrhage. A study based on 589 cases diagnosed in a defined urban population during a defined period. Acta Neurol Scand 29: 1-28.

209. Pan J, Xiao F, Szeder V, Yan M, Fan W, Gu J, He L, Zhan R. Stent, balloon-assisted coiling and double microcatheter for treating wide-neck aneurysms in anterior cerebral circulation. Neurol Res. 2013 Dec;35(10):1002-8. doi: 10.1179/ 1743132813Y. 0000000234. Epub 2013 Jun 20.

210. Papagiannaki C, Spelle L, Januel AC, Benaissa A, Gauvrit JY, Costalat V, Desal H, Turjman F, Velasco S, Barreau X, Courtheoux P, Cognard C, Herbreteau D, Moret J,

Pierot L. WEB intrasaccular flow disruptor-prospective, multicenter experience in 83 patients with 85 aneurysms. AJNR Am J Neuroradiol. 2014 Nov-Dec;35(11):2106-11. doi: 10.3174/ajnr.A4028. Epub 2014 Jul 3.

211. Park SW, Lee JY, Heo NH, Han JJ, Lee EC, Hong DY, Lee DH, Lee MR, Oh JS. Short- and long-term mortality of subarachnoid hemorrhage according to hospital volume and severity using a nationwide multicenter registry study. Front Neurol. 2022 Aug 5;13:952794. doi: 10.3389/fneur.2022.952794.
212. Park SY, Oh JS, Oh HJ, Yoon SM, Bae HG. Safety and Efficacy of Low-Profile, Self-Expandable Stents for Treatment of Intracranial Aneurysms: Initial and Midterm Results - A Systematic Review and Meta-Analysis. Interv Neurol. 2017 Oct;6(3-4):170-182. doi: 10.1159/000471890.
213. Patel AN & Richardson AE (1971) Ruptured intracranial aneurysms in the first two decades of life. A study of 58 patients. J Neurosurg 35: 571-576.
214. Pelkonen O, Tikkakoski T, Leinonen S, Pyhtinen J & Sotaniemi K (1998) Intracranial arterial dissection. Neuroradiology 40: 442-447.
215. Pelz DM, Lownie SP & Fox AJ (1998) Thromboembolic events associated with the treatment of cerebral aneurysms with Guglielmi detachable coils. AJNR Am J Neuroradiol 19: 1541-1547.
216. Peterson E, Hanak B, Morton R, Osbun JW, Levitt MR, Kim LJ. Are aneurysms treated with balloon-assisted coiling and stent-assisted coiling different? Morphological analysis of 113 unruptured wide-necked aneurysms treated with adjunctive devices. Neurosurgery. 2014 Aug;75(2):145-51; quiz 151. doi: 10.1227/NEU.0000000000000366.
217. Phatouros CC, Halbach VV, Malek AM, Dowd CF & Higashida RT (1999) Simultaneous subarachnoid hemorrhage and carotid cavernous fistula after rupture of a paraclinoid aneurysm during balloon-assisted coil embolization. AJNR Am J Neuroradiol 20: 1100-1102.
218. Pierot L, Barbe C, Nguyen HA, Herbreteau D, Gauvrit JY, Januel AC, Bala F, Comby PO, Desal H, Velasco S, Aggour M, Chabert E, Sedat J, Trystram D, Marnat G, Gallas S, Rodesch G, Clarençon F, Soize S, Gawlitza M, Spelle L, White P. Intraoperative Complications of Endovascular Treatment of Intracranial Aneurysms with Coiling or Balloon-assisted Coiling in a Prospective Multicenter Cohort of 1088 Participants: Analysis of Recanalization after Endovascular Treatment of Intracranial

Aneurysm (ARETA) Study. Radiology. 2020 May;295(2):381-389. doi: 10.1148/radiol.2020191842.

219. Pierot L, Cognard C, Anxionnat R, Ricolfi F; CLARITY Investigators. Remodeling technique for endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms had a higher rate of adequate postoperative occlusion than did conventional coil embolization with comparable safety. Radiology. 2011 Feb;258(2):546-53. doi: 10.1148/radiol.10100894.
220. Pierot L, Costalat V, Moret J, Szikora I, Klisch J, Herbreteau D, Holtmannspötter M, Weber W, Januel AC, Liebig T, Sychra V, Strasilla C, Cognard C, Bonafé A, Molyneux A, Byrne JV, Spelle L. Safety and efficacy of aneurysm treatment with WEB: results of the WEBCAST study. J Neurosurg. 2016 May;124(5):1250-6. doi: 10.3171/2015.2. JNS142634. Epub 2015 Sep 18.
221. Pierot L, Gubucz I, Buhk JH, Holtmannspötter M, Herbreteau D, Stockx L, Spelle L, Berkefeld J, Januel AC, Molyneux A, Byrne JV, Fiehler J, Szikora I, Barreau X. Safety and Efficacy of Aneurysm Treatment with the WEB: Results of the WEBCAST 2 Study. AJNR Am J Neuroradiol. 2017 Jun;38(6):1151-1155. doi: 10.3174/ajnr.A5178. Epub 2017 Apr 27.
222. Pierot L, Moret J, Turjman F, Herbreteau D, Raoult H, Barreau X, Velasco S, Desal H, Januel AC, Courtheoux P, Gauvrit JY, Cognard C, Molyneux A, Byrne J, Spelle L. WEB Treatment of Intracranial Aneurysms: Clinical and Anatomic Results in the French Observatory. AJNR Am J Neuroradiol. 2016 Apr;37(4):655-9. doi: 10.3174/ajnr.A4578. Epub 2015 Oct 29.
223. Pierot L, Spelle L, Berge J, Januel AC, Herbreteau D, Aggour M, Piotin M, Biondi A, Barreau X, Mounayer C, Papagiannaki C, Lejeune JP, Gauvrit JY, Derelle AL, Chabert E, Costalat V. SAFE study (Safety and efficacy Analysis of FRED Embolic device in aneurysm treatment): 1-year clinical and anatomical results. J Neurointerv Surg. 2019 Feb;11(2):184-189. doi: 10.1136/neurintsurg-2018-014261. Epub 2018 Oct 8.
224. Pierot L, Spelle L, Cognard C, Szikora I. (2021) Wide neck bifurcation aneurysms: what is the optimal endovascular treatment? J Neurointerv Surg. 13(5):e9. doi: 10.1136/ neurintsurg-2021-017459.
225. Pierot L, Spelle L, Vitry F; ATENA Investigators. Immediate clinical outcome of patients harboring unruptured intracranial aneurysms treated by endovascular

approach: results of the ATENA study. Stroke. 2008 Sep;39(9):2497-504. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.512756.

226. Pierot L, Wakhloo AK. Endovascular treatment of intracranial aneurysms: current status. Stroke. 2013 Jul;44(7):2046-54. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.000733.
227. Piotin M, Iijima A, Wada H & Moret J (2003) Increasing the packing of small aneurysms with complex-shaped coils: an in vitro study. AJNR Am J Neuroradiol 24: 1446-1448.
228. Poncyljusz,Wojciech,etal."TheLVIS/LVISJr.stents in the treatment of wide-neck intracranial aneurysms: multicentre registry." Journal of neurointerventional surgery 7.7 (2015): 524-529.
229. Pozatti E, Andreoli A, Limoni P & Casmiro M (1994) Dissecting aneurysms of the vertebrobasilar system: study of 16 cases. Surg Neurol 41: 119-124.
230. Pranata R, Yonas E, Deka H, Vania R, July J. Stent-Assisted Coiling of Intracranial Aneurysms Using a Nitinol-Based Stent (Neuroform Atlas): A Systematic Review and Meta-analysis. Cardiovasc Intervent Radiol. 2020 Jul;43(7):1049-1061. doi: 10.1007/s00270-020-02502-9.
231. Qureshi AI, Luft AR, Sharma M, Guterman LR & Hopkins NL (2000) Prevention and treatment of thromboembolic and ischemic complications associated with endovascular procedures: Part II-- Clinical aspects and recommendations. Neurosurgery 46: 1360-75.
232. Ramgren B, Cronqvist M, Romner B, Brandt L, Holtås S & Larsson E-M (2005) Vertebrobasilar dissection with subarachnoid hemorrhage: a retrospective analysis of 29 patients. Neuroradiology 47: 97-104.
233. Rankin J (1957) Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60: II. Prognosis. Scott Med J 2: 200-215.
234. Raps EC, Rogers JD, Galetta SL, Solomon RA, Lennihan L, Klebanoff LM & Fink ME (1993) The clinical spectrum of unruptured intracranial aneurysms. Arch Neurol 50: 265-268.
235. Ray BS, Wolff HG. Experimental studies on headache: pain-sensitive structures of the head and their significance in headache. Arch Surg. 1940;41(4):813–856. doi:10.1001/archsurg.1940.01210040002001
236. Raymond J & Roy D (1997) Safety and efficacy of endovascular treatment of acutely ruptured aneurysms. Neurosurgery 41: 1235-1246.

237. Raymond J, Guilbert F, Metcalfe A, Gevry G, Salazkin I & Robledo O (2004) Role of the endothelial lining in recurrences after coil embolization. Prevention of recanalization by endothelial denudation. Stroke 35: 1471-1475.
238. Raymond J, Guilbert F, Weill A, Georganos SA, Juravsky L, Lambert A, Lamoureux J, Chagnon M & Roy D (2003b) Long-term angiographic recurrences after selective endovascular treatment of aneurysms with detachable coils. Stroke 34: 1398-1403.
239. Raymond J, Leblanc P, Desfaits AC, Salazkin I, Morel F, Janicki C & Roorda S (2002) In situ beta radiation to prevent recanalization after coil embolization of cerebral aneurysms. Stroke 33: 421-427.
240. Raymond J, Roy D, Leblanc P, Roorda S, Janicki C, Normandeau L, Morel F, Gevry G, Bahary JP, Chagnon M, Guilbert F & Weill A (2003a) Endovascular treatment of intracranial aneurysms with radioactive coils: initial clinical experience. Stroke 34: 2801-2806.
241. Raymond J, Sauvageau E, Salazkin I, Ribourtout E, Gevry G & Desfaits AC (2002b) Role of the endothelial lining in persistence of residual lesions and growth of recurrences after endovascular treatment of experimental aneurysms. Stroke 33: 850-855.
242. Redekop G, TerBrugge K, Montanera W & Willinsky R (1998) Arterial aneurysms associated with cerebral arteriovenous malformations: classification, incidence, and risk of hemorrhage. J Neurosurg 89: 539-546.
243. Reidy JF & Qureshi SA (1996) Interlocking detachable platinum coils, a controlled embolization device: early clinical experience. Cardiovasc Intervent Radiol 19: 85-90.
244. Rhoton AL & Day AL (1990) Aneurysms and arteriovenous fistulae of the intracavernous carotid artery and its branches. In: Youmans JR Jr (ed) Neurological surgery. WB Saunders, Philadelphia, 1807-1830.
245. Ricolfi F, Le Guerinel C, Blustajn J, Combes C, Brugieres P, Melon E & Gaston A (1998) Rupture during treatment of recently ruptured aneurysms with Guglielmi electrodetachable coils. AJNR Am J Neuroradiol 19: 1653-1658.
246. Rinkel GJ (2005) Intracranial aneurysm screening: indications and advice for practice. Lancet Neurol 4: 122-128.
247. Rinne J & Hernesniemi J (1993) De novo aneurysms: special multiple intracranial aneurysms. Neurosurgery 33: 981-985.

248. Rinne J, Hernesniemi J, Niskanen M & Vapalahti M (1995) Management outcome for multiple intracranial aneurysms. Neurosurgery 36: 31-38.
249. Rinne J, Hernesniemi J, Niskanen M & Vapalahti M (1996) Analysis of 561 patients with 690 middle cerebral artery aneurysms: anatomic and clinical features as correlated to management outcome. Neurosurgery 38: 2-11.
250. Rinne J, Hernesniemi J, Puranen M & Saari T (1994) Multiple intracranial aneurysms in a defined population: prospective angiographic and clinical study. Neurosurgery 35: 803-8.
251. Roach MR & Drake CG (1965) Ruptured cerebral aneurysms caused by micro-organisms. N Engl J Med 273: 240-244.
252. Rodman KD & Awad IA (1993) Clinical presentation. In: Awad IA (ed) Current management of intracranial aneurysms. AANS Publications Committee, Rolling Meadows, IL, 21-41.
253. Rodriquez-Catarino M, Frisen L, Wikholm G, Elfversson J, Quiding P & Svendsen P (2003) Internal carotid artery aneurysms, cranial nerve dysfunction and headache: the role of deformation and pulsation. Neuroradiology 45: 236-240.
254. Romodanow AP & Shcheglov VI (1982) Intravascular occlusion of saccular aneurysms of the cerebral arteries by means of a detachable balloon catheter. In: Krayenbuhl H & Sweet WH (eds) Advances and technical standards in neurosurgery. Springer-Verlag, New York, 25-49.
255. Ronkainen A & Hernesniemi J (1992) Subarachnoid haemorrhage of unknown aetiology. Acta Neurochir (Wien) 119: 29-34.
256. Ronkainen A, Hernesniemi J & Ryynänen M (1993) Familial subarachnoid hemorrhage in east Finland, 1977-1990. Neurosurgery 33: 787-796.
257. Ronkainen A, Hernesniemi J, Puranen M, Niemitukia L, Vanninen R, Ryynänen M, Kuivaniemi H & Tromp G (1997) Familial intracranial aneurysms. Lancet 349: 380-384.
258. Roos YB, Pals G, Struycken PM, Rinkel GJ, Limburg M, Pronk JC, van der Berg JS, Luijten JA, Pearson PL, Vermeulen M & Westerveld A (2004) Genome-wide linkage in a large Dutch consanguineous family maps a locus for intracranial aneurysms to chromosome 2p13. Stroke 35: 2276-81.
259. Rosengart A, Collins MK, Hendrix P, Uber R, Sartori M, Jain A, Mao J, Goren O, Schirmer CM, Griessenauer CJ. P_2Y_{12}inhibitors in neuroendovascular surgery: An

opportunity for precision medicine. Interv Neuroradiol. 2021 Oct;27(5):682-694. doi: 10.1177/1591019921991394.

260. Roski RA & Spetzler RF (1996) Carotid ligation. In Wilkins RH & Rengachary SS (eds) Neurosurgery. McGraw-Hill, St. Louis, 2333-2340.
261. Sadato A, Hayakawa M, Adachi K, Kato Y, Hirose Y. Use of a new soft and long coil reduces the number of coils to embolize a small aneurysm. Interv Neuroradiol. 2015;21(2):161-166. doi:10.1177/1591019915583221
262. Sahs AL (1966) Observations of the pathology of saccular aneurysms. J Neurosurg 24: 792-806.
263. Saitoh H, Hayakawa K, Nishimura K, Okuno Y, Murayama C, Miyazawa T, Zieroth BF & Shimizu Y (1996) Intracarotid blood pressure changes during contrast medium injection. AJNR AM J Neuroradiol 17: 51-54.
264. Sakaki T, Tominaga M, Miyamoto K, Tsunoda S & Hiasa Y (1993) Clinical studies of de novo aneurysms. Neurosurgery 32: 512-516.
265. Salary M, Quigley MR, Wilberger JE, Jr. Relation among aneurysm size, amount of subarachnoid blood, and clinical outcome. J Neurosurg 2007;107:13-17.
266. Salcman M, Rigamonti D, Namaguchi Y & Sadato N (1990) Aneurysms of the posterior inferior cerebellar artery – vertebral artery complex – variations of a theme. Neurosurgery 27: 12-21.
267. Sani S,Jobe K W,Lopes DK.Treatment of wide-necked cerebral aneurysms with the Neuroform2 Treo stent. A prospective 6-month study. Neurosurg Focus. 2005, 18:4. 10.3171/foc.2005.18.2.5
268. Sarti C, Tuomilehto J, Salomaa V, Sivenius J, Kaarsalo E, Narva EV, Salmi K & Torppa MA (1991) Epidemiology of subarachnoid hemorrhage in Finland from 1983 to 1985. Stroke 22: 848-853.
269. Schievink WI (1997) Genetics of intracranial aneurysms. Neurosurgery 40: 651-662.
270. Schievink WI, Riedinger M & Maya MM (2005) Frequency of incidental intracranial aneurysms in neurofibromatosis type 1. Am J Med Genet A 134: 45-48.
271. Schievink WI, Schaid DJ, Michels VV & Piepgras DG (1995) Familial aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a community-based study. J Neurosurg 1995 83: 426-429.
272. Seiler RW, Reulen HJ, Huber P, Grolimund P, Ebeling U & Steiger HJ (1988) Outcome of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in a hospital population: a prospective study including early operation, intravenous nimodipine, and transcranial Doppler ultrasound. Neurosurgery 23: 598-604.

273. Sekhar LN, Natarajan SK, Ellenbogen RG, Ghodke B. (2008) Cerebral revascularization for ischemia, aneurysms, and cranial base tumors. Neurosurgery. 62(6 Suppl 3):1373-1408; discussion 1408-10. doi:10.1227/01.neu. 0000333803.97703.c6

274. Senn P, Krauss JK, Remonda L, Godoy N & Schroth G (2000) The formation and regression of a flow-related cerebral artery aneurysm. Clin Neurol Neurosurg 102: 168-172.

275. Serbinenko FA (1974) Balloon catheterisation and occlusion of major cerebral vessels. J Neurosurg 41: 125-145.

276. Sindou M, Acevedo JC & Turjman F (1998) Aneurysmal remnants after microsurgical clipping: classification and results from a prospective angiographic study (in a consecutive series 0f 305 operated intracranial aneurysms). Acta Neurochir (Wien) 140: 1153-1159.

277. Singh V, Gress DR, Higashida RT, Dowd CF, Halbach VV & Johnston SC (2002) The learning curve for coil embolization of unruptured intracranial aneurysms. AJNR Am J Neuroradiol 23: 768-771.

278. Sirakov A, Bhogal P, Bogovski S, Matanov S, Minkin K, Hristov H, Ninov K, Karakostov V, Penkov M, Sirakov S (2022). Comaneci plus Balloon-assisted Embolization of Ruptured Wide-necked Cerebral Aneurysms. Clin Neuroradiol. 32(3):773-782. doi: 10.1007/s00062-021-01115-0.

279. Sirakov A, Bhogal P, Möhlenbruch M, Sirakov S. Endovascular treatment of patients with intracranial aneurysms: feasibility and successful employment of a new low profile visible intraluminal support (LVIS) EVO stent [published online ahead of print, 2020 Jul 21]. Neuroradiol J. 2020;1971400920941402.

280. Sirakov A, Minkin K, Penkov M, Ninov K, Karakostov V, Sirakov S. (2020a) Comaneci-Assisted Coiling as a Treatment Option for Acutely Ruptured Wide Neck Cerebral Aneurysm: Case Series of 118 Patients. Neurosurgery.87(6):1148-1156. doi: 10.1093/neuros/nyaa200.

281. Sirakov S, Sirakov A, Hristov H, Minkin K, Penkov M, Karakostov V. (2018) Early experience with a temporary bridging device (Comaneci) in the endovascular treatment of ruptured wide neck aneurysms. J Neurointerv Surg. 10(10):978-982. doi: 10.1136/neurintsurg-2017-013641.

282. Sirakov S, Sirakov A, Minkin K, Karakostov V, Raychev R. (2020b) Early clinical experience with Cascade: a novel temporary neck bridging device for embolization of intracranial aneurysms. J Neurointerv Surg. 12(3):303-307. doi: 10.1136/ neurintsurg-2019-015338.

283. Sirakov, A., Elhasan, H.A., Aguilar Pérez, M., Serna Candel, C., Bäzner, H., Henkes, H. (2020). Middle Cerebral Artery (M3) Aneurysm: Two "Mycotic" Aneurysms of the Middle Cerebral Artery Due to Bacterial Endocarditis; Endovascular Treatment of One Aneurysm with Glue (nBCA) Injection During Adenosine-Induced Asystole; Spontaneous Resolution of the Second Aneurysm. In: Henkes, H., Lylyk, P., Ganslandt, O. (eds) The Aneurysm Casebook. Springer, Cham. doi.org/10.1007/978-3-319-77827-3_165

284. Sirakov, SS et al. (2018) Our Experience and Contemporary Trends in Endovascular Treatment of Intracranial (Brain) Aneurysms. Comptes rendus de l'Acade'mie bulgare des Sciences, 71 (2), 280-287.

285. Sirakova K, Penkov M, Matanov S, Minkin K, Ninov K, Hadzhiyanev A, Karakostov V, Ivanova I, Sirakov S. (2022) Progressive volume reduction and long-term aneurysmal collapse following flow diversion treatment of giant and symptomatic cerebral aneurysms. Front Neurol. 13:972599. doi: 10.3389/fneur.2022.972599.

286. Sivenius J, Heinonen OP, Pyörälä K, Salonen J & Riekkinen P (1985) The incidence of stroke in the Kuopio area of east Finland. Stroke 16: 188-192.

287. Sluzewski M & van Rooij WJ (2005a) Reply to letter regarding interpretation of results of ACTIVE Study. AJNR Am J Neuroradiol 26: 2436-2437.

288. Sluzewski M & van Rooij WJ (2005b) Early rebleeding after coiling of ruptured cerebral aneurysms: incidence, morbidity, and risk factors.AJNR Am J Neuroradiol 26: 1739-1743.

289. Sluzewski M, Menovsky T, van Rooij WJ & Wijnalda D (2003) Coiling of very large or giant cerebral aneurysms: long-term clinical and serial angiographic results. AJNR Am J Neuroradiol 24: 257-262.

290. Sluzewski M, van Rooij WJ, Beute GN & Nijssen PC (2005) Late rebleeding of ruptured intracranial aneurysms treated with detachable coils. AJNR Am J Neuroradiol 26: 2542-2549.

291. Sluzewski M, van Rooij WJ, Slob MJ, Bescos JO, Slump CH & Wijnalda D (2004) Relation between aneurysm volume, packing, and compaction in 145 cerebral aneurysms treated with coils. Radiology 231: 653-658.
292. Spiotta AM, Miranpuri A, Hawk H, Chaudry MI, Turk AS, Turner RD. Balloon remodeling for aneurysm coil embolization with the coaxial lumen Scepter C balloon catheter: initial experience at a high volume center. J Neurointerv Surg. 2013 Nov;5(6):582-5. doi: 10.1136/neurintsurg-2012-010552.
293. Stehbens WE (1963) Histopathology of cerebral aneurysms. Arch Neurol 8: 272-285.
294. Stewart RM, Samson D, Diehl J, Hinton R & Ditmore QM (1980) Unruptured cerebral aneurysms presenting as recurrent, transient, neurologic deficits. Neurology 30: 47-51.
295. Stiebel-Kalish H, Maimon S, Amsalem J, Erlich R, Kalish Y & Rappaport HZ (2003) Evolution of oculomotor nerve paresis after endovascular coiling of posterior communicating artery aneurysms: a neuro-ophthalmological perspective. Neurosurgery 53: 1268-1273.
296. Studley MT, Robinson DH & Howe JF (2002) Delayed thromboembolic events nine weeks after endovascular treatment of an anterior communicating artery aneurysm: case report. AJNR Am J Neuroradiol 23: 975-977.
297. Sugiu K, Katsumata A, Kusaka N, Sasahara W, Tokunaga K, Martin JB, Rufenacht DA & Ohmoto T (2004) Combined use of electrolytically and mechanically detachable platinum coils for endovascular treatment of cerebral aneurysms--technical note. Neurol Med Chir (Tokyo) 44: 269-273.
298. Suzuki J & Ohara H (1978) Clinicopathological study of cerebral aneurysms. Origins, rupture, repair and growth. J Neurosurg 48: 505-514.
299. Tamatani S, Ito Y, Abe H, Koike T, Takeuchi S & Tanaka R (2002) Evaluation of the stability of aneurysms after embolization using detachable coils: correlation between stability of aneurysms and embolized volume of aneurysms. AJNR Am J Neuroradiol 23: 762-767.
300. Tanoue S, Kiyosue H, Kenai H, Nakamura T, Yamashita M & Mori H (2000) Three-dimensional reconstructed images after rotational angiography in the evaluation of intracranial aneurysms: surgical correlation. Neurosurgery 47: 866-871.
301. Taschner CA, Stracke CP, Dorn F, Kadziolka KB, Kreiser K, Solymosi L, Pham M, Buhk JH, Turowski B, Reith W, Elsheikh S, Meckel S, Janssen H, Hammer A, Beuing O, Jansen O, Urbach H, Knauth M, Jenkner C, Chapot R. Derivo

embolization device in the treatment of unruptured intracranial aneurysms: a prospective multicenter study. J Neurointerv Surg. 2021 Jun;13(6):541-546. doi: 10.1136/neurintsurg-2020-016303. Epub 2020 Sep 8.

302. Tau N, Sadeh-Gonik U, Aulagner G, Turjman F, Gory B, Armoiry X. The Woven EndoBridge (WEB) for endovascular therapy of intracranial aneurysms: Update of a systematic review with meta-analysis. Clin Neurol Neurosurg. 2018 Mar;166:110-115. doi: 10.1016/j.clineuro.2018.01.025.
303. Teunissen LL, Rinkel GJ, Algra A & van Gijn J (1996) Risk factors for subarachnoid hemorrhage: a systematic review. Stroke 27: 544-549.
304. Thorell W, Rasmussen P, Perl J, Masaryk T & Mayberg M (2004) Balloon-assisted microvascular clipping of paraclinoid aneurysms. Technical note. J Neurosurg 100: 713-716.
305. Thornton J, Bashir Q, Aletich VA, Debrun GM, Ausman JI & Charbel FT (2000) What percentage of surgically clipped aneurysms have residual necks? Neurosurgery 46: 1294-1298.
306. Thornton J, Debrun GM, Aletich VA, Bashir Q, Charbel FT & Ausman J (2002) Follow-up angiography of intracranial aneurysms treated with endovascular placement of Guglielmi Detachable coils. Neurosurgery 50: 239-250.
307. Tonn J, Hoffmann O, Hoffmann E, Schlake HP, Sorensen N & Roosen K (1999) "De novo" formation of intracranial aneurysms: who is at risk? Neuroradiology 41: 674-679.
308. Trivelato FP, Abud DG, Ulhôa AC, Waihrich ES, Abud TG, Castro Afonso LH, Nakiri GS, de Castro GD, Parente BSM, Dos Santos Silva R, Manzato LB, Bonadio LE, Viana DC, Vanzin JR, Baccin CE, Rezende MTS. Derivo Embolization Device for the Treatment of Intracranial Aneurysms. Stroke. 2019 Sep;50(9):2351-2358. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.025407. Epub 2019 Jul 10.
309. Tsutsumi K, Ueki K, Usui M, Kwak S & Kirino T (1998) Risk of recurrent subarachnoid hemorrhage after comlete obliteration of cerebral aneurysms. Stroke 29: 2511-2513.
310. Turjman F, Massoud TF, Sayre J & Vinuela F (1998) Predictors of aneurysmal occlusion in the period immediately after endovascular treatment with detachable coils: a multivariate analysis. AJNR Am J Neuroradiol 19: 1645-1651.

311. Valavanis A, Machado E & Chen JJ (1996) Aneurysm rupture during GDC treatment: incidence, management and outcome. Neuroradiology 38(supplement 2): 45.
312. Van Gijn J & Rinkel GJ (2001) Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. Brain 124: 249-278.
313. van Rooij SBT, Peluso JP, Sluzewski M, Kortman HG, van Rooij WJ. The New Low-Profile WEB 17 System for Treatment of Intracranial Aneurysms: First Clinical Experiences. AJNR Am J Neuroradiol. 2018 May;39(5):859-863. doi: 10.3174/ajnr.A5608. Epub 2018 Mar 22.
314. Vanninen R, Koivisto T, Saari T, Hernesniemi J & Vapalahti M (1999) Ruptured intracranial aneurysms: asute endovascular treatment with electrolytically detachable coils – a prospective randomized study. Radiology 211: 325-336.
315. Vanninen RL, Hernesniemi JA, Puranen MI & Ronkainen A (1996) Magnetic resonance angiographic screening for asymptomatic intracranial aneurysms: the problem of false negatives: technical case report. Neurosurgery 38: 838-840.
316. Vinuela F, Duckwiler G & Mawad M (1997) Guglielmi detachable coil embolization of acute intracranial aneurysm: perioperative anatomical and clinical outcome in 403 patients. J Neurosurg 86: 475-482.
317. Vollherbst DF, Berlis A, Maurer C, Behrens L, Sirakov S, Sirakov A, Fischer S, Maus V, Holtmannspötter M, Rautio R, Sinisalo M, Poncyljusz W, Janssen H, Wodarg F, Kabbasch C, Trenkler J, Herweh C, Bendszus M, Möhlenbruch MA. Periprocedural Safety and Feasibility of the New LVIS EVO Device for Stent-Assisted Coiling of Intracranial Aneurysms: An Observational Multicenter Study. AJNR Am J Neuroradiol. 2021 Jan;42(2):319-326. doi: 10.3174/ajnr.A6887.
318. Vollherbst DF, Chapot R, Wallocha M, Saatci I, Cekirge S, Rouchaud A, Mounayer C, Kocer N, Kizilkilic O, Sourour NA, Shotar E, Psychogios MN, Brehm A, Bendszus M, Möhlenbruch MA. First clinical multicenter experience with the new Scepter Mini microballoon catheter. J Neurointerv Surg. 2021 Mar;13(3):261-266. doi: 10.1136/neurintsurg-2020-016115.
319. Wakhloo AK, Lylyk P, de Vries J, Taschner C, Lundquist J, Biondi A, Hartmann M, Szikora I, Pierot L, Sakai N, Imamura H, Sourour N, Rennie I, Skalej M, Beuing O, Bonafé A, Mery F, Turjman F, Brouwer P, Boccardi E, Valvassori L, Derakhshani S, Litzenberg MW, Gounis MJ; Surpass Study Group. Surpass flow diverter in the

treatment of intracranial aneurysms: a prospective multicenter study. AJNR Am J Neuroradiol. 2015 Jan;36(1):98-107. doi: 10.3174/ajnr.A4078. Epub 2014 Aug 14.

320. Wallace M, Peerless A & Drake CG (1990) Giant intracranial aneurysms. In: Youmans JR Jr (ed) Neurological surgery. WB Saunders, Philadelphia, 1742-1762.
321. Wang F, Chen X, Wang Y, Bai P, Wang HZ, Sun T, Yu HL. Stent-assisted coiling and balloon-assisted coiling in the management of intracranial aneurysms: A systematic review & meta-analysis. J Neurol Sci. 2016 May 15;364:160-6. doi: 10.1016/j.jns.2016.03.041.
322. Wanke I, Dörfler A & Forsting M (2004) Intracranial aneurysms. In: Forsting M (ed) Intracranial vascular malformations and aneurysms. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 218.
323. Weber W, Bendszus M, Kis B, et al. A new self-expanding nitinol stent (Enterprise) for the treatment of wide-necked intracranial aneurysms: initial clinical and angiographic results in 31 aneurysms. Neuroradiology. 2007, 49:555-561.
324. Weber W, Siekmann R, Kis B & Kuehne D (2005) Treatment and follow-up of 22 unruptured wide-necked intracranial aneurysms of the internal carotid artery with Onyx HD 500. AJNR Am J Neuroradiol 26: 1909-1915.
325. Weir B & MacDonald L (1996) Intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage: an overview. In: Wilkins RH & Rengachary SS (eds) Neurosurgery. St Louis, McGraw-Hill, 2191- 2213.
326. Wermer MJ, Greebe P, Algra A & Rinkel GJ (2005b) Incidence of recurrent subarachnoid hemorrhage after clipping for ruptured intracranial aneurysms. Stroke 36: 2394-2399.
327. Wermer MJ, van der Schaaf IC, Velthuis BK, Algra A, Buskens E & Rinkel GJ for ASTRA Study Group (2005a) Follow-up screening after subarachnoid haemorrhage: frequency and determinants of new aneurysms and enlargement of existing aneurysms. Brain 128: 2421-2429.
328. Westerlaan HE, van der Vliet AM, Hew JM, Meiners LC, Metzemaekers JD, Mooij JJ & Oudkerk M (2005) Time-of-flight magnetic resonance angiography in the follow-up of intracranial aneurysms treated with Guglielmi detachable coils. Neuroradiology 47: 622-629.
329. Wiebers DO & International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms investigators (ISUIA) (2003) Unruptured intracranial aneurysms: natural history,

clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. Lancet 362: 103-110.

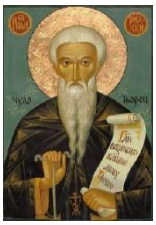
330. Wiebers DO, Whisnant JP, Sundt TM Jr & O'Fallon WM (1987) The significance of unruptured intracranial aneurysms. J Neurosurg 66: 23-29.
331. Willinsky R & terBrugge K (2000) Use of a second microcatheter in a management of a perforation during endovascular treatment of a cerebral aneurysm. AJNR Am J Neuroradiol 25: 1537-1539.
332. Willinsky RA, Taylor SM, terBrugge K, Farb RI, Tomlinsson G & Montanera W (2003) Neurologic complications of cerebral angiography: prospective analysis of 2,899 procedures and review of the literature. Radiology 227: 522-528.
333. Wills S, Ronkainen A, van der Voet M, Kuivaniemi H, Helin K, Leinonen E, Frösen J, Niemelä M, Jääskeläinen J, Hernesniemi J & Tromp G (2003) Familial intracranial aneurysms. An analysis of 346 multiplex Finnish families. Stroke 34: 1370-1374.
334. Winn HR, Richardson AE & Jane JA (1977) The long-term prognosis in untreated cerebral aneurysms: I. The incidence of late hemorrhage in cerebral aneurysm: a 10-year evaluation of 364 patients. Ann Neurol 1: 358-370.
335. Wirth FP, Laws ER Jr, Piepgras D & Scott RM (1983) Surgical treatment of incidental intracranial aneurysms. Neurosurgery 12: 507-511.
336. Woo D, Khoury J, Haverbusch MM, et al. Smoking and family history and risk of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurology. 2009;72(1):69–72.
337. Yamada N, Hayashi K, Murao K, Higashi M & Iihara K (2004) Time-of-flight MR angiography targeted to coiled intracranial aneurysms is more sensitive to residual flow than is digital subtraction angiography. AJNR Am J Neuroradiol 257: 1154-1157.
338. Yasargil MG & Fox JL (1975) The microsurgical approach to intracranial aneurysms. Surg Neurol 3: 7-14.
339. Yasargil MG (1984) Microsurgical anatomy of the basal cisterns and vessels of the brain, diagnostic studies, general operative techniques and pathological considerations of the intracranial aneurysms. Volume 1. Georg Thieme Verlag, New York.
340. Zaidat OO, Hanel RA, Sauvageau EA, Aghaebrahim A, Lin E, Jadhav AP, Jovin TG, Khaldi A, Gupta RG, Johnson A, Frei D, Loy D, Malek A, Toth G, Siddiqui A, Reavey-Cantwell J, Thomas A, Hetts SW, Jankowitz BT; ATLAS Investigators. Pivotal Trial of the Neuroform Atlas Stent for Treatment of Anterior Circulation

Aneurysms: One-Year Outcomes. Stroke. 2020 Jul;51(7):2087-2094. doi: 10.1161/STROKEAHA. 119.028418.

341. Zhang X, Zuo Q, Tang H, Xue G, Yang P, Zhao R, Li Q, Fang Y, Xu Y, Hong B, Huang Q, Liu J. Stent assisted coiling versus non-stent assisted coiling for the management of ruptured intracranial aneurysms: a meta-analysis and systematic review. J Neurointerv Surg. 2019 May;11(5):489-496. doi: 10.1136/neurintsurg-2018-014388.
342. Zheng Y, Liu Y, Leng B, Xu F, Tian Y. Periprocedural complications associated with endovascular treatment of intracranial aneurysms in 1764 cases. J Neurointerv Surg. 2016 Feb;8(2):152-7. doi: 10.1136/neurintsurg-2014-011459.
343. Zuurbier CCM, Molenberg R, Mensing LA, Wermer MJH, Juvela S, Lindgren AE, Jääskeläinen JE, Koivisto T, Yamazaki T, Uyttenboogaart M, van Dijk JMC, Aalbers MW, Morita A, Tominari S, Arai H, Nozaki K, Murayama Y, Ishibashi T, Takao H, Gondar R, Bijlenga P, Rinkel GJE, Greving JP, Ruigrok YM. Sex Difference and Rupture Rate of Intracranial Aneurysms: An Individual Patient Data Meta-Analysis. Stroke. 2022 Feb;53(2):362-369. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.035187.
344. Маринов М, Романски К, Бусарски В, Сираков С, Христов Х, Бусарски А, Рангелов Х, Каменов Б, Пенков М. (2013) Интракраниални аневризми: съвременни тенденции в неврохирургичното третиране в една институция. Bulg Neurosurg, 18(1-2).

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение № 1



УНИВЕРСИТЕТСКА БОЛНИЦА
МБАЛ „Св. Иван Рилски“ ЕАД – София
Отделение по образна диагностика

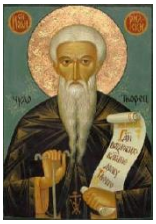
1431, София, бул. „Акад. Иван Гешов” 15, тел. 02 9523629

Скала на Hunt&Hess

Стадий	Описание
1-ви стадий	болен в съзнание, асимптомен или с леко изразено главоболие и леко доловима вратна ригидност;
2-ри стадий	болен в съзнание, с умерено или тежко главоболие, изразена вратна ригидност и синдром на менингорадикуларно дразнене (СМДР), без неврологичен дефицит, с изключение на пареза на черепномозъчен нерв (III ЧМН);
3-ти стадий	сомнолентен, СМРД, лек неврологичен дефицит;
4-ти стадий	сопор, умерен до тежък неврологичен дефицит (хемипареза), децеребрационна ригидност и вегетативни нарушения;
5-и стадий	дълбока кома, децеребрационна ригидност.

По Hunt WE, Hess RM, 1968.

Приложение № 2



УНИВЕРСИТЕТСКА БОЛНИЦА
МБАЛ „Св. Иван Рилски“ ЕАД – София
Отделение по образна диагностика

1431, София, бул. „Акад. Иван Гешов” 15, тел. 02 9523629

modified Rankin scale (mRS)

0 – Без симптоми

1 – Без сигнификантен дефицит

Възможност за изпълнение за всички ежедневни действия, но с наличие на някои симптоми.

2 – Лек неврологичен дефицит

Възможност да извършва всички свои задачи без чужда помощ, но не може да се справи с всички предишни действия.

3 – Средноизразен дефицит

С наличие на помощ от придружител, но се движи самостоятелно.

4 – Среден към изразен неврологичен дефицит

Невъзможност да се обслужва сам, без чужда помощ, и невъзможност да ходи самостоятелно.

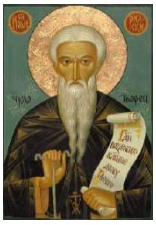
5 – Изразен неврологичен дефицит

Нужда от постоянна специализирана помощ, прикован към леглото, ин-континенция на тазови резервоари.

6 – Смърт

По John Rankin, 1957.

Приложение № 3



УНИВЕРСИТЕТСКА БОЛНИЦА
МБАЛ „Св. Иван Рилски“ ЕАД – София
Отделение по образна диагностика

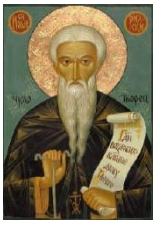
1431, София, бул. „Акад. Иван Гешов” 15, тел. 02 9523629

Fisher scale (Скала на Фишер)

Степен	Описание
1	• без данни за САХ или интравентрикулна хеморагия (ИВХ) • честота на симптоматичния вазоспазъм: 21%
2	• дифузна тънка (< 1 mm) САХ • без наличие на съсиреци • честота на симптоматичния вазоспазъм: 25%
3	• локализирани съсиреци и/или слоеве кръв с дебелина > 1 mm • без ИВХ • честота на симптоматичния вазоспазъм: 37%
4	• дифузна или без наличие на САХ • наличие на интракраниална хеморагия или ИВХ • честота на симптоматичния вазоспазъм: 31%

По Fisher CM et al., 1980.

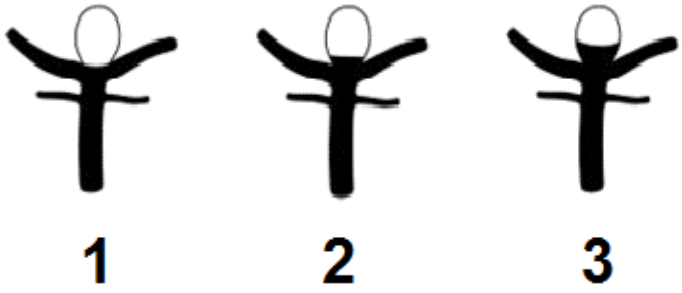
Приложение № 4



УНИВЕРСИТЕТСКА БОЛНИЦА
МБАЛ „Св. Иван Рилски“ ЕАД – София
Отделение по образна диагностика

1431, София, бул. „Акад. Иван Гешов” 15, тел. 02 9523629

Скала на Raymond-Roy



1 – пълна оклузия (липсва изпълване);

2 – изпълване с контраст само в областта на аневризмалната шийка;

3 – изпълване на аневризмалния сак с контрастна материя.

По Roy D, Milot G, Raymond J, 2001.

Приложение № 5

Информирано съгласие УМБАЛ “Св. Иван Рилски”



УНИВЕРСИТЕТСКА БОЛНИЦА
МБАЛ “СВ. ИВАН РИЛСКИ” ЕАД-СОФИЯ
1431, София, бул. “Акад. Иван Гешов” 15. тел. 02 9523629
ОТДЕЛЕНИЕ ПО ОБРАЗНА ДИАГНОСТИКА
СЕКТОР ПО ИНВАЗИВНА ОБРАЗНА ДИАГНОСТИКА И ИНТЕРВЕНЦИОНАЛНА РЕНТГЕНОЛОГИЯ

БАЗИСНА ИНФОРМАЦИЯ

ЗА ПРОВЕЖДАНЕ НА РАЗЯСНИТЕЛЕН РАЗГОВОР ЗА:

Лични данни:	**АНГИОГРАФСКО ИЗСЛЕДВАНЕ** ☐ да ☐ не **ИНТЕРВЕНЦИОНАЛНА ПРОЦЕДУРА** ☐ да ☐ не За изследван регион на тялото:

Драги Пациентки, драги Пациенти, драги Родители,

Вашата лекарка/Вашият лекар са Ви предложили провеждането на **АНГИОГРАФСКО ИЗСЛЕДВАНЕ**, за да се диагностицира предполагаемо заболяване или то да бъде отхвърлено **И/ИЛИ ИНТЕРВЕНЦИОНАЛНА ПРОЦЕДУРА**, за да се приложи малко инвазивна терапевтична процедура. Преди началото на изследването и/или терапевтичната процедура ще бъдете информиран относно протичането им, възможните рискове и последствия, както и за възможните алтернативи. Този разяснителен лист трябва да ви подготви за **разговора с лекаря** и да документира най-важните точки.

● **Какво представлява АНГИОГРАФСКОТО ИЗСЛЕДВАНЕ?**
Ангиографското изследване по същество е изследване на артериалните и венозните съдове на органите на човешкото тяло. То се провежда със специализирана рентгенова апаратура наречена **„ангиограф“** чрез въвеждане на различни **катетри** в артериалните и/или венозните съдове. През катетрите се инжектира контрастна материя и по този начин артериалните и венозните съдове се визуализират. Изследването се провежда в повечето случаи с местна упойка, но в определени случаи използването на обща анестезия може да се наложи

● **Какво представлява ИНТЕРВЕНЦИОНАЛНАТА ПРОЦЕДУРА?**
При установяване на заболяване на някой от артериалните и/или венозните съдове в хода на ангиографското изследване или на следващ етап може да ви бъде предложено малко инвазивно лечение. При това лечение се използват различни техники, които най-общо се свеждат до:
Поставяне на **„стентове“** или използване на **„балони“** с оглед реканализиране на стеснен съдов сегмент.
Поставяне на **„спирали“** с цел неоперативно лечение на аневризми.
Използване на **„тъканни лепила“** с оглед лечение на артериовенозни малформации.

● **Как протича изследването?**

● **Как протича интервенционалната процедура?**

Алтернативни методи:

До известна степен алтернативни методи са Компютър-томографската и Магнитно-резонансната ангиографии, но те са диагностични методи, които се прилагат преди ангиографското изследване и в определени случаи не могат да осигурят нужната информация. В тези случаи се предлага ангиографско изследване.

Алтернатива на **„интервенционалната вътресъдова процедура“** е единствено отворената хирургия.

● **Има ли ограничения за АНГИОГРАФСКОТО ИЗСЛЕДВАНЕ И/ИЛИ ИНТЕРВЕНЦИОНАЛНАТА ПРОЦЕДУРА?**

Предвид инвазивността на изследването редица състояния биха могли да бъдат обсъждани като противопоказания. Тук трябва да се споменат:

- Алергии предвид използането на контрастни материи и анестезии;
- Тежки системни заболявания;
- Неконтролирани нарушения в кръвосъсирването;
- Нарушения в отделителната функция на бъбреците;
- Нарушения в чернодробния метаболизъм;
- Бременност.

Повечето от тези състояния могат да бъдат контролирани след сериозно обсъждане на Вашето състояние с лекуващия Ви лекар и адекватна подготовка.

1. Имате ли поставен пейсмейкър?	☐ да	☐ не
2. Имате ли поставени метални предмети в тялото (метални протези, съдови клипсове или чужди метални тела)?	☐ да	☐ не
3. Провеждани ли са ви операции на сърцето или главата?	☐ да	☐ не
4. Страдате ли от алергии (астма, сенна хрема)	☐ да	☐ не
5. Забелязали ли сте реакции на свръхчувствителност (към лейкопласт, латекс, медикаменти, храни)	☐ да	☐ не
6. Жени в детеродна възраст: Има ли възможност да сте бременна? (ако да - в кой месец)	☐ да	☐ не

● **ВЪЗМОЖНИ УСЛОЖНЕНИЯ:**

Съществува възможност при тези процедури да се получат инфекции, сърцеви във вените и белите дробове, кръвоизливи, алергични реакции, дори и смъртен изход. Освен това съществуват следните други рискове във връзка с определената от конкретното състояние процедура:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Анестезията крие допълнителни рискове и опасности, свързани с използваните анестетични (обезболяващи) средства по време на планираните и допълнителните процедури, които се свеждат до дихателни нарушения, алергична реакция, парализа, мозъчни увреждания и дори смърт. Рисковете и опасностите в резултат от употребата на обезболяващи средства могат да варират от леко неразположение до увреждане на гласните струни, зъбите и очите.

Предоставена ми бе възможност да задавам въпроси относно състоянието ми, алтернативните форми на лечение и изследване, а също така и рисковете, ако планираните изследвания и/или лечение не се проведат.

Аз смятам, че съм получил достатъчна информация, за да дам съгласието си.

● **ИНФОРМИРАНО СЪГЛАСИЕ:**

1. Аз доброволно моля д-р .....

и .....

като мой лекуващ екип, техните сътрудници и медицинския персонал, чиято помощ ще бъде необходима за грижите по моето състояние, обяснено ми като:

.....

.....

.....

.....

2. Аз разбирам, че следните диагностични и/или лечебни процедури са предвидени за мен и аз доброволно ги приемам и потвърждавам:

.....

.....

3. Аз разбирам, че моят лекуващ екип може да открие други, по-различни фактори и състояния, които изискват допълнителни или различни от първоначално предвидените процедури. Аз упълномощавам моя лекуващ екип, неговите сътрудници и медицинския персонал, чиято помощ ще бъде необходима, да извършат и проведат всички онези процедури, които са необходими и препоръчителни от професионална гледна точка.

4. Аз съм съгласен/не съм съгласен да бъдат използвани кръв или кръвни продукти по предназначение, ако се сметне за необходимо (**вярното се подчертава**). Известно ми е, че преливането на дарителска кръв и други кръвни продукти може да доведе до усложнения като: заразяване с хепатит В и С, СПИН, малария и други инфекции, предавани по кръвен път, а също така да причини тежки реакции на несъвместимост между фактори на кръвта на дарителя и приемателя, алергични реакции, шок, треска и др.

5. Аз съм наясно, че не могат да ми бъдат дадени гаранции за резултата от лечението.

6. Както може да има рискове и опасности за състоянието ми в момента от неприлагане на посочените диагностични методи и/или лечение, такива рискове и опасности могат да съществуват и при извършване на диагностични и/или лечебни процедури, предвидени за мен. Аз разбирам, че съществува възможност при тези процедури да се получат инфекции, сърцеци във вените и белите дробове, кръвоизливи, алергични реакции, дори и смъртен изход. Аз разбирам също, че съществуват следните други рискове във връзка с определената при моето конкретно състояние процедура.

7. Аз разбирам, че анестезията крие допълнителни рискове и опасности, но съм съгласен да бъдат използвани анестетични (обезболяващи) средства по време на планираните и допълнителните процедури.
Аз разбирам, че могат да възникнат известни усложнения от използването на анестетични средства.
Аз заявявам, че настоящият формуляр ми бе разяснен подробно, че съм го прочел или са ми го прочели и аз съм наясно със съдържанието.

Пациент: .....
(трите имена)

Подпис: ..... Дата: .....

Ако пациентът е недееспособен и не може да се подпише или да потвърди съгласието си или е непълнолетен, моля попълнене следното:
1. Пациентът не може да се подпише или да даде съгласието си, защото: .....
.....
.....
.....
2. Връзката ми с пациента е: .....
.....
.....
и подписах настоящия формуляр от името на пациента и вместо него.
Законен представител на пациента (в определените случаи):

Подпис: ..... Дата: .....

Лекар, дал разяснението: .....
(трите имена)

Подпис: .....

Прочетено на пациента от (ако той не е в състояние да го прочете): .....
.....

Подпис: .....

- **В случай на отказ от изследването:**

Пациентката / Пациента след изчерпателен разговор отказва предложеното изследване.
Тя/Той получи информация относно възможните последствия (недиагностициране на болестта и нейното тежко протичане).

.....
(място, дата, време)

....
(Подпис на лекаря) (Подпис на пациента)

Приложение № 6



УНИВЕРСИТЕТСКА БОЛНИЦА
МБАЛ "СВЕТИ ИВАН РИЛСКИ" ЕАД-СОФИЯ
1431, София, бул. „Акад. Иван Гешов" 15, тел.: 02 9523629
ОТДЕЛЕНИЕ ПО ОБРАЗНА ДИАГНОСТИКА
СЕКТОР ПО ИНВАЗИВНА ОБРАЗНА ДИАГНОСТИКА И ИНТЕРВЕНЦИОНАЛНА РЕНТГЕНОЛОГИЯ

ДЕКЛАРАЦИЯ
ЗА ИНФОРМИРАНО СЪГЛАСИЕ НА ПАЦИЕНТА

Долуподписаният(та) .....

бях информиран от д-р .....

относно характера на моето заболяване, както и евентуалните рискове и усложнения, свързани с него и предлаганото ми лечение.

Съгласен(а) съм с предложеното ми лечение.

Декларатор: ..... Дата: .....

Приложение № 7

Вх. № 7 / 09.09.2022



УНИВЕРСИТЕТСКА БОЛНИЦА
МБАЛ "Св.Иван Рилски" ЕАД - София
Отделение по „Образна диагностика"
1431, София, бул. „Акад.Иван Гешов" 15, тел. 02 9523629

До Доц. д-р Цветанка Петранова, дм
Председател на Етична Комисия
При УМБАЛ „Св. Иван Рилски" ЕАД

От: Проф. д-р Станимир Стефанов Сираков, дм, Началник Сектор Интервенционална рентгенология към Отделение по образна диагностика на УМБАЛ „Св. Иван Рилски" ЕАД; Професор към Катедра по образна диагностика, Медицински факултет, МУ – София

Относно: Провеждането на ретроспективен клиничен анализ на пациенти с мозъчни аневризми преминали през УМБАЛ „Св. Иван Рилски" за диагностика и лечение

Уважаема доц. Петранова,

Моля да ми бъде разрешено осъществяването на задълбочен ретроспективен анализ на пациенти с мозъчни аневризми преминали през УМБАЛ „Св. Иван Рилски" ЕАД за периода Януари 2010 – Август 2022 г. Изследванията и получените данни ще бъдат използвани за създаването на дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степна „Доктор на науките" в Медико-клиничната област.

С уважение,
Проф. д-р С. Сираков, дм

БЛАГОДАРНОСТИ

Създаването и написването на този дисертационен труд не би било възможно без безусловната подкрепа на моите наставници, учители и ментори през годините – доц. Пенков, проф. Хаджидеков и д-р Тодоров, както и подкрепата, професионалното отношение и насоките на колегите ми от Клиниката по неврохирургия на УМБАЛ „СВ. Иван Рилски“ – Проф. Каракостов, д-р Христов, доц. Минкин, Доц. Хаджиянев и д-р Нинов. Искам да благодаря и на целия екип от Клиниката по анестезиология и интензивно лечение към УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ за успешната съвместна работа и грижата за всички пациенти, включени в дисертационния труд.

Благодаря на моя екип към сектора по Интервенционална рентгенология за усърдната и перфектна работа през годините и за изграждането на работещо отделение на най-високо европейско ниво!

Не на последно място искам да благодаря и на цялото ми семейство за всеотдайната подкрепа!