

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

КАТЕДРА ПО ОБРАЗНА ДИАГНОСТИКА

Д-Р СВЕТОЗАР ЖИВКОВ МАТАНОВ

**НЕКОНВЕНЦИОНАЛНИ ЕНДОВАСКУЛАРНИ
МЕТОДИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ
НА НЕРУПТУРИРАЛИ БИФУРКАЦИОННИ МОЗЪЧНИ
АНЕВРИЗМИ С ШИРОКА ШИЙКА**

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

за присъждане на образователна и научна степен „ДОКТОР“

Област на висше образование: 7. „Здравеопазване и спорт“

Професионално направление: 7.1 „Медицина“

Докторска програма: „Образна диагностика и интервенционална рентгенология“

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ: Проф. д-р Станимир Стефанов Сираков, д.м.н.

София, 2024

СЪДЪРЖАНИЕ

I.	СПИСЪК С ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ.....	3
1.	Съкращения на кирилица	3
2.	Съкращения на латиница.....	3
II.	ВЪВЕДЕНИЕ.....	4
III.	ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР	6
1.	Епидемиология.....	6
2.	Рискови фактори.....	6
	2.1Рискови фактори, предразполагащи към формиране на мозъчни аневризми.....	7
	2.2Рискови фактори, асоциирани с повишен риск от руптура на мозъчна аневризма	8
3.	Патогенеза и патоанатомични промени в стената на мозъчните аневризми.....	9
4.	Артериалната бифуркация като таргетна локализация за развитие на мозъчни аневризми	13
5.	Класификация на мозъчните аневризми	14
6.	Клинична картина при пациенти с неруптурирани мозъчни аневризми	15
7.	Образнодиагностични методи.....	15
	7.1ДСА (дигитално субтрахирана ангиография)	16
	7.2КТА (компютърнотомографска ангиография).....	17
	7.3МРТ (магнитнорезонансна томография).....	18
8.	Терапевтични подходи при лечението на мозъчните аневризми – методи на васкуларната неврохирургия	20
9.	Терапевтични подходи при лечението на мозъчните аневризми – методи на интервенционалната неврорентгенология	24
	9.1Историческа препратка към събития, станали предпоставка за развитие на съвременната интервенционална неврорентгенология	24
	9.2Ендоваскуларно лечение на неруптурирани бифуркационни мозъчни аневризми с широки шийки – проблем, все още търсец своето оптимално решение	29
IV.	ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	43
1.	Цел.....	43
2.	Задачи	43
V.	МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ.....	44
1.	Материал.....	44
2.	Методи.....	45
	2.1Демографски и клинични данни на пациентите, включени в изследването.....	45
	2.2Предоперативна подготовка и оценка на пациентите	45
	2.3Геометрични характеристики на аневризмалния сак и прилежащите съдове	46

2.4	Ендоваскуларни процедури	47
2.5	Оценка на профила на безопасност	55
2.6	Оценка на ефекта от лечението.....	56
2.7	Статистически методи	57
VI.	РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ	58
1.	Демографски данни и рискови фактори на всички включени в настоящия дисертационен труд пациенти.....	58
2.	Характеристика на аневризмите	61
3.	Оценка и анализ на получените резултати по отношение на безопасността и ефективността на ендоваскуларната процедура по групи	72
3.1	Група 1 – пациенти, третирани посредством WEB	72
3.2	Група 2 – пациенти, третирани посредством перманентно стент-асистирано койлиране.....	79
3.3	Група 3 – пациенти, третирани посредством „flow-diverter“ стент	87
4.	Сравнение на получените резултати между отделните групи по отношение на безопасността на метода	95
5.	Сравнение на получените резултати между отделните групи по отношение на ефективността на метода	97
6.	Клинични случаи.....	101
6.1	Пациенти, третирани посредством WEB	101
6.2	Пациенти, третирани посредством перманентно стент-асистирано койлиране.....	104
6.3	Пациенти, третирани посредством „flow-diverter“ стент	110
VII.	ИЗВОДИ.....	114
VIII.	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	115
IX.	ПРЕПОРЪКИ.....	118
X.	ПРИНОСИ	119
XI.	БИБЛИОГРАФИЯ.....	120
XII.	ПРИЛОЖЕНИЯ.....	138
1.	Приложение № 1. Модифициран скор на Rankin (modified Rankin Score)	138
2.	Приложение № 2. Таблица за избор на подходящ размер от интрасакуларния имплант – WEB SL	139
	БЛАГОДАРНОСТИ	140

I. СПИСЪК С ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

1. Съкращения на кирилица

АВМ – артерио-венозни малформации

(а)САК – (аневризмален) субарахноидален кръвоизлив

ГМК – гладкомускулни клетки

ДСА – дигитално субтрахирана ангиография

ИБЦ – изобутил-2-цианоакрилат

КТ/КТА – компютърен томограф/компютърнотомографска ангиография

МАК – мембрана-атакуващ комплекс

ММП – матриксни металопротеинази

МР/МРТ(А) – магнитен резонанс/магнитнорезонансна томография (ангиография)

МХП-1 – моноцитен хемоатрактант протеин-1

ПКК – пълна кръвна картина

ХЕМА – хидроксиетилметакрилат

2. Съкращения на латиница

АСА – anterior cerebral artery

AcomA – anterior communicating artery

DFT – drawn filled tube

DSA – digital subtraction angiography

EVAl – ethylene vinyl alcohol copolymer

FD – flow-diverter

HPC – hydrophilic polymer coating

ICA – internal carotid artery

IL-1 β – interleukin-1 β

ISAT – International Subarachnoid Aneurysm Trial

ISUIA – International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms

MCA – middle cerebral artery

MIP – maximum intensity projection

mRS – modified Rankin scale

MW – movable wire

POD – para-operational device

SD – standard deviation

SPSS – Statistical Package for the Social Sciences

TNF- α – tumor necrosis factor- alpha

TOF – time-of-flight

VR – virtual reality

WEB – Woven Endobridge

WEB DL – Woven Endobridge Double Layer

WEB SL – Woven Endobridge Single Layer

WEB SLS – Woven Endobridge Single Layer Spherical

II. ВЪВЕДЕНИЕ

Терминът аневризма произхожда от гръцката дума *aneurýnein* и означава „разширение“ или „разширявам се“. Мозъчните аневризми представляват фокална дилатация на интракраниалните артерии. Разпространението им в общата популация е около 3% (Vlak *et al.*, 2011). Мозъчните аневризми представляват сериозен здравен проблем, тъй като субарахноидалният кръвоизлив (САК), настъпващ вследствие на тяхната руптура, е състояние, асоциирано със значителни здравни последици. Половината от пациентите със САК са на възраст под 55 год., при една трета от тях състоянието завършва летално в първите дни до седмици след инициалния кръвоизлив, а по-голяма част от оцелелите остават със значителен неврологичен и/или когнитивен дефицит. Пораженията, които се отнасят до загубени продуктивни години от живота, са съизмерими с тези, причинени вследствие на исхемичния мозъчен инсулт (De Rooij *et al.*, 2007; Etminan *et al.*, 2019).

В последните години високоспециализираните и по-чувствителни методи на образната диагностика като магнитнорезонансната томография добиха все по-широко разпространение сред населението. В резултат на това се наблюдава ръст в диагностицирането на инцидентни, неруптурирани мозъчни аневризми. Оттук произлизат и много въпроси, които все още не са намерили конкретен отговор като: трябва ли да бъде извършена превантивна оклузия на аневризмата, ако да, с какъв метод – микрохирургия или с ендоваскуларна емболизация; ако не се предприеме превантивна оклузия, трябва ли да се проследява аневризмата (на какъв период от време, с какъв метод), препоръчва ли се медикаментозно лечение или промени в начина на живот, които да редуцират риска от руптура (European Stroke Organization Guidelines for Management of Intracranial Aneurysms and Subarachnoid Hemorrhage). Превантивна оклузия на аневризмата се препоръчва да бъде извършена при пациенти, при които рискът от усложненията, свързани с потенциално извършената интервенция, е по-нисък от предполагаемия 5-годишен кумулативен риск от руптура (Etminan *et al.*, 2022).

След публикуване на резултатите от проучванията ISAT (International Subarachnoid Aneurysm Trial) и ISUIA (International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms) ендоваскуларното койлиране се оказва потенциална алтернатива на утвърдения до този момент метод на микроваскуларно клипсиране

и прогресивно стана метод на първи избор при третиране както на руптурирани, така и на неруптурирани мозъчни аневризми (Wiebers, 2003; Molyneux *et al.*, 2005). Ендоваскуларният метод показва и своите ограничения при третиране на определен подтип мозъчни аневризми, а именно тези с по-комплексна анатомия, изразяваща се в неясно дефинирана шийка, и локализирани на артериална бифуркация. Бифуркациите са местата, на които се развиват най-често аневризмалните разширения. При бифуркационните мозъчни аневризми с широка или неясно дефинирана шийка, обикновено един или двата артериални клона от бифуркацията водят своето начало от аневризмалната шийка. При тези условия формирането на стабилна маса от койлове в аневризмалния сак, без компрометиране на кръвотока в прилежащите съдове е значително предизвикателство. Освен риска от настъпване на тромбоемболични усложнения, свързани със самата процедура, при този тип аневризми се наблюдава и много по-висок процент на реканализация, съответно и необходимост от ретретиране. Тези недостатъци на ендоваскуларното лечение доведоха до развитието на нови устройства и техники за справяне с описаните предизвикателства. Подобни техники са например: балон-асистираното койлиране, стент-асистираното койлиране, интралуминалните устройства, централизиращи кръвния ток, и интрасакуларните импланти. Обогащането на инструментариума на интервенционалните невrorентгенолози с устройства и произлизащи от тях техники доведе до възможността да бъдат ефективно третирани изключително сложни аневризми, за които в миналото ендоваскуларният метод е бил смятан за неприложим. Въпреки това наблюдаваните резултати при приложението на съвременните методи и устройства показват, че те са все още недостатъчно ефективни и употребата им е свързана с непренебрежим процент усложнения, поради което лечението на бифуркационните мозъчни аневризми с широки шийки остава актуален, ненапълно разрешен проблем, за който все още се търси най-оптимално решение (Vakharia, Munich и Siddiqui, 2019).

III. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

1. Епидемиология

Честотата на разпределение на неруптуриралите мозъчни аневризми в общата популация се определя на около 3.2%, като средната възраст на пациентите, при които се открива патологията, е около 50 години. По отношение на разпределението по пол се отчитат различия спрямо възрастта. До 50-годишна възраст мозъчните аневризми се срещат с приблизително еднаква честота и при двата пола. Това съотношение се променя след 50-годишна възраст в 2:1, за сметка на по-високата честота при женския пол. Смята се, че това увеличение се дължи на намаляване нивата на плазмения естроген, което води до редукция в съдържанието на колаген в съдовата стена (Vlak *et al.*, 2011).

Честотата на руптура на мозъчните аневризми, водеща до субарахноидална хеморагия в световен мащаб, е около 10 на 100 000 пациенти, като тя е по-висока при някои популации, като например финландци и японци. Тази честота не може да бъде обяснена с по-честото разпространение на аневризмите при тези популации (Vlak *et al.*, 2011).

В България честотата на аСАК е сред най-високите в света, засягайки приблизително около 6-16 на 100 000 пациенти годишно. Поради това те представляват национален здравен проблем с голяма социална и икономическа значимост (Национален консенсус за профилактика, диагноза и лечение на мозъчно-съдовите заболявания, 2020 г).

2. Рискови фактори

Рисковите фактори, свързани с интракраниалните аневризми, могат да бъдат групирани на базата на различни критерии. В зависимост от това до каква степен могат да бъдат повлияни от външна намеса, рисковите фактори се разделят на модифицируеми и немодифицируеми. Към първата група се отнасят: тютюнопушене, употреба на алкохол, артериална хипертония, високи плазмени нива на липиди, инфекциозни причинители и травма върху съдовата стена. Към немодифицируемите рискови фактори се отнасят: женският пол и различни генетични фактори. Друго разделение на рисковите фактори е на свързани с формиране на мозъчна аневризма и свързани с нейната руптура.

2.1 Рискови фактори, предразполагащи към формиране на мозъчни аневризми

Проведен през 2011 г. метаанализ, включващ 1450 неруптурирани мозъчни аневризми при 94 912 пациенти от 21 различни държави, определя автозомно-доминантната бъбречна поликистоза, наличието на фамилна анамнеза за мозъчна аневризма или САК, женския пол и напредналата възраст като фактори, свързани със значително по-висок риск за наличие на мозъчна аневризма (Vlak *et al.*, 2011). Тютюнопушенето и артериалната хипертония са добре познати рискови фактори, свързани с развитието на мозъчни аневризми, доказани в няколко проучвания при различни популации (Chalouhi *et al.*, 2011). Друго съвременно проучване открива, че пациенти с бicuspidална аортна клапа имат 10 пъти по-голям шанс да развият мозъчна аневризма (Schievink *et al.*, 2010). Синдромът на Елерс-Данлос IV е рядко заболяване, при което е нарушен синтезът на колаген тип III, в резултат на което съдовата стена става „по-чуплива“, предразполагайки пациентите към развитието на мозъчни аневризми, а също така и артериални дисекции и каротидо-кавернозни фистули (Kato *et al.*, 2001).

По отношение на разпределението при половете мозъчните аневризми са по-често срещани при индивиди от женски пол, като тази тенденция става особено отчетлива само по време на пери- и постменопаузния период (Mhurchu *et al.*, 2001). Ранното настъпване на менопауза се асоциира с повишен риск от развитие на мозъчна аневризма, а хормон-заместителната терапия има протективна роля по отношение на развитие на САК (De Rooij *et al.*, 2007; Ding *et al.*, 2013). Проучвания при животни доказват значителната протективна роля на естрогена както по отношение на формирането, така и в прогресията на мозъчните аневризми (Jamous *et al.*, 2005). Защитната роля на естрогените се смята, че е свързана с благоприятните им ефекти върху възпалителната реакция в мозъчните съдове и функцията на ендотелните клетки.

В България не съществува програма за скрининг на пациенти за откриване на мозъчни аневризми. От евентуален скрининг полза биха имали пациенти с положителна фамилна анамнеза. Експерти препоръчват да бъде извършван скрининг на всички пациенти с двама засегнати роднини първа линия поради високата честота на мозъчни аневризми в тези групи (Rinkel, 2005; Chalouhi *et al.*, 2011). Смята се, че от вероятна полза би бил и скринингът на пациенти с наличие на един роднина по първа линия, ако има някой от следните фактори за

развитие на мозъчна аневризма като: женски пол, напреднала възраст, активно тютюнопушене, хипертония или засегнатият роднина да е с множество аневризми, диагностицирани в ранна възраст.

2.2 Рискови фактори, асоциирани с повишен риск от руптура на мозъчна аневризма

Годишният риск за развитие на руптура при пациент с наличие на мозъчна аневризма, независимо от други екзо- и ендогенни фактори, по последни данни от японско проучване се определя на около 0.95%. Същото проучване открива, че големите аневризми, аневризми, водещи своето начало от предна или задна свързваща артерия, и аневризми с дъщерен сак имат по-висок риск за възникване на руптура. Някои локализации на мозъчните аневризми по хода на интракраниалното артериално кръвообращение се асоциират с по-висок риск от руптура. Наблюдаваният едногодишен риск за руптура на аневризма, разпределен по локализация е: 0.26% за параклиноидни аневризми, 0.67% за аневризми на средна мозъчна артерия, 1.31% за аневризми на предна свързваща артерия, 1.72% за аневризми на задна свързваща артерия и 1.90% за аневризми на артерия базиларис (Machado, 2013). Връзка е документирана и между годишния риск за руптура и размера на аневризмата, като честотното разпределение на риска при аневризми с максимален диаметър на сака 3-4 mm е 0.36%, при 5-6 mm – 0.50%, при 7-9 mm – 1.67%, при 10-24 mm – 4.37% и 33.4% за гигантски аневризми, с диаметър на сака над 25 mm. Сходна корелация между размера и риска от руптура на мозъчните аневризми е наблюдавана и в Международното проучване на неруптурирани интракраниални аневризми (Wiebers, 2003).

Друг фактор, асоцииран с по-често възникване на САК от аневризмален произход, освен размера на аневризмата и нейната локализация, е тютюнопушенето (Sandvei *et al.*, 2009; Chalouhi, Ali, Starke, *et al.*, 2012). Установено е, че тютюнопушенето може да доведе до формиране и руптура на мозъчна аневризма чрез различни механизми, по-голяма част от които са свързани с възпалителния отговор. Предполагаемите патогенетични промени, чрез които тютюнопушенето оказва вредния си ефект, са индукция на хемодинамичен стрес върху съдовата стена, инициация на ендотелна дисфункция или апоптоза, промотиране на промяна във фенотипа на гладкомускулните клетки от съдовата стена, увеличаване на инфилтрацията на съдовата стена с клетки на възпалението и натрупване на

свободни кислородни радикали. Тютюнопушенето може да повлияе всяка една от предполагаемите стъпки в каскадата на формиране, растеж и руптура на мозъчните аневризми.

3. Патогенеза и патоанатомични промени в стената на мозъчните аневризми

Патогенезата на мозъчните аневризми все още не е напълно изяснена. В последните години се установи, че мозъчните аневризми не са пасивно нарастващи съдови структури, а динамични лезии, като в тях се установяват ясно изразени възпалителни промени и промени на тъканна дегенерация. Установено е, че съчетанието на някои рискови фактори, при повишен хемодинамичен стрес върху съдовата стена, води до развитието на аневризмално разширение.

Доказателствата, подкрепящи теорията за възпалението като основен субстрат в комплексния механизъм, свързан с развитието на мозъчните аневризми, непрекъснато нарастват. Тригер за инициране на възпалителния процес в артериалната стена се смята, че е хемодинамичният стрес, който води до: деградация на екстрацелуларния матрикс, медирана от матриксни металопротеази (ММП) и апоптоза на гладкомускулни клетки – основният тип клетки от съдовата стена, отговорни за синтеза на матрикса. Комбинираният ефект на тези процеси промотира прогресивното отслабване на артериалната стена, което води след себе си до дилатация, формиране на аневризма и накрая завършва с нейната руптура. Смята се, че основно две клетъчни популации имат водещо място в процесите на възпаление и тъканна дегенерация, а именно макрофагите и гладкомускулните клетки. Макрофагите са неизменна находка при изследване на хистологични препарати от човешки мозъчни аневризми (Chalouhi, Ali, Jabbour, *et al.*, 2012). Ролята на тъканните макрофаги е свързана не само с освобождаване на проинфламаторни цитокини, водещи до активация на допълнителен брой клетки на възпалението, а също така и с освобождаване на ММП, които разграждат екстрацелуларния матрикс на артериалната стена и предизвикват последваща увреда чрез стимулиране на освобождаването и на други протеази. Aoki *et al.*, 2007, демонстрират, че натрупването на макрофаги и отделяните от тях ММП в съдовата стена е тясно свързано с растеж на аневризмата и селективната инхибиция именно на тези ММП спира аневризмалната прогресия. При подобни опити Kanematsu *et al.*, 2011, установяват, че при мишки с редуцирани нива на макрофаги, значител-

но се редуцира рискът от развитието на мозъчни аневризми. Инхибицията на хемокина – моноцитен хемоатрактант протеин-1 (МХП-1), който е отговорен за миграцията и инфилтрацията на съдовата стена с макрофаги, спира формирането на мозъчни аневризми при мишки (Aoki *et al.*, 2009). Друго сравнително проучване на руптурирали и неруптурирали мозъчни аневризми доказва, че инфилтрацията на съдовата стена с макрофаги е силно асоциирана с аневризмална руптура (Frösen *et al.*, 2004). Установява се, че макрофагите в човешките аневризми имат две форми с противоположни ефекти по отношение на възпалителния отговор (Hasan, Chalouhi *et al.*, 2012). Съществуват проинфламаторни М1 клетки и антиинфламаторни М2 клетки, чието количество е в баланс при неруптуриралите мозъчни аневризми. При руптуриралите мозъчни аневризми балансът се измества към тип М1, които стават преобладаващият тип, като това твърдение дава основание да се смята, че нарушеният баланс между М1 и М2 клетките в съдовата стена е свързан с прогресия на мозъчните аневризми и последващата им руптура (Hasan, Chalouhi, *et al.*, 2012).

Гладкомускулните клетки (ГМК) играят основна роля при формирането, прогресията и руптурата на мозъчните аневризми. ГМК са концентрирани предимно в tunica media от съдовата стена и са основният тип клетки, отговорни за синтеза на матрикса на стената. Tunica media придава структурна цялост на стената и изтъняването на този слой допринася за формирането на аневризмално разширение и последващата му руптура. В ранните етапи от формирането на мозъчна аневризма, в отговор на ендотелната увреда, ГМК мигрират към tunica intima на съдовата стена, формирайки миоинтимална хиперплазия (Kosierkiewicz, Factor и Dickson, 1994). Впоследствие ГМК претърпяват фенотипна промяна, като от диференциран тип, свързан с контракция, се превръщат в недиференциран фенотип, промотиращ възпаление и разграждане на съдовия матрикс (Nakajima *et al.*, 2000; Sibon *et al.*, 2008). Недиференцираните ГМК морфологично вече не са подредени в тясно свързани ленти, а са дисоциирани, разделени една от друга (Merei и Gallyas, 1980). Способността на тези патологично променени ГМК да синтезират колаген е нарушена в голяма степен. При руптурирали мозъчни аневризми обикновено се наблюдава загуба именно на ГМК и изтъняване на tunica media (Chalouhi, Ali, Jabbour, *et al.*, 2012). В свои опити Guo *et al.*, 2007, наблюдават намалена плътност на ГМК и значително увеличаване на активността на каспазите при руптурирали мозъчни аневризми в сравнение с

нормални съдове. В тази сфера още през 1997 г. Sakaki установява, че ГМК в стената на руптурирала мозъчна аневризма са дегенерирани и апоптозни в много по-голяма степен, отколкото в стената на неруптуриралите аневризми (Sakaki *et al.*, 1997). Серия от *in vivo* и *in vitro* проучвания доказват, че фенотипната модулация на ГМК в мозъчните аневризми се индуцира от tumor necrosis factor- α (TNF- α). TNF- α потиска нормалния контрактилен фенотип на ГМК и индуцира експресията на проинфламаторни и матрикс-ремоделиращи гени, съдова адхезионна молекула-1 и интерлевкин-1 β (IL-1 β) (Ali *et al.*, 2013; Borkar *et al.*, 2018).

Друга клетъчна популация с установена роля в патогенезата на мозъчните аневризми са мастоцитите, въпреки че са познати основно с участието си в развитието на алергичните реакции и анафилаксията. Тяхното значение е свързано с освобождаване на различни цитокини, стимулиращи възпалението. Наблюдава се повишена концентрация на мастоцити при формиране на мозъчни аневризми, като тяхната дегранулация индуцира освобождаването на ММП. Приложението на инхибитори на мастоцитната дегранулация при мишки е изследвано, че отслабва възпалителната реакция в стената на аневризмата и спира последващата ѝ прогресия (Ishibashi *et al.*, 2010)

Ролята на различни цитокини и фактори на възпалението, като неизменна част от сложните процеси при патогенезата на мозъчните аневризми, е ясно установена. Най-проучени са IL-1 β и TNF- α . При проучвания върху мишки е установено, че IL-1 β участва в началните етапи от формирането на мозъчната аневризма, като неговият синтез е свързан с апоптоза на ГМК и прогресия на аневризмата (Aoki *et al.*, 2009). IL-1 β също води до инхибиране на синтеза на колаген, което още повече допринася за прогресията и отслабването на стената на мозъчната аневризма (Moriwaki *et al.*, 2006). TNF- α е свързан с фенотипната модулация на ГМК от съдовата стена и директно активиране на ММП (Jayaraman *et al.*, 2008). Парадоксално, при свое изследване Jayaraman *et al.*, 2005, показват, че TNF- α може да има и проапоптозно, и проинфламаторно действие в стената на мозъчната аневризма.

Системата на комплемента също се смята, че има своята роля в патогенезата на мозъчните аневризми. Tulamo *et al.*, 2006, установят повишена концентрация на мембрана-атакуващ комплекс (МАК) при руптурирала в сравнение с неруптурирала мозъчни аневризми. Активацията на системата на комплемента при мозъчните аневризми се свързва с развитие на дегенерация и инфилтрация

на съдовата стена с клетки на възпалението. Установено е, че активацията на комплемента е основно по класическия път (Hasan, Hashimoto, *et al.*, 2012).

Хемодинамичният стрес, оказван от кръвотока върху съдовата стена, се смята за инициращия фактор, отговорен за формиране на мозъчните аневризми (Chalouhi, Ali, Jabbour, *et al.*, 2012). Това твърдение се илюстрира най-добре с наблюдението, че мозъчните аневризми се развиват най-често в областта на артериални бифуркации и в места на отделяне на клонове на артериите. Именно в тези места стената на артериите е подложена на ексцесивен хемодинамичен стрес. Meng *et al.*, 2007, достигат до заключението, че високите нива и високият градиент на хемодинамичния стрес, оказван върху съдовата стена, предразполагат към развитието на мозъчни аневризми. Авторите също така достигат и до извода, че съществува връзка между степента на увреда на съдовата стена (изразяваща се в деструкция на вътрешната еластична мембрана), изтъняването на tunica media, възникването на фокална дилатация на стената и степента на оказвания върху стената хемодинамичен стрес (Metaxa *et al.*, 2010). До този момент се знае, че високите нива на хемодинамичен стрес са свързани с развитието на мозъчни аневризми, но все още остава въпросът дали ниските нива на хемодинамичен стрес имат участие в патогенезата на аневризмалните разширения. Няколко прочувания, изчисляващи динамика на флуидите, показват, че хемодинамичният стрес на върха на аневризмалния купол, където обикновено възниква руптурата, е всъщност нисък (Shojima, 2004; Miura *et al.*, 2013). Смята се, че ниските нива на хемодинамичен стрес са свързани с апоптоза на ендотелните клетки, което стимулира ремоделирането на съдовата стена, предразполагайки я към формиране на аневризмално разширение и последващата му руптура. В опит да не се отхвърлят и двете хипотези някои автори предлагат теорията, че ниските нива на хемодинамичен стрес са свързани с растежа и руптурата на големите атеросклеротични аневризми чрез развитие на възпалителна реакция. За разлика от тях високите нива на хемодинамичен стрес са свързани с растежа и руптурата на малките мозъчни аневризми чрез реакция от страна на стената (продукция на MMP, апоптоза на клетки от стената и изтъняване на tunica media) (Meng *et al.*, 2014).

Друга характерна патоанатомична черта, наблюдавана при мозъчните аневризми, е ендотелната дисфункция. Ендотелната дисфункция, възпалението и ремоделирането на съдовата стена са все процеси, които активно взаимодействат

с хемодинамичния стрес. В проведени лабораторни изследвания Jamous *et al.*, 2007 доказват, че индуцираното от хемодинамичното напрежение увреждане на ендотелните клетки е най-ранна изява в стената на аневризмата. Впоследствие формираната зона на възпаление води до протеолитично разграждане на матрикса на съдовата стена посредством ММП. Промяна се наблюдава и в структурното подреждане на ендотелните клетки в стената на мозъчните аневризми и заличаване на плътните връзки помежду им.

В обобщение, формирането на мозъчните аневризми е сложен, многостъпален, динамичен процес, участие в който взимат голям брой клетъчни популации и цитокини. Процес, който вероятно води своето начало от хемодинамично индуцирана ендотелна дисфункция в комбинация с рискови фактори. Следващата стъпка в патогенезата е свързана с развитието на възпалителен отговор с участието на цитокини и други медиатори от каскадата на възпалението, при интимните взаимодействия с клетъчни популации на макрофаги и мастоцити. Едновременно с това гладкомускулните клетки от съдовата стена претърпяват фенотипна промяна към проинфламаторен тип. Възпалителният отговор, развиващ се в съдовата стена, води до нарушение на вътрешната еластична ламина, разграждане на екстрацелуларния матрикс и формиране на аневризмално разширение. Загубата на клетки от стената, прогресията на възпалението, както и дегенерацията на стената в крайна сметка водят до руптура на мозъчната аневризма.

4. Артериалната бифуркация като таргетна локализация за развитие на мозъчни аневризми

Сакуларните аневризми не са разпространени на случаен принцип по хода на мозъчната циркулация, а тяхната локализация следва определен предсказуем модел, като по-често те са локализирани на места на артериални бифуркации (Hassan *et al.*, 2005). Върхът на артериалната бифуркация е именно мястото, което е изложено на значителен хемодинамичен стрес (Gao *et al.*, 2022). За развитие на аневризмални разширения в тези зони има значение и разпределението на хемодинамичния стрес в пространството – т.нар. позитивен градиент на хемодинамичен стрес или ускорение, който има деструктивно действие върху ендотела и артериалната стена. За сравнение, отрицателният градиент на хемодинамичния стрес се смята, че има протективна роля по отношение на съдовия ендотел (Szymanski *et al.*, 2008; Dolan *et al.*, 2011; Dolan, Kolega и Meng, 2013). Ендотел-

ните клетки, разположени на върха на артериалната бифуркация, имат механорецептори, които са чувствителни именно към тези показатели на кръвотока, в резултат на което в тях настъпва експресирането на гени, водещи до морфологични и функционални деградивни промени. Като краен резултат от въздействието на хемодинамичните сили се нарушава структурната подредба на ендотелните клетки, променят се формата им и скоростта на делене, нарушава се и целостта на вътрешната еластична мембрана. Съвкупността от всички тези промени, наблюдавани в места на артериални бифуркации, се смята, че е инициалният стадий във формирането на мозъчна аневризма (DePaola *et al.*, 1992; Nagel *et al.*, 1999; Nixon, Gunel и Sumpio, 2010b).

5. Класификация на мозъчните аневризми

Класификацията на мозъчните аневризми може да бъде направена въз основа на различни показатели, като например: морфология, етиология, брой, локализация, геометрична характеристика (на аневризмалния сак и на аневризмалната шийка).

A. Според **морфологията** си мозъчните аневризми се разделят на три типа:

1. сакциформени
2. фузиформени
3. дисециращи.

B. Според **етиологията** си те са:

1. травматични
2. инфекциозни
3. неопластични
4. свързани с АВМ.

C. Според **броя** си мозъчните аневризми се разделят на:

1. единични: 70-75%
2. множествени: 20-25%.

D. Според **локализацията** си се разделят на лезии, локализирани на:

1. предна мозъчна артерия
2. вътрешна каротидна артерия
3. средна мозъчна артерия
4. задно мозъчно кръвообращение.

Е. Според **размера на аневризмалния сак** мозъчните аневризми се разделят на:

1. до 0.5 cm в диаметър – малки
2. от 0.5-0.9 cm в диаметър – средни
3. от 1.0-2.5 cm в диаметър – големи
4. над 2.5 cm в диаметър – гигантски.

Ф. Според **геометричната характеристика на аневризмалната шийка** мозъчните аневризми се разделят на:

1. С наличие на добре оформена шийка
2. С широка (неясно дефинирана) шийка > 4 mm в диаметър или отношение аневризмален купол към шийка (dome-to-neck ratio) < 2 .

6. Клинична картина при пациенти с неруптурирали мозъчни аневризми

Неруптуриралите мозъчни аневризми обикновено са инцидентни находки, открити по време на провеждане на образно изследване по повод на неспецифични симптоми, които не са свързани със самата аневризма.

Според данните от проучването ISUIA (International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms) неруптурирали интракраниални аневризми с размер под 7 mm много рядко се асоциират с определени симптоми. Клиничната манифестация е рядко срещана дори и при аневризми с размери от 8 до 20 mm. Изследователите от ISUIA откриват, че най-честите медицински състояния, които водят до диагностициране на неруптурирала мозъчна аневризма са: главоболие (36%), исхемични мозъчносъдови състояния (17.6%) и увреждане на ЧМН (15.4%).

7. Образнодиагностични методи

Образнодиагностичните методи заемат основно място в цялостния диагностично-лечебен процес при интракраниалните аневризми – от диагностициране на патологията, до осъществяване на високоспециализирани, минимално инвазивни, невроинтервенционални процедури с помощта на специално разработени ангиографи. Методите на образна диагностика в някои страни се прилагат и при скрининг на пациенти, за които е по-вероятно да имат или да развият подобен тип лезии. Основните методи на образната диагностика, приложими при пациенти с наличие или suspectиране на мозъчна аневризма, са: дигитално субтрахираната ангиография, КТ ангиографията и МРТ.

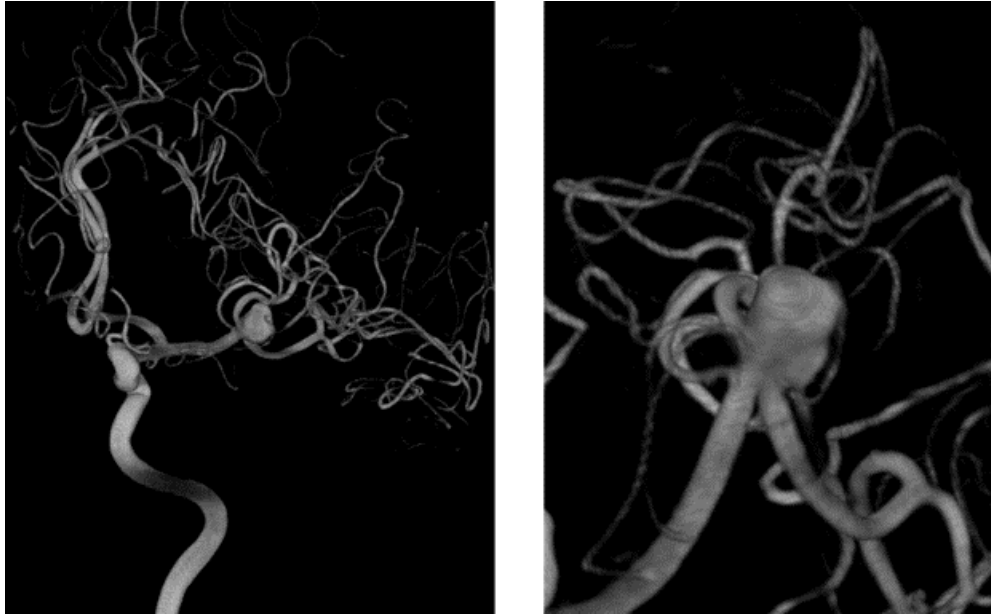
7.1 ДСА (дигитално субтрахирана ангиография)

Златният стандарт за диагностициране както на неруптурирани, така и на руптурирани мозъчни аневризми е ДСА, тъй като се отличава с най-висока пространствена разделителна способност – **фигура 1**. Точността на ДСА се засилва още повече при извършване на 3D-ротационна ангиография, която изобразява мозъчните съдове от всеки ъгъл – **фигура 2**. ДСА е относително скъпоструващ, минимално инвазивен метод, който исторически се е свързвал с риск от възникване на перманентен неврологичен дефицит при 0.5% от случаите (Waugh и Sacharias, 1992; Warnock *et al.*, 1993; Leffers и Wagner, 2000). По-нови проучвания обаче демонстрират, че модерната катетърна мозъчна ангиография, извършвана от опитен неврорентгенолог, е асоциирана с риск от възникване на усложнения, равняващ се на 0.04 до 0.30% (Cloft *et al.*, 1999; Fifi *et al.*, 2009).



Фигура 1. ДСА в работна проекция, демонстрираща сакциформена аневризма на бифуркацията на лявата вътрешна каротидна артерия. А – фронтална проекция, Б – профилна проекция

ДСА дава най-точна информация не само за геометрията на аневризмата, включително нейната форма и размери, но също и за диаметъра на аневризмалната шийка, степента на засягане на прилежащия съд или съдове, както и наличието на разклонения, водещи своето начало от аневризмалната шийка или аневризмалния сак, които могат да бъдат изложени на риск по време на третиране. Именно тази информация се взема под внимание, за да се подбере най-подходящият метод за лечение спрямо конкретния клиничен случай.

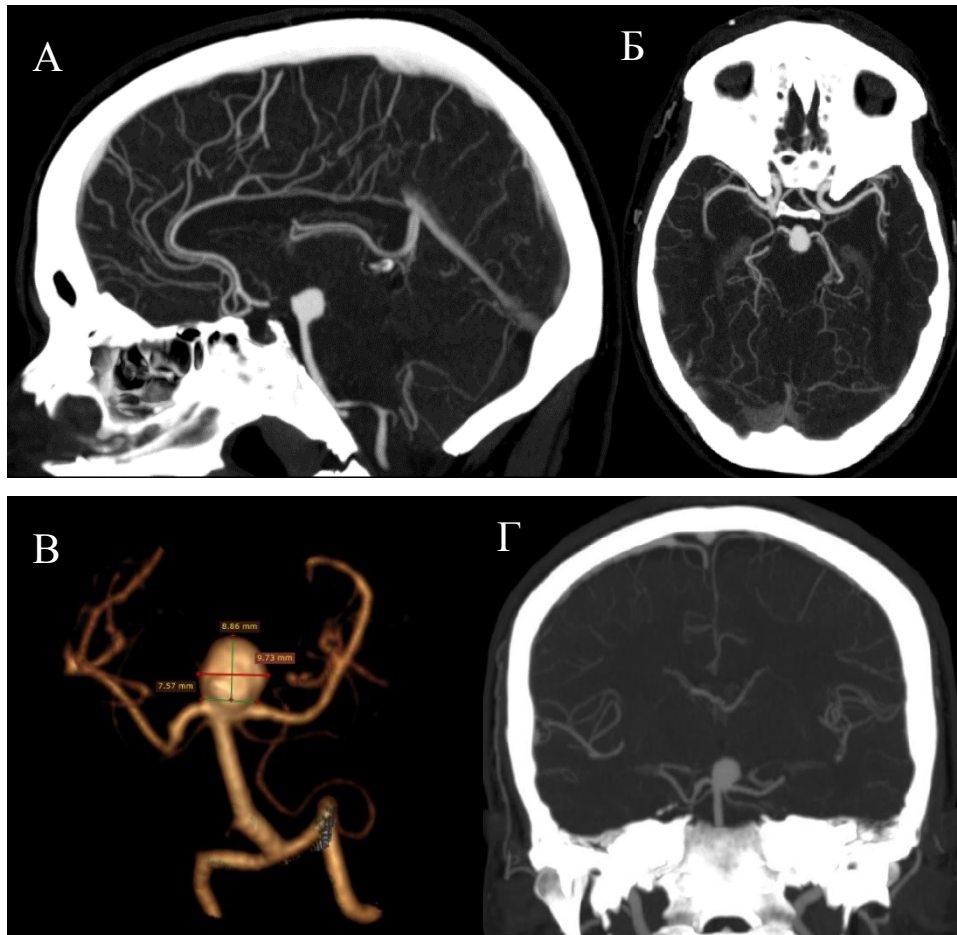


Фигура 2. 3D-ротационна ангиография, демонстрираща сакциформена аневризма, разположена на бифуркацията на лявата средна мозъчна артерия

7.2 КТА (компютърнотомографска ангиография)

КТА е въведена през 1980 г. и с развитие на технологиите нейната диагностична стойност започва да се доближава до тази на ДСА. Предимствата на КТА пред ДСА са нейната относително по-ниска стойност, по-бързото време за добиване на образ, както и по-широката достъпност на метода, дори и в по-малки лечебни заведения. Различни проучвания и метаанализи показват, че КТА почти репродуцира способността на ДСА за диагностициране на мозъчни аневризми – **фигура 3**. Приложението на КТА при диагностицирането на мозъчни аневризми е проучено в големи серии от пациенти и метаанализи, като установените нива на чувствителност и специфичност на метода достигат до над 90% (White, Wardlaw и Easton, 2000; Chappell *et al.*, 2003; Menke, Larsen и Kallenberg, 2011). Проведеното от White, Wardlaw и Easton, 2000 проучване на 677 пациенти показва, че чувствителността на КТА за диагностициране на мозъчни аневризми под 3 mm е 61%, докато при аневризми, по-големи от 3 mm, достига над 96%. Актуални проучвания демонстрират, че КТА има фалшиво позитивни и фалшиво негативни резултати респективно в 21% и 22% от случаите. Най-честите места за фалшиво позитивни резултати са документирани при аневризми, разположени на предна свързваща артерия и на върха на артерия базиларис. Фалшиво негативни резултати най-често възникват при аневризми, разположени в област-

та на кавернозния и параклиноидния сегмент на вътрешната каротидна артерия и средната мозъчна артерия. Най-голяма част от пропуснатите аневризми при КТА са под 5 mm (Pradilla *et al.*, 2013).

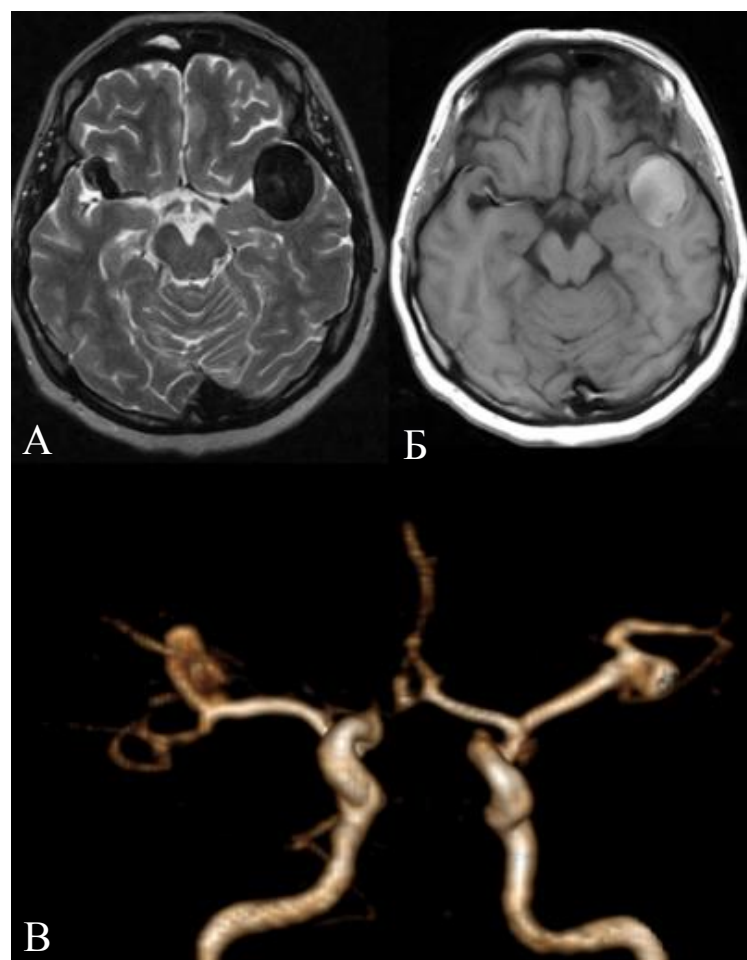


Фигура 3. КТ ангиография при пациент със сакциформена аневризма, разположена на върха на артерия базиларис: А, Б и Г – maximum intensity projection (MIP) образи, съответно: А – сагитална равнина, Б – аксиална равнина, Г – коронарна равнина, и В – VR (virtual reality) реконструкция

7.3 МРТ (магнитнорезонансна томография)

Time-of-flight магнитнорезонансна ангиография (TOF МРА) е най-често използваната техника на МРА за оценка на неруптурирани мозъчни аневризми – **фигура 4**. Този метод позволява отлична пространствена резолюция, без необходимост от приложение на контрастна материя (Yanamadala *et al.*, 2013). За разлика от ДСА и КТА, МРА се уповава на вътрешните магнитни свойства на кръвотока, за да генерира сигнал. TOF МРА не изобразява съдовия лумен, вместо това тя зависи от постоянния приток на магнетизирана кръв. Именно поради

това образите могат да бъдат компрометирани от различни артефакти, като например насищане при съдова тортуозност, турбулентен кръвоток в голям аневризмален сак и метални артефакти. При МРА с използване на контрастна материя интравенозно се въвежда екзогенен гадолиний, чрез който мозъчните съдове могат да бъдат изобразени по-точно. МРА показва чувствителност и специфичност за диагностициране на мозъчни аневризми съответно 95% и 89% (Sailer *et al.*, 2014). Обикновено фалшиво негативно и фалшиво позитивно диагностицирани са аневризми, локализирани в черепната основа или по хода на средната мозъчна артерия.



Фигура 4. МРТ изследване на пациент с две частично тромбозирани, сакциформни аневризми, разположени на дясна и лява средна мозъчна артерия, едната от които вляво – гигантска. А – аксиален Т2 претеглен образ, Б – аксиален Т1 претеглен образ, В – 3D TOF MR ангиография – VR реконструкция

TOF MPA има редица предимства пред КТА и ДСА. TOF MPA може да бъде използвана при пациенти, които не могат да толерират йодни контрастни вещества. MPA не излага пациентите на йонизираща радиация. Въпреки че дозата на радиация при единична КТА е оправдана, кумулативната доза може да стане значителна в процеса на проследяване на пациенти. В допълнение неангиографските T1- и T2-претеглени секвенции при МР могат да покажат интралумени тромб и по-точно могат да определят размерите на частично тромбозирани аневризми.

Тези предимства на MPA трябва да бъдат съпоставени спрямо някои от недостатъците на метода, а именно: необходимостта от оценка на съвместимостта на пациентите с МРТ, липсата на широка достъпност на метода, особено в късни часове, продължителното време, необходимо за добиване на образ, трудността при извършване на МРТ при критично болни пациенти и по-високата цена на метода.

8. Терапевтични подходи при лечението на мозъчните аневризми – методи на васкуларната неврохирургия

Основните методи, занимаващи се с лечение на мозъчните аневризми, се свеждат до два – този на класическата съдова неврохирургия и по-иновативния, минимално инвазивен ендovasкуларен метод. Целите и при двата метода са да се изолира аневризмата от мозъчното кръвообращение, с цел да се превентира рискът от руптура или при вече руптурирала аневризма да се предотврати повторна руптура и свързаните с нея фатални последици.

Модерната хирургия на мозъчните аневризми води своето начало още от 1936 г. с поставянето на първия сребърен клипс в шийката на аневризма. Основите, на които се базират принципите на модерната съдова неврохирургия обаче, са били поставени няколко десетилетия преди това.

Първата променяща представите парадигма в третирането на мозъчните аневризми се е основавала на принципите на Хънтър за проксимално лигиране на хранещата артерия. Джон Хънтър (1728-1793 г.) е шотландски учен и хирург, описал първи тази техника през 1785 г., индуцирайки тромбоза в аневризма на периферна артерия (Cooper, 1835; Hunter, 1835). През 1809 г., използвайки същия метод, Астли Пейстън Купър (1768-1841 г.) прави втори успешен опит в

третиране на пулсиращ тумор, разположен в долния ъгъл на мандибулата (Lai и O'Neill, 2017).

Първите докладвани опити за отпрепарирание и директно визуализиране на мозъчни аневризми са били случайни, свързани с осигуряването на достъп при неврохирургичните интервенции, извършвани по повод на други заболявания. Сър Виктор Хорсли (1857-1916 г.) е един от първите докладвали подобни открития. През 1885 г. Хорсли докладва за случай на гигантска аневризма на вътрешната каротидна артерия, оказваща компресия върху оптичната хиазма, която той третира чрез билатерална оклузия на каротидната артерия в областта на шията (Keen, 1890; Beadles, 1907; Flamm, 1997). По-късно, през 1902 г., Хорсли извършва лигиране на каротидна артерия, за формация, която е смятал, че е тумор в средната черепна ямка, а впоследствие се оказва, че е аневризма на вътрешната каротидна артерия (Drake, 1985).

Въпреки съществуващия голям скептицизъм в неврохирургичната общност по това време относно проксималното лигиране на каротидната артерия методът предоставял възможност на пионерите в мозъчносъдовите заболявания да третират интракраниални аневризми (Roski и Spetzler, 1982). С течение на времето тази техника се усъвършенствала. През 1905 г. Уилям Халстред (1852-1922 г.), започва да промотира идеята за частично лигиране, при която било извършвано постепенно и прогресивно лигиране на каротидната артерия, с цел да се намалят усложненията (Lai и O'Neill, 2017). Дори и с тези техники, много неврохирурзи все още поставяли под съмнение доколко е уместно проксималното лигиране на каротидната артерия в терапията на мозъчните аневризми. През средата на 90-те години на XX в. множество оригинални научни изследвания, както и литературни обзори показали, че лигирането на каротидната артерия крие висок риск от свързани с него усложнения и смъртност (Sahs, 1969; Schorstein, 2005). Честотата на облитерация на аневризмите била ниска, като успеваемостта била ограничена основно до аневризми на вътрешната каротидна артерия (Dandy, 1942; Sahs, 1969; Schorstein, 2005). Следващият етап от развитието на аневризмалната неврохирургия бил извършване на т.нар. „trapping“, или изолиране на съдовете проксимално и дистално от мозъчната аневризма. През 1932 г. Аксел Херберт Оливекрона (1891-1980 г.) извършва успешно първото, но непланирано хирургично изолиране и ексцизия на голяма аневризма на задната долна малкомозъчна артерия (Höök, Norlén и Guzmán, 1963; Drake, 1969). Осно-

вавайки се на същия принцип Уолтър Едуар Данди (1886-1946 г.) през 1935 г. също извършил успешно изолиране на аневризма в кавернозния синус, чрез лигиране на вътрешната каротидна артерия, първо в областта на шията и след това интракраниално (Dandy, 1935). Данди се смята също и за първия неврохирург, извършил лигиране на вертебрална артерия през 1944 г., с цел да третира аневризма, разположена на нея (Lai и O'Neill, 2017). През 1948 г. Хенри Шварц описва своя опит в третиране на аневризма на базиларната артерия, използвайки директния хирургичен подход чрез сребърни клипсове (Schwartz, 1948).

Наличната технология през 1930 г. дала основание директният хирургичен подход при третиране на мозъчните аневризми да се смята за доста обещаващ. Лигатурите и сребърните клипсове са били единствените налични устройства в набора на мозъчносъдовия неврохирург. Способността за поддържане на хемостаза при руптура на мозъчна аневризма била ограничена. Сър Норман Дот (1897-1973 г.) през 1931 г. успешно третирал руптурирала мозъчна аневризма чрез директна експозиция, отпрепарирание и увиване с мускул, взет от бедрото на пациента – техника, която вероятно е заимствал от своя учител Харви Уилямс Къшинг (1869-1939 г.), по време на своя стаж при него през 1923 и 1924 г. (Dott, 1933; Todd, Howie и Miller, 1990; Flamm, 1997). Къшинг вече бил описал в своята монография от 1925 г. тази техника, която той използвал за обвиване и подсилване на мозъчна аневризма чрез мускул в комбинация с лигиране на каротидна артерия (Cohen-Gadol и Spencer, 2004).

Норман Дот разпознал, че по-голяма част от аневризмите са локализиранни на местата на бифуркации на артериите и са свързани със слабост в съдовата стена. Според него аневризмите, локализирани в предната мозъчна циркулация, е трябвало да бъдат лекувани консервативно. За аневризмите, локализирани проксимално от кръга на Уилис, препоръчвал лигиране на каротидната артерия, а за тези дистално от кръга на Уилис – директна експозиция и прилагане на мускул (Dott, 1933; Wilkins, 1964).

Зараждането на хирургичния клипс за третиране на мозъчни аневризми се предполага, че започва през 1911 г., когато Харви Къшинг описва употребата на сребърен клипс за оклузия, когато съдът не може да бъде обхванат от лигатура (Cushing, 1911). Въпреки това едва през 1937 г. Данди използва същия тип клипс за планирано лигиране на сакуларна интракраниална аневризма. На 16 февруари 1937 г., 43-годишен пациент постъпва в клиниката „Джон Хопкинс“, с парализа

на десния трети черепномозъчен нерв, с давност от 6 дни. Въз основа на клиничните изследвания Данди диагностицира мозъчна аневризма и прогнозира, че лезията е разположена на дясната вътрешна каротидна артерия или задна свързваща артерия. На 23 март 1937 г. Данди извършва десностранна фронтотемпорална краниотомия, за да експозира аневризма, водеща своето начало от дясната вътрешна каротидна артерия, в непосредствена близост до задна свързваща артерия. След като идентифицира шийката на аневризмата, Данди поставя сребърен Къшинг-МакКензи клипс в областта на шийката на аневризмата и извършва каутеризация на купола. Данди наблюдава, че пулсациите в областта на купола се преустановяват (Dandy, 1938). Този опит дава началото на модерната хирургия на мозъчните аневризми.

През следващите години Данди продължава да използва директния хирургичен подход при третиране на мозъчни аневризми и събира голям брой пациенти. През 1944 г. излиза от печат първата монография, описваща хирургията на аневризмите, озаглавена: „Интракраниални артериални аневризми“. В нея авторът описва своя опит в третирането на 64 мозъчни аневризми, открити по време на операция. При 36 операции Данди съобщава за 25% смъртност, а 55% от пациентите смята за практически „излекувани“ (Dandy, 1942).

Следващият голям скок в развитието на хирургията на мозъчните аневризми е въвеждането на микроскопа в неврохирургията. Прилагането на микрохирургичните техники през 1970, 1980 и 1990 г. значително повлиява крайния резултат от лечението на интракраниалните аневризми. Най-ранните серии относно микрохирургия при мозъчни аневризми са докладвани от Kurze, Pool и Colton, Rand и Jannetta (Kurze, 1965; Pool и Colton, 1966; Rand и Jannetta, 1967). През 1969 г. след публикации от Lougheed, Marshall и Yasargil, микрохирургията се вмъква в дисциплината неврохирургия и става стандарт при хирургичните подходи за третиране на мозъчни аневризми. За пръв път хирурзите могат да визуализират ефективно аневризмите (Lougheed и Marshall, 1969; Yasargil, 2013). Усъвършенстват се оперативните коридори, като се добива и ново ниво на разбиране на анатомията на мозъчните базални цистерни, микрохирургичната и оперативната анатомия (Yasargil и Fox, 1975; Yasargil *et al.*, 1976; Yaşargil, 1999).

Следващите етапи от развитието на класическите неврохирургични подходи при третиране на мозъчните аневризми включват усъвършенстване на ди-

зайна на аневризъмалните клипсове, въвеждане на интраоперативно флуоресцентно визуализиране в аневризъмалната хирургия и нови достъпи.

9. Терапевтични подходи при лечението на мозъчните аневризми – методи на интервенционалната неврорентгенология

9.1 Историческа препратка към събития, станали предпоставка за развитие на съвременната интервенционална неврорентгенология

Изложени по-долу в хронологичен ред са част от по-важните исторически събития, имащи отношение директно или индиректно към развитието на образната диагностика и в частност на интервенционалната неврорентгенология:

- 1621-1675 г. – **Thomas Willis** заедно със свои колеги описва за пръв път по-късно наименования на него вилизиев артериален кръг в човешкото тяло.
- 1895 г. – **Вилхем Конрад Ръонтген** – на 8 ноември 1895 г. открива и документира електромагнитно лъчение, известно днес като рентгеново.
- 1927 г. – **Moniz**, вдъхновен от работата на Сикард върху йодната миеелография, извършва първата мозъчна ангиография (Moniz, 1927; Doby, 1992; Ferro, 2003).
- 1930 г. – **Brooks** – първи опит за интраваскуларно облитериране на каротидо-кавернозна фистула с отпрепарирани мускулни влакна (Brooks, 1930; Tarr, 2009; Vitek и Smith, 2009)
- 1941 г. – **Werner** – чрез трансорбитален достъп извършва електротромбоза посредством покрита със сребро жичка, въведена в гигантска аневризма на вътрешната каротидна артерия, водеща до ерозия на покрива на орбитата. Именно чрез трансорбитална пункция Werner въвежда покритата със сребро жичка в аневризъмалния сак, като я нагрива до 80°C за 40 секунди. Пациентът се възстановява след процедурата напълно, като не е документиран рецидив (Werner, Blakemore и King, 1941).
- 1942 г. – **Dandy** използва копринени конци, въвеждайки ги вътре в аневризъмалния сак, за гигантска аневризма на кавернозния сегмент на вътрешната каротидна артерия, която не е била подходяща за клипсиране. След процедурата се наблюдава резидуален аневризъмален сак, което довело до необходимостта от хирургична намеса за третиране на лезията (Dandy, 1942).
- 1947 г. – **Radner** – първа вертебрална ангиография (Radner, 1947).

- 1953 г. – **Sven Ivar Seldinger** – разработва използваната и до днес универсална техника за перкутанен достъп (Seldinger, 1953).
- 1960 г. – **Luessenhop** и **Spence** извършват интраоперативна катетеризация на вътрешната каротидна артерия, освобождавайки силиконови сфери, с цел да третират мозъчна артериовенозна малформация. Сферите, които използват, са ръчноизработени и изградени от метакрилат. Luessenhop и Spence въвеждат сферите директно във вътрешната каротида артерия с надеждата емболите чрез кръвния ток да бъдат отведени в съдовия нидус (Luessenhop, 1960; Kerber, 2006).
- 1962 г. – **Rothenberg** разработва устройство, състоящо се от спринцовка, сърдечен катетър и метален носител с балон, като въвежда термина ангиотактична хирургия за интраваскуларните операции. След успешна употреба на устройството при експериментални животни предлага навлизането му при някои видове сакуларни аневризми (Rothenberg, Penka и Conway, 2009).
- 1964 г. – **Gallagher** въвежда пилоинжектирането. Аневризмалната тромбоза се постига чрез „изстрелване“ на косми от прасе с високо ускорение посредством специално устройство директно в аневризмалния сак (Gallagher, 1964).
- 1964 г. – **Luessenhop** и **Velasquez** изследват толеранса на интракраниалните артерии към катетеризация със силиконови тръбички. Изследователите използват стъклена камера, свързана с външната каротидна артерия, за да въведат катетър в интракраниалната циркулация (Luessenhop и Velasquez, 1964).
- 1965 г. – **Alksne** извършва емболизация на аневризма на предна свързваща артерия посредством магнитно насочвани железни сфери, инжектирани директно в аневризмалния сак, благодарение на стереотактично въведена сонда. Магнитът е бил фиксиран за черепа в продължение на 5 дни – време, необходимо да позволи на кръвта да се съсори и да се организира достатъчно, за да попречи на последваща дисагрегация и дистална дисеминация на железните сфери (Alksne и Fingerhut, 1965; Alksne, Fingerhut и Rand, 1967; Kerber, 2006).
- 1965 г. – **Mullan** разработва нова техника за електротромбоза, индуцирана посредством електрод, въведен чрез трансорбитален достъп (Mullan *et al.*, 1964; Mullan *et al.*, 1965)
- 1966 г. – **Frei ЕН** описва т.нар. para-operational device – POD, устройство, което представлява микрокатетър с магнитен връх. Приложението на силно

външно магнитно поле е можело да насочва върха на микрокатетъра към желаната посока (Frei *et al.*, 1966).

- 1966 г. – **Sano** използва свободно инжектиран силиконов полимер във вътрешната каротидна артерия, за да доведе до оклузия на мозъчна артериовенозна малформация (Sano *et al.*, 1975).

- 1967 г. – **Yodh** усъвършенства техниката на Alksne и Romonoff чрез добавяне на откачащ се магнит от платина и кобалт в аневризмалния сак, преди да се изпълни аневризмата с железните сфери (Yodh *et al.*, 1968).

- 1969 г. – **Mullan** модифицира използвания преди стоманен електрод, с електроди, изградени от берилий и мед и такива само с медно покритие, за да подобри тромбозата, която при използване на „неактивните“ стоманени електроди е била недостатъчна и преходна (Mullan *et al.*, 1969; Mullan, 1974).

- 1970 г. – **Isamat** докладва за първата емболизация на каротидокавернозна фистула с отпрепарирано мускулно влакно, без нарушаване на кръвотока във вътрешната каротидна артерия (Isamat, Salleras и Miranda, 1970).

- 1970 г. – **Kessler** и **Wholey** рапортуват за случаи на двама пациенти с аневризми на вътрешната каротидна артерия, третирани с „неоткачащи се“ балони (Kessler и Wholey, 1969).

- 1971 г. – **Serbinenko** описва катетеризацията и временната оклузия на главни мозъчни съдове посредством микрокатетърна система (Serbinenko, 1971a, 1971b).

- 1973 г. – **Djindjian** – въвеждане на суперселективна катетеризация на клонове на външна каротидна артерия и интеркостални артерии за третиране на артериовенозни малформации (Djindjian *et al.*, 1973).

- 1974 г. – **Serbinenko** публикува серия от 300 пациенти с мозъчни аневризми, третирани посредством „откачащи се и неоткачащи се“ балони, поставяйки началото на „ерата на балоните“ в ендоваскуларните невроинтервенции (Serbinenko, 1971a).

- 1974 г. – **Kerber** описва използването на изобутил-2-цианоакрилат (ИБЦ), при пациент с мозъчна артериовенозна малформация с предишна анамнеза за мозъчен кръвоизлив. ИБЦ претърпява последващи модификации, които подобряват неговата рентгенопозитивност и оказват влияние върху времето му

за полимеризация. В крайна сметка ИБЦ бива заместен от n-бутил-цианоакрилат (нБЦА) (Kerber, 1975; Brothers *et al.*, 1989).

- 1975 г. – **Hosobuchi** извършва електротромбоза на каротидо-кавернозна фистула чрез приложението на директен електрически ток, приложен на медна жичка, въведена чрез катетър. Катетърът е бил поставен в хирургично отпрепарирана, дилатирана и артериализирана горна офталмична вена (Hosobuchi, 1975).

- 1976 г. – **DiTullio** описва употребата на ендоваскуларен балон, снабден с клапен механизъм, непозволяващ течността, навлязла в балона, да излезе от него (DiTullio, Rand и Frisch, 1978).

- 1982 г. – **Romodanov** и **Shcheglov** рапортуват употребата на „откачащи се“, изпълнени със силикон латексови балони при 119 пациенти (Romodanov и Shcheglov, 1982).

- 1985 г. – **Braun** докладва за успешна емболизация посредством нишки (coils) на гигантска аневризма на вътрешната каротидна артерия след неуспешен опит посредством „откачащ се“ балон (Braun *et al.*, 1985).

- 1986 г. – **Engelson**, инженер в “Target Therapeutics”, създава катетъра “Target”. Катетърът е бил снабден с управляем микроводач, което позволявало безпроблемното навигиране през бифуркации на артерии. Формата на върха на катетъра е можело да се променя под действие на пара „steam shapeable“, давайки възможност на катетъра да бъде навигиран лесно и през тортуозна анатомия (Peschillo *et al.*, 2016).

- 1988 г. – **Hieshima** и **Higashida** инициират употребата на силиконови балони за емболизация на аневризми, които, въведени в аневризмата, биват изпълвани с хидрофилен полимер. Като полимер използвали хидроксиетилметакрилат (ХЕМА). В публикуваните серии авторите описали емболизирането с балон при 84 пациенти с аневризми, чието хирургично лечение било невъзможно. Докладваната смъртност била в рамките на около 18% (Higashida *et al.*, 1988, 1990).

- 1989 г. – **Hilal** въвежда употребата на платинени/дакронови нишки с подобрена тромбогенност, както и първата употреба на „бутащи се“ нишки („pushable wires“) за ендосакуларно лечение на мозъчни аневризми. Осъществяването на плътно запълване в аневризмалния сак е било невъзможно поради ри-

гидността на нишките. Други недостатъци на метода били невъзможността за обратно връщане на доставените нишки, както и невъзможността на осъществяване на техния контрол. Тези недостатъци на техниката били свързани с висок риск от нежелана доставка на нишки в прилежащия на аневризмата съд и възможна перфорация на аневризмата (Hilal *et al.*, 1989).

- 1989 г. – **Benati** докладва за употребата на полиленови нишки за предоперативна емболизация на 11 мозъчни артериовенозни малформации (Benati *et al.*, 1989).

- 1990 г. – **Taki** рапортува за първата емболизация на интракраниална аневризма посредством течен емболизиращ агент: EVAL (ethylene vinyl alcohol copolymer). Последващи модификации водят до зараждането на ONYX (Microtherapeutics, Irvine, CA) (Taki *et al.*, 1990).

- 1991 г. – **Guglielmi** – разработва система от откачащи се койлове, които се основават на електролизата. Идеята за това свое откритие получава при опити за електротромбоза на аневризми върху изкуствено създадени модели при зайци (Guglielmi, Vinuela, Dion, *et al.*, 1991; Guglielmi, Vinuela, Sepetka, *et al.*, 1991).

- 1994 г. – **Turjman** и **Guglielmi** изследват едновременната имплантация на стент и вътресакуларна имплантация на нишки при аневризми с широки шийки в прасета (Turjman *et al.*, 1994).

- 1994 г. – **Wakhloo** и **Grotenhuis** изследват употребата на саморазширяващи се и доставяни с балон стентове за третиране на аневризми на каротидната артерия при кучешки модели (Grotenhuis, De Vries и Tacl, 1994; Wakhloo *et al.*, 1994).

- 1997 г. – **Vinuela** рапортува за серии от 403 пациенти с мозъчни аневризми, третирани посредством „откачащите се“ нишки на Guglielmi (Viñuela, Duckwiler и Mawad, 2008).

- 1997 г. – **Jacques Moret** – въвежда техниката на балон-асистирано койлиране. Чрез нея се осигурява възможността за формиране на по-плътна маса от нишки в аневризмалния сак, осигурява се по-ниска честота на реканализация на аневризмата и се превентира протрузията на нишки в изходния съд (Moret *et al.*, 1997).

9.2 Ендоваскуларно лечение на неруптурирани бифуркационни мозъчни аневризми с широки шийки – проблем, все още търсец своето оптимално решение

9.2.1. Концепция зад понятието „широка аневризмална шийка“ и свързаните с нея предизвикателства в ендоваскуларните невроинтервенции

Още в ранните етапи след възникването на ендоваскуларните интервенции за третиране на мозъчни аневризми бе установено, че определени геометрични характеристики на аневризмата оказват значително влияние върху крайния резултат от проведеното лечение. Размерът на аневризмалната шийка и съотношението между максималната ширина на аневризмалния сак и аневризмалната шийка (*dome-to-neck ratio*), са едни от най-често използваните критерии за прогнозиране на ефекта от проведената неврохирургична или ендоваскуларна терапия и планиране на подхода за лечение. За пръв път Zubillaga и сътр. въвеждат термина широка аневризмална шийка през 1993 г., когато ендоваскуларните невроинтервенции са все още в своя начален етап на развитие. Авторите използват абсолютната стойност от 4 mm за разделяне на аневризмите на такива с широка или с малка шийка (Zubillaga *et al.*, 1994). Това разделение е въз основа на невъзможността за извършване на ефективно и безопасно ендоваскуларно койлиране при аневризмите с широка шийка. Впоследствие Debrun и сътр. въвеждат друга дефиниция. Според тях аневризми с широка шийка са тези, при които отношението максимална широчина на сака към шийката е под 2 (Debrun *et al.*, 1998; Kanat, Aydin и Debrun, 1999). С въвеждането в употреба на койлове с по-комплексни форми Cloft *et al.*, 2000, разширяват показателите, като доказват, че ефективна емболизация посредством койлове може да бъде постигната и при аневризми с *dome-to-neck ratio* >1,5.

Към този момент в литературата все още не съществуват строги и унифицирани критерии за разделяне на мозъчните аневризми според размера на аневризмалната шийка или отношението широчина на аневризмалния сак към аневризмалната шийка. През 2009 г. Brinjikji и сътр. изследват влиянието на различни геометрични фактори и произлизащи от тях математически отношения върху степента на оклузия, постигната по време на неасистиран койлинг. Факторите, които изследват, са: размер на аневризмалната шийка, *dome-to-neck ratio* и *aspect ratio*, като последното представлява отношението между височината на аневризмалния сак към размера на аневризмалната шийка. В своето еднцентрично, рет-

роспективно проучване на 175 пациенти, с наличие на 185 мозъчни аневризми, авторите достигат до заключението, че основен независим фактор, който предопределя дали ще е необходимо емболизацията на дадена мозъчна аневризма да бъде подпомогната от допълнителни устройства, е aspect ratio и неговата стойност под 1,6. Според авторите стойности на dome-to-neck ratio $< 1,6$ и размер на аневризмалната шийка > 4 са другите фактори, които определят една аневризма като такава, при която ендovasкуларния койлинг не е постижим без употребата на асистиращи устройства (Brinjikji, Cloft и Kallmes, 2009). Липсата на стандартизирана дефиниция зад понятието широка аневризмална шийка стимулира различни автори да търсят най-често използваните критерии за определяне на една аневризма като такава с широка шийка. В литературен обзор от 2021 г., с поставена цел подобряване на комуникацията между различни интервенционалисти и откриване на най-честата дефиниция за широка аневризмална шийка, авторите установяват, че терминът се употребява без никакво постоянство, като най-често използвано определение за широка аневризмална шийка е неин размер > 4 mm или dome-to-neck ratio < 2 (Merritt *et al.*, 2021).

Съвременни ендovasкуларни техники за лечение на неруптурирани бифуркационни мозъчни аневризми с широки шийки

Ендovasкуларният койлинг се утвърждава като значим, надежден и ефективен метод за лечение на мозъчните аневризми бързо след навлизането си в клиничната практика. Веднага се установяват и някои от недостатъците на метода, изразени в частност при лечение на определен подтип от аневризми, а именно тези с комплексна анатомия, широка аневризмална шийка и разположение на бифуркация. Първите опити за провеждане на койлинг при подобен тип аневризми показват, че факторът широка аневризмална шийка е предпоставка за технически трудното и почти невъзможно формиране на плътна маса от койлове в аневризмалния сак, без това да води до компрометиране на кръвотока в прилежащите съдове. Тази причина и наблюдаваната по-висока честота на реканализация стимулират развитието на различни техники, стремящи се да преодолеят описаните несъвършенства на метода. Техники и устройства като балон-асистирано, стент-асистирано койлиране, интралуминални устройства, централизиращи кръвния ток, и специално предназначени интрасакуларни импланти биват създадени за лечението на тези аневризми.

9.2.2. Балон-асистирано койлиране

Балон-асистираното койлиране или ремоделиране е първата описана техника, целяща да преодолее трудностите при ендоваскуларното третиране на по-комплексните аневризми (Moret *et al.*, 1997). Приложимостта на техниката на ремоделиране посредством балон не е конкретно проучена при третиране на бифуркационни мозъчни аневризми с широки шийки, а основно при т.нар. „sidewall” аневризми в неруптурирал и руптурирал статус. Този подтип аневризми са с локализация, която не е асоциирана с артериални разклонения или ако има такива, те са с малък калибър (като напр. офталмична артерия, предна хороидална артерия или задна свързваща артерия). Балон-асистираното койлиране в тези случаи се състои в раздуване на „неоткачащ се“ балон-микрокатетър пред аневризмалната шийка по време на извършване на ендоваскуларния койлинг. По този начин се избягва рискът от протрузия на нишки в прилежащия съд и се формира плътна маса от койлове в аневризмалния сак с цел постигане на оптимална оклузия на аневризмата. Съчетанието на широка аневризмална шийка и разположението на артериална бифуркация значително усложнява описаната техника. При този вариант трябва да бъдат протектирани единият или двата клон на от артериалната бифуркация, които много често могат да водят своето начало от самата шийка. Балон-асистираното койлиране е техника с доказана значимост, изследвана в няколко проучвания, включващи както неруптурирали, така и руптурирали мозъчни аневризми, но в нито едно от тях не е изследвана конкретно ефективността на метода за лечение на бифуркационните мозъчни аневризми. Проучването ATENA сравнява безопасността и ефективността на техниката на балон-асистирано койлиране и неасистирано койлиране при неруптурирали мозъчни аневризми. В проучването участват 547 пациенти, от които 222 са третирани посредством балон-асистирано койлиране, като свързани с техниката усложнения са наблюдавани при 11,7% от пациентите, което е сходно с групата на неасистиран койлинг – 10,8%. Сходни нива са установени и по отношение на степента на оклузия: тотална оклузия е наблюдавана при 59,8% и при двете групи, резидуална шийка в 24,3% при неасистирано спрямо 20,1% при балон-асистирано койлиране и остатъчна аневризма е наблюдавана при 16% от пациентите с неасистирано, докато при пациентите с балон-асистирано койлиране този процент е 20,1% (Pierot, Spelle и Vitry, 2008). CLARITY е друго сходно проучване, с тази разлика, че при него се съпоставят безопасността и ефективността

на балон-асистираното и неасистираното койлиране при лечение на руптурирани мозъчни аневризми. Участие в проучването взимат 768 пациенти, като техниката на ремоделиране е приложена при 20,8%, или 160, от пациентите. Отново не се наблюдава значима разлика по отношение на свързаните с процедурата усложнения: 17,4% при групата с неасистирано койлиране спрямо 16,9% при групата с балон-асистирано койлиране. Значима разлика се наблюдава единствено по отношение на постигнатата оклузия, с по-висока честота на адекватна оклузия при групата на балон-асистирано койлиране (94,9%) спрямо групата с неасистирано койлиране (88,7%) (Pierot *et al.*, 2010). Резултатите от тези две проучвания демонстрират ефективността и безопасността на техниката, но липсват данни за специфичното ѝ приложение при бифуркационни мозъчни аневризми с широки шийки.

9.2.3. Временно стент-асистирано койлиране

Временното стент-асистирано койлиране е сравнително нова техника, добила популярност в последните години. Техниката намира приложение при ендоваскуларното лечение на мозъчни аневризми с широки шийки, особено в руптурирано състояние поради факта, че няма нужда от приложение на двойна антиагрегантна терапия. Описани са случаи на използване на техниката и при третирането на бифуркационните мозъчни аневризми с широки шийки. Към момента са налични две устройства за временно подпомагане на койлирането, а именно: Comaneci и Cascade; опитът, добит с тях, е основно при руптурирани мозъчни аневризми.

Comaneci (Rapid Medical, Israel) е устройство за временно подпомагане на койлирането при аневризми с широки шийки, с възможност за пълното му извличане от кръвообращението. Comaneci представлява рентгенопозитивна мрежа, изградена от 12 нитинолови нишки с гъвкав връх. Устройството е монтирано към 182 cm основна жица, свързана с механично контролирана ръкохватка, чрез която операторът контролира диаметъра на устройството. Устройството е одобрено за клинична употреба от FDA през 2019 г. Comaneci има три версии, всяка отличаваща се със специфична дължина (22, 27 и 32 mm) и максимален диаметър (3.0, 3.5 и 4.5 mm). При двете най-големи версии на устройството се използва микрокатетър с вътрешен диаметър от 0.021", а най-малката версия – Comaneci 17, се доставя чрез микрокатетър с вътрешен диаметър от 0.0165" (Gupta *et al.*, 2016). Българският принос при употребата на устройството е предс-

тавен от Сираков и сътр., които публикуват една от най-големите серии за опит с устройството, като докладват за тотална оклузия на 3-ти и 6-и месец от проследяването, съответно при 72% (81/112) и 67% (75/112) от третираните с Comaneci пациенти с аневризми с широки шийки (A. Sirakov *et al.*, 2020). Авторите описват също така и техниката на използване на временно стент-асистирано койлиране, в комбинация с балон, при третиране на 21 пациенти с руптурирани мозъчни аневризми с широки шийки, като тоталната аневризмална облитерация при проследяване е 89,4%. Перипроцедурни усложнения са наблюдавани при 9,5% от случаите, няма докладвана смъртност (A. Sirakov *et al.*, 2022). Документирано е и приложение на техниката с използване на две Comaneci устройства за третиране на аневризма на върха на артерия базиларис, със стабилна оклузия при проследяване (Sirakov *et al.*, 2018).

Cascade (Perflow Medical Ltd, Netanya, Israel) е друго, сходно на Comaneci, устройство, осигуряващо временно подпомагане на ендоваскуларния койлинг на мозъчни аневризми с широки шийки, отново с възможност за пълното му извличане от кръвообращението. Cascade е с мрежовидна, оплетена, рентгенопозитивна конструкция от нитинол и платина. Вариациите в размера на клетките на устройството, намаляват риска от заплитане на койлове. Устройството е монтирано към основна жица, свързана с ръкохватка, която се контролира от оператора. Чрез нея се регулира степента на разширение на устройството. Cascade се доставя чрез 0.021” микрокатетър и е наличен в два размера, в зависимост от размера на лумена на съда (2-4 mm и 4-6 mm). В серия от 12 пациенти Сираков и сътр. докладват резултатите от използване на устройството при лечение на руптурирани мозъчни аневризми, с постигнати нива на тотална оклузия в 75%, без перипроцедурни усложнения (S. Sirakov *et al.*, 2020).

9.2.4. Перманентно стент-асистирано койлиране

Перманентната имплантация на стент и използването му като скеле при койлинг е друг алтернативен метод, който намира приложение в лечението на мозъчните аневризми на артериална бифуркация с широка шийка. В зависимост от отношението между съдовете, формиращи артериалната бифуркация и аневризмалната шийка, са описани различни техники за осъществяване на ендоваскуларна емболизация с оглед използване на един или два стента в разнородни конфигурации, целящи постигане на адекватна оклузия в аневризмалния сак от масата койлове, с едновременната протекция на разклоненията от бифуркацията.

Съществува голямо разнообразие от импланти по отношение на тяхната конструкция, които намират приложение в описаната техника. Мястото на стент-асистираното койлиране като метод за лечение на комплексните мозъчни аневризми е утвърдено в различни проучвания. MAPS е проспективно, рандомизирано, мултицентрово проучване на 361 пациенти с неруптурирани мозъчни аневризми, от които 38%, или 137, са третирани посредством стент-асистираното койлиране, а другите пациенти – посредством неасистиран койлинг. Резултатите от проучването показват, че стент-асистираното койлиране е свързано със сходен клиничен резултат и оклузия на аневризмата при сравнение с неасистираното койлиране. При групата пациенти, третирани със стент-асистирано койлиране, се наблюдава тенденция към по-добра компактизация на масата от койлове в края на процедурата. Ангиографски потвърдената тотална облитерация на аневризмите при едногодишно проследяване е по-висока при групата на стент-асистираното койлиране в сравнение с групата на неасистиран койлинг, съответно: 45,7% срещу 27,1%. При дългосрочно проследяване стент-асистираното койлиране е по-често свързано с подобрение в степента на оклузия. По отношение на безопасността от проведеното лечение при групата със стент-асистирано койлиране се наблюдава по-висока честота на развитие на исхемичен и хеморагичен мозъчен инсулт в рамките на една година от терапията, съответно 8,8% и 2,9%, в сравнение с групата на неасистирано койлиране, при която нивата са 2,2% и 0,4%. Трябва да се вземе под внимание, че по-голяма част от пациентите, третирани посредством стент-асистирано койлиране, са с наличие на сърдечно-съдови и мозъчно-съдови заболявания, както и с технически по-комплексни аневризми, което може да обясни наблюдаваните резултати (Hetts *et al.*, 2014). Приложението само на един стент не винаги е достатъчно при третиране на този подтип мозъчни аневризми, особено когато бифуркационните съдове са инкорпорирани в аневризмалната шийка или някой от съдовете формира тъп ъгъл с аневризмата. За преодоляване на тази трудност Chow и сътр. описват за пръв път използването на два стента, имплантирани във всеки един от клоновете на бифуркацията и прекръстосващи се в главния съд, последвано от койлинг на аневризмалния сак. Авторите докладват за пръв път приложението на техниката при третиране на аневризма на върха на артерия базиларис, с постигане на добра степен на оклузия в края на процедурата (Chow *et al.*, 2004). Впоследствие резултатите по отношение на безопасното и ефективно приложение на метода са изследвани в

отделни проучвания. В ретроспективно проучване на 188 пациенти с наличие на 196 аневризми Yavuz и сътр. докладват за висока техническа успеваемост при приложението на два стента в лечение на бифуркационни мозъчни аневризми – 98,5%, като само при 3 пациенти емболизацията е неуспешна. При 183 от пациентите аневризмите са третирани с два импланта в Y-конфигурация, при 5 пациенти – в X-конфигурация и при 1 – в T-конфигурация. Въпреки наблюдаваните ниски нива на тотална оклузия в края на процедурите – 25,4%, на 6-ия месец от проследяването се наблюдава значително подобрене в оклузията, като тотална облитерация е документирана в 97,8% от случаите, а нивата на реканализация са 2,2%. Свързани с процедурите хеморагични и късни исхемични усложнения са докладвани при девет от пациентите, от които при един е настъпил летален изход, а при двама – перманентен неврологичен дефицит (Yavuz *et al.*, 2013). Bartolini и сътр. рапортуват за своя опит в приложението на два стента в X- и Y-конфигурация при 97 пациенти със 105 бифуркационни мозъчни аневризми с широки шийки, с техническа неуспеваемост при 9 случая. Свързаните с процедурата усложнения са перманентен неврологичен дефицит, наблюдаван при 10%, и летален изход при един пациент. Тотална оклузия в края на процедурата е постигната при 47,6%. При контролно проследяване средно 17 месеца след интервенциите се наблюдава прогресия в нивата на оклузия, като тотална оклузия е достигната при 85,8% от проследените пациенти (Bartolini *et al.*, 2014). В друго проспективно проучване с участието на 55 пациенти с 55 бифуркационни мозъчни аневризми, третирани посредством стент-асистирано койлиране в X- и Y-конфигурация, Ciccio и сътр. докладват за 100% техническа успеваемост на приложените техники. Перипроцедурни симптоматични усложнения са установени при 12,7% от пациентите. Адекватна оклузия, изразяваща се в тотална оклузия и/или резидуална шийка, е постигната в края на процедурата съответно при 33 и 8 от случаите. От проследените 38 аневризми за период от средно 16 месеца след процедурата при 33 се наблюдава тотална оклузия, при 3 резидуална шийка и при 2 резидуална аневризма (Ciccio *et al.*, 2019).

9.2.5. Интраваскуларни устройства, пренасочващи кръвния ток от аневризмата („flow-diverter“ стентове)

Интраваскуларните устройства, пренасочващи кръвния ток („flow-diverter“ стентове), представляват плътно оплетена мрежа от нишки, изградена от различен по състав метал, като те осъществяват своя терапевтичен ефект чрез

ограничаване на кръвотока в аневризмалния сак, индуцирайки тромбоза в аневризмата и в същото време служат като матрица за последващо развитие на ендотел по оплетките на стента. По този начин имплантите водят до прогресивна оклузия и изключване на аневризмата от мозъчното кръвообращение. Успешното им приложение е проучено предимно в случаи на аневризми, които са разположени по хода на прави сегменти на артериите, т.нар. „sidewall“ аневризми. Установените високи нива на безопасност и постигането на голям процент дефинитивно лечение при аневризми с подобни локализации води до опити за имплементация и проучването на метода в нерегламентирани случаи, каквито са например бифуркационните мозъчни аневризми, при които наличните ендovasкуларни методи все още не постигат оптимални резултати (Fiorella *et al.*, 2017). Лечението на мозъчни аневризми на артериални бифуркации посредством интралуминални импланти, пренасочващи кръвотока, е свързано с доста неизвестни по отношение на ефекта от лечението, съдбата на неизбежно покрития с импланта артериален клон/клонове от бифуркацията и профила на безопасност от проведената терапия. Въпросът със състоянието на покритите посредством импланта артериални клонове е изследван при „sidewall“ аневризми. В проучване на 82 пациенти, при които са покрити чрез „flow-diverter“ стентове артериални разклонения, Rangel-Castilla и сътр. не документират внезапна оклузия на нито един клон по време на процедурата. Покритите артериални разклонения, чиято проходимост се оценява в изследването са: предна мозъчна артерия, задна свързваща артерия, предна хороидална артерия и артерия офталмика. Авторите докладват за оклузия в хода на ангиографското постпроцедурно проследяване при 13 от 82 пациенти (15,8%), като оклузия е наблюдавана при 2 предни мозъчни артерии, 8 офталмични артерии и 3 задни свързващи артерии. Не се наблюдават случаи на оклузия на предна хороидална артерия. Оклузията на артериалните клонове при всички случаи е асимптомна (Rangel-Castilla *et al.*, 2017). Neki в серия от 92 пациенти също показва, че предна хороидална артерия остава проходима след приложението на споменатите импланти (Neki *et al.*, 2015). Положението при покриване на артерия офталмика е различно, както документират Puffer и сътр. при изследване на 19 пациенти. При една четвърт от пациентите авторският колектив наблюдава оклузия на артерията с развитие на колатерализация посредством външната каротидна артерия (Puffer *et al.*, 2012). Тези наблюдения дават предпоставка за съждението, че покриване на терминални артериални разк-

лонения, какъвто е примерът с предна хороидална артерия, не води до тяхната оклузия, поради това че тези артерии като терминални са единствени, които кръвоснабдяват дадена територия и през тях се поддържа висок хемодинамичен градиент. Докато в случай на покриване на артерии с богата колатерална мрежа, градиентът не е достатъчен за запазване на тяхната проходимост поради наличието на колатерален кръвоток и това води до оклузията им. В проведено проспективно проучване на 32 пациенти с 37 бифуркационни аневризми Saleme и съавтори се опитват да установят връзката между промените на покритите бифуркационни клонове и колатералното кръвоснабдяване. За тази цел авторите разделят пациентите на две групи в зависимост от това дали покритият артериален бифуркационен клон кръвоснабдява зона с директни колатерали, или не. Резултатите от изследването показват, че в групата с директно колатерално кръвоснабдяване при 78,5% от покритите артериални клонове се наблюдава редукция в лумена или оклузия в рамките на 6 месеца след процедурата. Не се установяват новопоявили се исхемични зони на проведените постоперативни МР изследвания (Saleme *et al.*, 2014).

По-голяма част от проучванията, изследващи ефекта от приложението на подобен тип импланти при бифуркационни мозъчни аневризми, са ретроспективни, с доста хетерогенни групи и сравнително малък брой пациенти. Yavuz и сътр. докладват резултатите от ретроспективен анализ на приложение на „flow-diverter“ стентове при 25 пациенти с бифуркационни мозъчни аневризми, от които при последното проследяване при 21, или 84%, от пациентите се наблюдава тотална аневризмална оклузия. Авторите не съобщават за летални случаи, а при двама пациенти са наблюдавани перипроцедурни усложнения, неводещи до влошаване на качеството на живот. Наблюдава се асимптомно ремоделиране на 9 от покритите с импланта клонове от артериалната бифуркация, като при 6 е редуциран калибърът, а при 3 е настъпила оклузия (Yavuz *et al.*, 2014). Наблюдаван добър резултат от приложение на „flow-diverter“ импланти докладват и Iosif и сътр. в своята серия от 58 пациенти с 63 бифуркационни мозъчни аневризми, като свързани с процедурата усложнения са наблюдавани при 8,6% от пациентите, а тотална оклузия при последното проследяване е установена при 95% (Iosif *et al.*, 2017). При всички описани проучвания в хода на проследяването се наблюдава прогресивно подобряване на нивата на оклузия, като достигане на тотална оклузия в някои от сериите е докладвано след 18 и 24 месеца постпроцедурно.

В ретроспективно проучване върху 14 пациенти с 15 бифуркационни мозъчни аневризми резултатите, които Caroff докладва, не са толкова обнадеждаващи. Ишемични усложнения, документирани на ЯМР, се наблюдават при 43% от пациентите, а свързаната с процедурите заболяемост е 21%. Тотална оклузия е постигната при 62% от аневризмите (Caroff *et al.*, 2016). Michelozzi и сътр. докладват своя опит в третиране на 30 бифуркационни мозъчни аневризми посредством „flow-diverter“ стент. Авторите съобщават за прогресивно нарастване в нивото на оклузия в хода на проследяване, от нива на постигната тотална оклузия 37,5% при първа контрола до 91,7% при последното контролно изследване. Средното време в месеци за постигане на оклузия е 11,6. От покритите посредством стента артериални клонове се наблюдава тотална оклузия при 20%, 51,4% са с намален калибър и 28,5% са непроменени. Не са документирани летални случаи и случаи на перманентни увреждания на клиничния статус (Michelozzi, Darcourt, Guenego, A.-C. Januel, *et al.*, 2019).

Вероятно обяснение за наблюдаваните ниски нива на оклузия при някои пациенти може да се търси в степента на ремоделиране на покрития артериален бифуркационен клон. Опит за изследване на влиянието на тази закономерност правят Fahed и колектив. Авторите провеждат опит върху изкуствено създадени бифуркационни аневризми с широки шийки при кучета. От създадените 14 аневризми при 6 извършват оклузия на покрития артериален клон от съдовата бифуркация чрез неадхезивен течен емболизат или койлове, а при 8 не предприемат оклузия. Проведено ангиографско проследяване на третия месец от интервенцията показва много по-добра степен на оклузия при аневризмите, при които е предприето оклудирание на артериален клон. Аневризмите, които са третирани само посредством стент, не показват промяна по отношение на степента си на оклузия (Fahed *et al.*, 2017).

9.2.6. Стент-подобни бифуркационни устройства – pCONus и pCANvas

Устройството pCONus (Phenox, Vochum, Germany) е саморазтварящ се, подобен на стент имплант, изработен от лазерно изрязан нитинол, с дистален край с формата на разтворени венчелистчета, които се доставят вътре в аневризмата. Те служат за опора на формиращата се маса от койлове по време на самия процес на койлиране на аневризмалния сак. Имплантът може да бъде прибиран и репозициониран многократно (Labeyrie *et al.*, 2017; Lylyk *et al.*, 2018, 2019; Sorenson *et al.*, 2019). Идеята за pCONus еволюира от техниката за ендоваску-

ларно койлиране на аневризми на върха на артерия базиларис, позната като “waffle-cone technique”. Последната се състои в доставянето на отворения дистален край на стент в аневризмалната шийка, като проксималната част на стента остава в прилежащия съд (Sychra *et al.*, 2011). Аневризмалният сак се койлира през дисталния край на стента, съхранявайки прилежащите съдове и перфорантни артерии. Стентовете, използвани при тази техника, не са с това предназначение. pCONus има дистални и проксимални рентгенопозитивни маркери, осигуряващи добрата визуализация и точната доставка на устройството. pCONus се доставя чрез микрокатетър с вътрешен диаметър от 0.021”, чрез механизъм на електролитно отделяне на устройството. pCONus 2 има по-добра гъвкавост и повишено метално покритие в сравнение със своя предшественик. pCONus 2 е изследван при малка серия от 12 пациенти с обещаващи резултати и без перипроцедурни усложнения (Lylyk *et al.*, 2018). В метаанализ, включващ 201 пациенти, екипът на Sorensen през 2019 г. открива, че честотата на тотална оклузия и необходимостта от ретретиране при използване на pCONus е респективно 60% и 14% при проследяване (средно 3.8 месеца ± 9.91). Техническият успех е 100%, с перипроцедурна заболяемост и смъртност респективно 7% и 0% (Sorenson *et al.*, 2019). Необходими са още проучвания, за да се оцени ролята и дългосрочната ефективност на устройството.

pCANvas е третата и най-нова генерация от pCONus устройствата. pCANvas има биосъвместима мембрана в дисталните си венчелистчета, с цел да предотврати протрузията на койлове в прилежащия съд, както и да ограничи притока на кръв в аневризмалния сак. Резултати от *in vivo* проучвания показват значителна редукция на кръвотока в аневризмалния сак при употреба на pCANvas (Pérez *et al.*, 2016). В проучване от 2019 г. авторите докладват за употребата на устройството при третиране на 17 пациенти с неруптурирани мозъчни аневризми. По време на ранно проследяване на 16 от пациентите при 11 от тях се наблюдава персистиращо и цялостно изпълване на аневризмата (оклузия по Raymond-Roy – III), 5 аневризми показват тотална оклузия (Raymond-Roy – I). Седем от аневризмите претърпяват повторно третиране посредством койлинг (Lylyk *et al.*, 2019).

9.2.7. Интрасакуларен имплант – WEB

Важна роля в лечението на бифуркационните мозъчни аневризми с широки шийки има създаденият целенасочено за лечение на подобен тип патологии

интрасакуларен имплант – WEB. Устройството представлява плътно оплетена мрежа от нитинолови нишки, като първият вариант WEB DL (double layer) е съставен от два слоя и е със сферична форма. Следващите варианти на импланта WEB SL (single layer) и WEB SLS (single layer spherical) са изградени от един слой нитинолови/платинени нишки, които се свързват в дисталния и проксималния край на устройството чрез два рентгенопозитивни, платинени маркера. Формата на WEB SL е цилиндрична, а на SLS – сферична. Поради факта, че устройството е създадено да бъде ситуирано изцяло вътре в аневризмалния сак, без наличие на интраваскуларни компоненти, приложението на антиагрегантна терапия е излишно (Goyal *et al.*, 2020). Данни за профила на безопасност и ефективност на устройството са изследвани в няколко проучвания. French Observatory, WEBCAST и WEBCAST 2 са мултицентрови, проспективни проучвания, включващи общо 168 пациенти със 169 неруптурирани и руптурирани аневризми – 8,3% от аневризмите са руптурирани. Техническата успеваемост е висока – при 96,4% от пациентите е извършена успешна емболизация. Употребата на устройствата е свързана с добър профил на безопасност, без докладвани смъртни случаи и 3% свързани с процедурата усложнения при едномесечно проследяване. За период от 1 година наблюдаваната смъртност при проследените пациенти е 3,3%. По отношение на ефекта от лечението, се наблюдава подобрене в степента на оклузия до крайното проследяване спрямо първоначалния резултат, като тотална оклузия на аневризмите е документирана при 52,9%, резидуална шийка при 26,1% и остатъчна аневризма при 20,9% от пациентите. Ретретиране е извършено при 6,9% (Pierot *et al.*, 2015; Pierot, Costalat, Moret, Szikora, Klisch, Herbreteau, Holtmannspötter, Weber, A.-C. Januel, *et al.*, 2016; Pierot *et al.*, 2017). CLARYS е друго проспективно, мултицентрово проучване, проведено в 13 центъра в Европа, изследващо резултата от приложение на WEB при лечение на руптурирани бифуркационни мозъчни аневризми. В проучването са включени 60 пациенти с 60 аневризми, като при 93,3% устройството е имплантирано успешно. Наблюдаваната честота на повторна руптура в рамките на 1 месец и 1 година от проведеното лечение е 0%. Документираните нива на смъртност за 1 месец и 1 година са съответно 1,7% и 3,8%, а заболяемостта в рамките на 1 месец и 1 година от проведеното лечение е съответно 15% и 9,6% (Spelle *et al.*, 2022). Анализ на ефективността и безопасността от приложението на WEB при лечението на бифуркационни мозъчни аневризми с широки шийки се из-

вършва и в проучването WEB-IT. То е отново проспективно и мултицентрово, проведено в 21 центъра в САЩ и 6 международни центъра. Имплантът е приложен при 148 пациенти, като само при 1 пациент е докладван постпроцедурен ипсилатерален паренхимен кръвоизлив. Адекватна оклузия (тотална оклузия или резидуална аневризмална шийка) при приложението на устройството е постигната при 121 от пациентите. Както и при другите проучвания и тук се наблюдава тенденция към подобряване в оклузията в хода на проследяване на пациентите (Arthur *et al.*, 2019).

9.2.8. Contour

Устройството Contour (Cerus Endovascular Inc, Fremont, CA, USA) е саморазтварящо се, интрасакуларно устройство, специфично насочено към третиране на шийката на интракраниалните аневризми. Contour е с мрежовидна оплетка, изградена от нитинол и платина. За разлика от сферичната форма на WEB, Contour има форма на полусфера. По този начин Contour има за таргет само аневризмалната шийка, минимизирайки манипулациите вътре в аневризмалния сак. Устройството улеснява третирането на аневризми с комплексна анатомия, при които е невъзможно имплантиране на WEB. Подобно на WEB, при поставянето на Contour не е необходимо приложение на двойна антиагрегантна терапия. Устройството е съвместимо с микрокатетър с вътрешен диаметър – 0.027” (Akhunbay-Fudge *et al.*, 2020). Contour е одобрен за клинична употреба от FDA през 2021 г. в САЩ.

Akhunbay-Fudge и сътр. докладват за първото приложение на устройството в клиничната практика при 14 пациенти с руптурирали мозъчни аневризми в Европа. Авторите съобщават за успешно доставяне на устройството при 78.5% (11/14) от случаите. При двама от пациентите са наблюдавани симптоматични, перипроцедурни, тромбоемболични усложнения. На 6-месечната контролна ангиография при 4 от 11 пациенти се демонстрира пълна оклузия, при 4 – резидуална част в областта на шийката на аневризмата, и при 3-ма се визуализира реканализация. Честотата на тотална оклузия и остатъчна шийка при проследяване след 1 година е респективно 55.56% и 44.4% (Akhunbay-Fudge *et al.*, 2020). Резултати от актуално проведено проучване за оценка на ефективността и безопасността на устройството Contour – Cerus, показват тотална оклузия на 6-ия месец при 44% от пациентите, третирани с устройството (14/32), и при 69% на 12-ия месец (22/32). Задоволителна оклузия е докладвана при 84% от пациентите при

последната контрола (Liebig *et al.*, 2022). В проведеното едноцентрово проучване за употребата на Contour Biondi съобщава за постигане на задоволителна оклузия при 89,3% от пациентите при проследяване от 1 година. Технически усложнения са наблюдавани при 2 от устройствата, свързани с непреднамерено доставяне. Тромбоемболични усложнения са докладвани при 6,7% от третираните пациенти, без клинична значимост (Biondi *et al.*, 2022).

9.2.9. Nautilus

Nautilus (EndoStream Medical, Israel) е устройство, целящо да подпомогне койлинга при бифуркационни мозъчни аневризми с широки шийки. Устройството е саморазтварящо се, изградено от нитинол и е съвместимо с микрокатетър с вътрешен диаметър от 0,017". Първоначално при излизането му от микрокатетъра в аневризмата има поведение като мек емболизационен койл, а впоследствие в процеса на доставката, при телесна температура, заема дисковидна форма. Nautilus може да бъде извлечен изцяло и обратно репозициониран, дори и при пълната му доставка. Имплантът е създаден да осъществява своето действие върху аневризмалната шийка и не притежава части, които да са към прилежащия съд, което изключва необходимостта от антиагрегантна терапия при използването му. Следваща стъпка след вече доставен имплант е навигирането чрез втори микрокатетър през центъра на устройството и доставяне на емболизационните нишки, които допълнително напасват устройството към аневризмалната шийка. В серия от 41 пациенти екипът на Сираков докладва добри резултати от използване на устройството при руптурирали и неруптурирали мозъчни аневризми. Авторите не наблюдават технически усложнения, свързани с употребата на устройството. Тотална оклузия на аневризмите (клас I по Raymond-Roy) е постигнатата при 94,5% от пациентите при проследяване на 3-тия и 6-ия месец. Не са докладвани свързани с процедурата или устройството летални случаи и случаи на перманентна заболяемост (A. Sirakov *et al.*, 2022).

IV. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Цел

Целта на настоящия дисертационен труд е да определим приложението на неконвенционалните ендovasкуларни методи при лечение на неруптурирани бифуркационни мозъчни аневризми с широка шийка.

2. Задачи

Във връзка с поставената цел формулирахме следните **задачи**:

1. Да изследваме профила на безопасност и ефективност при група пациенти с неруптурирани бифуркационни мозъчни аневризми с широки шийки, третирани посредством интрасакуларен имплант – WEB

2. Да изследваме профила на безопасност и ефективност на перманентното стент-асистирано койлиране при група пациенти с неруптурирани бифуркационни мозъчни аневризми с широки шийки.

3. Да изследваме профила на безопасност и ефективност при група пациенти с неруптурирани бифуркационни мозъчни аневризми с широки шийки, третирани посредством вътресъдов имплант, пренасочващ кръвотока – „flow-diverter” стент.

4. Да съпоставим получените резултати по отношение на безопасността и ефективността между отделните групи пациенти.

5. Да изследваме влиянието на някои фактори от страна на пациента, като пол, възраст, артериална хипертония, дислипидемия и статус на тютюнопушене върху геометричните характеристики на аневризмите в изследваната популация.

6. Да изследваме зависимостта между геометричните характеристики на аневризмалния сак и крайния ефект от проведеното ендovasкуларно лечение.

7. Да изследваме влиянието на геометричните характеристики на артериалните разклонения от бифуркацията, в частност бифуркационния ъгъл, върху ефекта от лечението.

V. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

1. Материал

Дисертационният труд е с участието на пациенти, при които е извършена ендоваскуларна интервенция на територията на УМБАЛ „Свети Иван Рилски“ – София, за периода от януари 2018 г. до декември 2022 г. За участие на пациентите в настоящето проучване използвахме следните критерии:

Включващи критерии:

- Наличие на поне една сакциформена мозъчна аневризма
- Разположение на аневризмалния сак на артериална бифуркация
- Неруптурирал статус на аневризмата
- Наличие на широка аневризмална шийка, която бе дефинирана като шийка с размер $> 4 \text{ mm}$ и/или отношение $\text{dome-to-neck} < 2$.

Изключващи критерии:

- Клинични и/или образнодиагностични данни за предходно прекарана аневризмална интракраниална хеморагия
 - Предходно извършена ендоваскуларна или неврохирургична интервенция на друга аневризма при съответния пациент
 - Възможност за осъществяване на ефективна и безопасна ендоваскуларна интервенция посредством конвенционални ендоваскуларни методи като: неасистирано койлиране, временно стент-асистирано койлиране и балон-асистирано койлиране.

На зададените по-горе критерии се установи, че отговарят 151 пациенти, при които е осъществена ендоваскуларна емболизация на поне една неруптурирала бифуркационна мозъчна аневризма с широка шийка, на територията на УМБАЛ „Свети Иван Рилски“ – София, за периода от януари 2018 г. до декември 2022 г. Проведе се ретроспективно проучване на представителната извадка, като за целите на дисертационния труд пациентите бяха разделени в следните три групи според вида на използвания ендоваскуларен метод:

Група 1, n = 41

- Включва 41 пациенти, от които 10 (24,4%) са от мъжки пол, а 31 (75,6%) са от женски пол

Група 2, n = 56

- Включва 56 пациенти, от които 9 (16,1%) са от мъжки пол, а 47 (83,9%) са от женски пол

Група 3, n = 54

- Включва 54 пациенти, от които 14 (25,9%) са от мъжки пол, а 40 (74,1%) от женски пол.

2. Методи

2.1 Демографски и клинични данни на пациентите, включени в изследването

За всички пациенти, включени в изследването, бяха събрани данни относно пол, възраст, статус на тютюнопушене по време на извършване на интервенцията, наличие на дислипидемия и артериална хипертония.

2.2 Предоперативна подготовка и оценка на пациентите

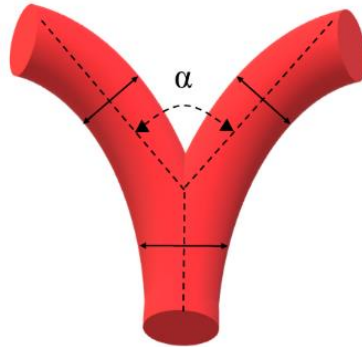
Пациентите, при които предстои да бъде осъществена ендоваскуларна емболизация на неруптурирала мозъчна аневризма се хоспитализират в лечебното заведение в планов порядък, като интервенцията се планира да бъде извършена обикновено на втория ден след приема. В рамките на предоперативния болничен престой се осъществяват рутинни лабораторни изследвания, рентгенография на гръден кош, консултация със специалисти – интервенционален рентгенолог, неврохирург, невролог, анестезиолог и кардиолог, като при нужда, в зависимост от конкретния пациент, биват назначени и допълнителни консултативни прегледи и изследвания. Стандартните лабораторни изследвания включват пълна кръвна картина (ПКК), биохимичен анализ, оценка на бъбречна функция посредством серумен креатинин и урея, изследване на показатели на хемостаза. Всеки пациент бива детайлно запознат със заболяването, различните начини на поведение, както и с ползите и рисковете, които крие всеки един от тях. Извършва се оценка на соматичния и неврологичния статус на пациента от специалисти неврохирурзи, невролози и анестезиолози като част от предоперативната подготовка. За оценка на неврологичния статус бе използван mRS скор (приложение № 1), който се изразява в седемстепенна прогресивна скала, включваща числата от 0 до 6. След проведен пълен набор от клинични, лабораторни и образнодиагностични изследвания и позитивно решение от страна на пациента за предприемане на ендоваскуларна интервенция се разработва подходящ примерен план за

третиране. В крайното решение за начина на осъществяване на емболизацията взимат участие екип от неврохирурзи, интервенционални рентгенолози, невролози и анестезиолози. Всички пациенти, участващи в изследването, са наситени минимум 3-5 дни преди хоспитализация с перорална двойна антиагрегантна терапия, състояща се от Prasugrel 10 mg (по 1 таблетка сутрин) и Аспирин 100 mg (по 1 таблетка вечер), поради евентуалната необходимост от перманентно имплантиране на интралуменен имплант. След края на интервенцията в зависимост от избрания метод се извършва повторна оценка и корекция на терапията при необходимост. Пациентите, при които е предприета ендоваскуларна интервенция посредством имплантиране на интралуменен имплант, пренасочващ кръвотока, или стент-асистирано койлиране, продължаваха двойната антиагрегантна терапия за период от шест календарни месеца, когато е насрочено и първото проследяване при тези групи. При задоволителен клиничен и ангиографски резултат на проведеното първо контролно образно изследване на шестия месец пациентите преминават на моноантиагрегантна терапия от Аспирин 100 mg по 1 таблетка вечер за период от дванадесет календарни месеца. При групата пациенти, третирани посредством интрасакуларния имплант WEB, след края на процедурата двойната антиагрегантна терапия бе преустановена, с изключение на случаите, при които е налична протрузия на импланта към някой от прилежащите съдове от артериалната бифуркация. В тези случаи моноантиагрегантна терапия от Аспирин 100 mg бе назначена за период от минимум 10 календарни дни.

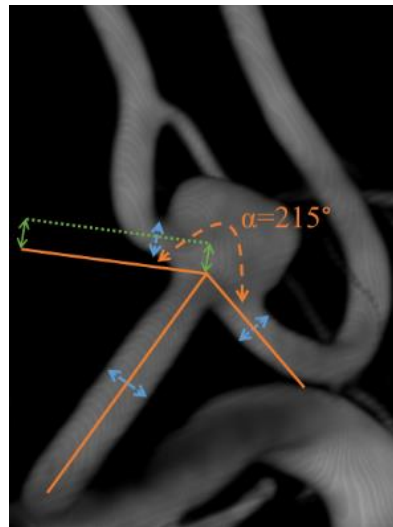
2.3 Геометрични характеристики на аневризмалния сак и прилежащите съдове

Измерване на геометричните характеристики като размер на аневризмалната шийка, размер на аневризмалния сак, определяне на отношението dome-to-neck и отношението aspect, бяха извършени при всички пациенти чрез използване на добитите по време на процедурата 2D изображения от дигитално субтрахираната ангиография или данните от проведената по време на процедурата интраартериална 3D-ротационна ангиография. Измерване на бифуркационния ъгъл бе осъществявано чрез данните, добити от 3D-ротационната ангиография, като за неговото определяне бе използвана последователност от следните стъпки: първата стъпка се състоеше в начертаване на линии по хода на надлъжната ос на съдовете, формиращи артериалната бифуркация, а именно артериалните бифур-

кационни разклонения и главния съд, водещ до бифуркацията. Тези линии се позиционираха в средата на описаните съдове. Точката на прекръстосване на трите линии, разположена непосредствено под аневризмалния сак, бе дефинирана като връх на бифуркационния ъгъл. За бифуркационен бе приет този ъгъл, който се формира между линиите, свързващи съдовете на артериалната бифуркация и определения връх на бифуркационния ъгъл – **фигури 5 и 6**.



Фигура 5. Определяне на бифуркационния ъгъл – α .



Фигура 6. Пример за измерване на бифуркационен ъгъл α . Сините стрелки демонстрират диаметъра на съдовете, формиращи артериалната бифуркация. Непрекъснатите оранжеви линии са разположени в центъра на съдовете от артериалната бифуркация

2.4 Ендоваскуларни процедури

Общи положения при всички групи пациенти. Всички ендоваскуларни процедури бяха осъществени под обща ендотрахеална анестезия. Интервенциите

са извършвани на два бипланови ангиографски апарата, като за периода до 2020 г. интервенциите са извършени предимно на „GE Inova 3131 IQ“, а след това – на „Philips Azurion IQ 7 Biplane“. Първата стъпка от всяка процедура се състоеше в осигуряване на артериален достъп чрез техниката на Селдингер. Най-често използваният артериален достъп бе обща феморална артерия вдясно, следван от лява обща феморална артерия, артерия радиалис – проксимален или дистален достъп, съответно вдясно или вляво. Видът на използваните дезилета (интродюсъри) бе 6, 7 и 8F с дължина 11 cm (Terumo). В случаите с по-тортуозна анатомия на аортата и нейните разклонения и необходимостта от по-голяма стабилност бяха използвани по-дълги интродюсъри, съответно 60 и 90 cm, най-често: Destination (Terumo) и Asahi Fubuki (Asahi Intecc). При вече осигурен артериален достъп в интродюсера се въвеждаше интраартериална болус доза от 5000 IU нефракциониран хепарин и процедурата продължаваше в извършване на селективна катетеризация и диагностична панангиография на супрааорталните съдове. Използваните за тази цел диагностични катетри бяха 5F от: Judkins Right, Simmons 2 или Vertebral (Merit Medical), въведени върху хидрофилен водач (Terumo) с размер 0.035 инча и дължина 260 cm. Следващата стъпка се състоеше в навигирането и доставката на водещ катетър в таргетния съд, през който ще бъде осъществена ендоваскуларната интервенция – шиен или петрозен сегмент на вътрешна каротидна артерия или V2 сегмент на вертебрална артерия. В нашата практика най-използвана бе водещата система Chaperon 6F (Microvention). Други по-рядко използвани в нашата практика водещи катетри са: Guider (Boston Scientific), Envoy (Cerenovus) и Asahi Fubuki (Asahi Intecc). Системата от водещи катетри бе под постоянна инфузия под налягане с изоосмоларен разтвор 0,9% NaCl, в който са добавени 5 mg нимодипин. При всяка процедура като следващ етап бе извършвана интраартериална 3D-ротационна ангиография за осигуряване на по-добра морфологична оценка и прецизно измерване на размерите на аневризмата и прилежащите ѝ съдове с оглед избора на подходящи размери на използваните импланти. 3D-ротационната ангиография се извършва с автоматичен инжектор, свързан с ангиографа, като параметрите относно извършване на изследването като скорост на инжектиране и количество контрастна материя се определят спрямо таргетния съд и хемодинамиката. Стандартно при извършване на 3D-ротационна ангиография на вътрешна каротидна артерия времето за ротация е 4 секунди, потокът е 4 ml за секунда, с общо количество контрастно ве-

щество 22 ml. При вертебро-базиларната система времето за ротация е също 4 секунди, като потокът е 3 или 3,5 ml за секунда, с общо количество контрастна материя 20 ml. След избор на работна проекция, отграничаваща ясно аневризмалната шийка от прилежащите артериални разклонения, бе осъществявана супраселективна навигация в интракраниалната циркулация посредством набор от микрокатетри, въведени върху микроводачи. Най-използваните за навигация микроводачи бяха с диаметър от 0.010 и 0.014 инча и включваха следните: pORTAL (Phenox, Bochum, Germany), Synchro (Stryker Neurovascular, Fremont, California, USA), Asahi Chikai (Asahi Intecc) и Traxcess (Microvention, Aliso Viejo, California, USA). При тортуозни супрааортални и интракраниални артериални съдове и по преценка на оператора, освен водещ катетър, бе използвана триаксиална система, включваща водещ катетър, катетър за дистален достъп и микрокатетър. Използваните катетри за дистален достъп включваха Sofia (Microvention) с размер 5 или 6F и дължина от 115 или 125 cm. Етапите от навигация и осъществяване на емболизация на таргетната аневризма при различните групи пациенти са описани в следващите раздели.

Преди окончателното завършване на всяка процедура бяха извършвани контролни ангиографии в работна проекция и в стандартна проекция, без ангиуляция, за оценка на ефекта от лечението и ранно разпознаване на евентуални усложнения, възникнали в хода на самата интервенция. При приключване на процедурата хемостазата на пункционното място бе осъществявана чрез мануална компресия при избран феморален достъп или чрез гривна TR-band (Terumo) при радиален достъп. Пациентът бе извеждан от обща анестезия в ангиозалата и привеждан в отделение по анестезиология и интензивно лечение за престой от минимум 24 часа постпроцедурно. Стриктен мониторинг и оценка на неврологичния статус и соматичното състояние на пациента бяха извършвани неколккратно по време на целия ранен постоперативен период. На първия постпроцедурен ден пациентите са превеждани в стационара на неврохирургичната клиника, като са постепенно вертикализирани и раздвижени. В по-голяма част от случаите пациентите са дехоспитализирани на 5-ия ден от болничния престой, като преди това е извършена оценка на неврологичния и соматичния статус.

Ангиографският апарат „Philips Azurion IQ“ е снабден и с възможността за извършване на интраартериално, плоскопанелно VasoCT, което подобрява визуализацията на ендоваскуларните импланти – интралуминални и интрасаку-

ларни, както и преценка на отношението им спрямо локалната васкуларна анатомия. Самата процедура се извършва както при 3D-ротационната ангиография с автоматичен инжектор, като при протокола за извършване на интраартериалното VasoCT използвахме следните параметри: време за ротация – 20 секунди, с поток 3 ml за секунда и общо количество разтвор 70 ml (5 ml контраст и 65 ml физиологичен разтвор) – **фигура 7**.



Фигура 7. 3D-ротационна ангиография и интраартериално, плоскопанелно VasoCT при пациент със сакциформена аневризма, разположена на преден комуникантен комплекс. А – 3D-ротационна ангиография преди имплантиране, Б – VasoCT след имплантиране на „flow-diverter“ стент

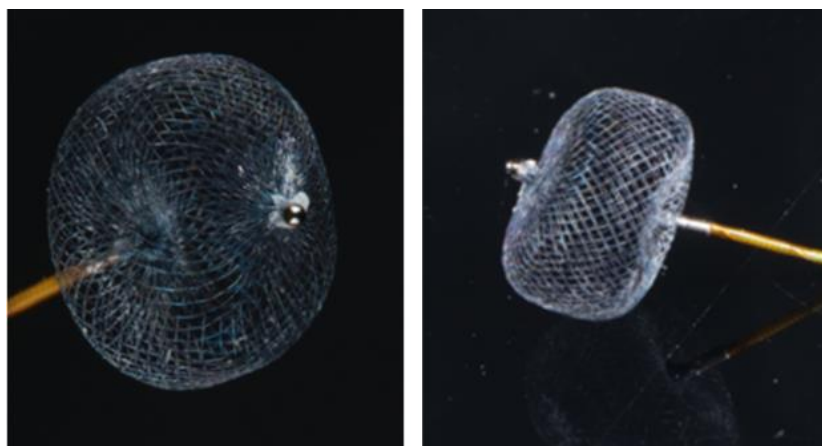
Технически етапи при пациенти от група 1, третирани посредством интрасакуларен имплант – WEB. Woven EndoBridge (WEB, Microvention, Aliso Viejo, California, USA) е саморазтварящ се, интрасакуларен имплант, специфично предназначен за лечение на бифуркационни мозъчни аневризми с широки шийки. Първата генерация на устройството WEB DL (double layer) се състои от два плътно оплетени слоя нитинолови нишки и има сферична форма. Последващите генерации – WEB SL (single layer) и WEB SLS (single layer spherical) са изградени от един слой нитинолови нишки, в които е вградена платина за по-добра визуализация на устройствата. Нишките се свързват в проксималния и дисталния край на импланта посредством два рентгенопозитивни маркера. WEB SL има бъчвовидна/цилиндрична форма, а WEB SLS има сферична форма. Поради фак-

та, че устройството е създадено да бъде изцяло интрасакуларно, без наличие на части към прилежащите на аневризмалния сак артерии, отпада необходимостта от приложение на двойна антиагрегантна терапия. Имплантите са скачени с флексибилна доставяща нишка и имат електротермичен тип на откачване, при вече избрана позиция в аневризмалния сак. Размерите на устройствата варират от 3 x 2 до 11 x 9 при WEB SL и от 4 x 2,6 до 11 x 9,6 при WEB SLS и са съвместими с микрокатетри с вътрешен диаметър от 0.017, 0.021, 0.027 и 0.033 инча.

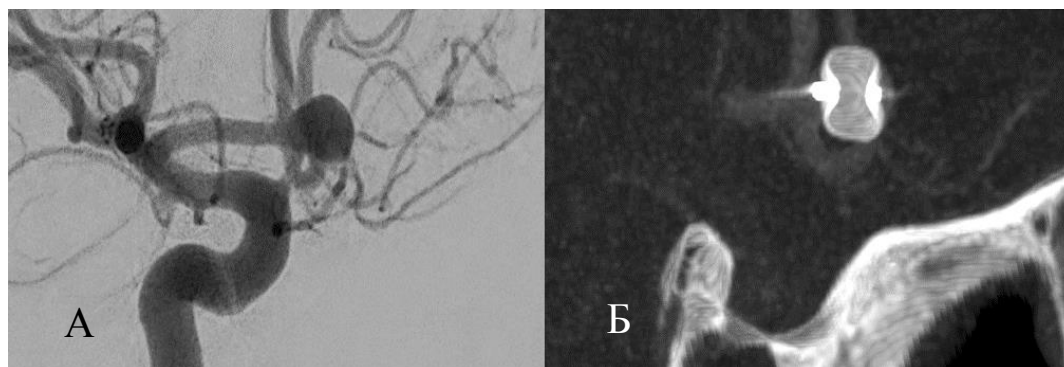
В нашата практика всички пациенти бяха третирани с WEB SL – **фигура 8**, като най-често бе използвана триаксиална система за осигуряване на достъп до аневризмалния сак. Най-често използваните микрокатетри за навигация и доставка на импланта бяха VIA 17, 21 и 27 (Microvention), с вътрешен диаметър от 0.017, 0.021 и 0.027 инча. Чрез система от микрокатетър върху микроводач се осъществява катетеризация на аневризмалния сак. При избор на подходяща позиция на микрокатетъра в аневризмалния сак микроводачът бе изваждан от микрокатетъра, а последният бе промиван посредством постоянна инфузия с хепаринизиран разтвор 5000 IU в 500 ml 0,9% NaCl. За улеснение на избор на подходящ размер на устройството бяха използвани предварително разработени от производителя таблици (Приложение № 2). За тази цел бе необходимо измерване в две ортогонални равнини на следните геометрични характеристики на аневризмата: аневризмална шийка, широчина и височина на аневризмалния сак. Следващата стъпка при вече избран конкретен имплант за случая е той да бъде зареден в микрокатетъра и доставен в аневризмалния сак. Преди окончателната имплантация на устройството се извършваха контролни ангиографии с цел оценка на позицията на импланта в аневризмата и отношението му към прилежащите съдове. Отделянето на импланта от системата му за доставка се осъществява посредством електротермичен механизъм на откачване чрез ръкохватка и наблюдение под флуороскопски контрол. По преценка на оператора бе извършвано интраартериално VasoCT по описания протокол – **фигура 9**.

Технически етапи при пациенти от група 2, третирани посредством перманентно стент-асистирано койлиране. При пациентите, включени в настоящия дисертационен труд, за осъществяване на стент-асистирано койлиране бяха използвани два типа интраваскуларни импланти, приложени в различни конфигурации, а именно: Neuroform Atlas (Stryker Neurovascular, Fremont, California, USA) и LVIS (Microvention, Viejo, California, USA). Neuroform Atlas е

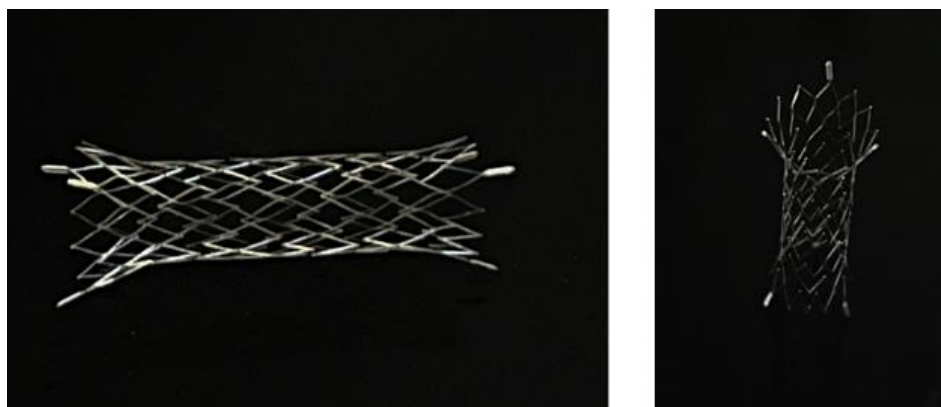
нископрофилен, саморазтваращ се имплант, изграден от нитинол чрез лазерна технология – **фигура 10**.



Фигура 8. Макроскопска снимка на WEB SL устройство (собствени изображения)



Фигура 9. Сакциформна аневризма на предна комуникантна артерия, третирана посредством интрасакуларен имплант – WEB. А – ДСА в работна проекция. Б – интраартериално VasoCT след имплантация на устройството, демонстриращо липса на компрометиране на кръвотока на прилежащите съдове



Фигура 10. Макроскопска снимка на Neuroform Atlas стент (собствени изображения)

Устройството има хибриден дизайн, съчетаващ отворен и затворен тип клетъчна конструкция. Наличието на три рентгенопозитивни маркера, разположени във всеки край, осигуряват видимостта на импланта под рентгенов контрол. Устройството е съвместимо с микрокатетри с вътрешен диаметър от 0.0165 инча и е налично в диаметри от 3 до 4,5 mm и дължини от 15 до 30 mm. В нашата практика за доставка на импланта бе използван най-често микрокатетър Excelsior SL-10 (Stryker Neurovascular, Fremont, California, USA). LVIS е саморазтварящ се имплант, изграден от 16 нитинолови нишки, със сърцевина от платина. Нишките на стента са оплетени по DFT (drawn filled tube) технология, която осигурява видимостта на импланта при флуороскопия. Във всеки край на стента са разположени по четири рентгенопозитивни маркера, а допълнително видимостта се осигурява от два рентгенопозитивни маркера, минаващи по цялата дължина на устройството. Наличните диаметри на импланта са от 2,5 до 5,5 mm, а възможните дължини са от 13 до 31 mm. Устройството е съвместимо с микрокатетър с вътрешен диаметър от 0.021 инча, като в изследваната група пациенти най-често за доставка на импланта бе използван Headway 21 (Microvention, Viejo, California, USA).

Първата стъпка в осъществяването на ендоваскуларната емболизация чрез стент-асистирано койлиране се състоеше в навигация и катетеризация на аневризмалния сак чрез система от избран микрокатетър за койлинг, въведен върху микроводач. Използваните за койлиране микрокатетри най-често включваха: Echelon-10 (Medtronic). Доставеният по този начин микрокатетър бе промиван със система от хепаринизиран разтвор под налягане 5000 IU в 500 ml 0,9% NaCl. В зависимост от конкретния случай следващите етапи се състояха в катетеризация на единия или двата клона от артериалната бифуркация, с последваща имплантация на един или два импланта. При случаи на два импланта те бяха имплантирани в X- или Y-конфигурация. След доставка на имплантите се осъществяваше койлиране на аневризмалния сак до достигане на максимално постижима оклузия.

Технически етапи при пациенти от група 3, третирани посредством вътресъдови импланти, модулиращи кръвотока или „flow-diverter“ стент. Използваните в тази група интралуминални устройства за модулиране на кръвния ток в аневризмалния сак бяха представени от имплантите p48 и p48 MW и

p64 и p64 MW (Phenox, Bochum, Germany). p48 е имплант, съставен от 48 оплетени нитинолови нишки, изградени чрез DFT технология, със сърцевина от платина. Вариант на устройството е p48 MW (movable wide), при което имплантът е скачен за централна, независимо подвижна нишка, изградена от неръждаема стомана, която завършва с атравматичен дистален връх от нитинол, за превенция на перфорация на малки, дистално разположени съдове при доставката на импланта. Устройствата са налични в диаметър от 2 до 3 mm и дължини от 9 до 18 mm за третиране на съдове с диаметър от 1.75 до 3 mm. Имплантът е съвместим с микрокатетри с вътрешен диаметър от 0.021 инча. p64 е устройство, изградено от 64 оплетени нишки от нитинол, които завършват в проксималния край на устройството в 8 платинени рентгенопозитивни маркера, осигуряващи видимостта на импланта под рентгенов контрол – **фигура 11**. По хода на импланта има и два спираловидни рентгенопозитивни маркера, допринасящи за видимостта му. При вече доставено, но не откачено устройство има възможността то да бъде изцяло прибрано и доставено повторно. Начинът на откачане на устройството е механичен. Имплантът е съвместим с микрокатетри с вътрешен диаметър от 0.027 инча. Наличните диаметри са от 2.5 до 5 mm и дължини от 9 до 30 mm. Както при p48, устройството е налично и във вариант p64 MW (movable wire). Разликите с предходния модел са в начина на откачане, промяна в конструкцията, основаваща се на DFT технология, съвместимостта с по-нископрофилни микрокатетри с вътрешен диаметър от 0.021 инча и наличието на независимо подвижен и атравматичен връх, както при p48 MW. p48 MW и p64 MW са налични и с антитромботично НРС покритие (hydrophilic polymer coating). За доставка на имплантите в изследваната група пациенти най-използвани бяха микрокатетрите Phenom 21, Phenom 27 (Medtronic, USA) и Excelsior XT-27 (Stryker Neurovascular, Fremont, California, USA). Ендоваскуларната интервенция в случаите на използване на „flow-diverter“ стент се състоеше в супраселективна катетеризация на таргетния съд от артериалната бифуркация, като микрокатетърът бе промиван по сходен начин, както при другите групи пациенти – със система под налягане хепаринизиран разтвор 5000 IU в 500 ml 0,9% NaCl. Следващият етап от емболизацията се състоеше в зареждане в микрокатетъра за избрания имплант и последващата му доставка.



Фигура 11. Макроскопски снимки (собствено изображение) на имплант r64

2.5 Оценка на профила на безопасност

Профилът на безопасност при използване на съответния ендоваскуларен метод в различните групи пациенти бе определян чрез проследяване на mRS скор в следните времеви периоди: преди процедурата, в ранния постоперативен период и при първото назначено контролно образнодиагностично изследване – шест календарни месеца след ендоваскуларната процедура. mRS скалата се използва за определяне степента на зависимост или нарушение в извършване на ежедневните дейности при пациенти, които са претърпели мозъчен инфаркт или увреда в неврологичния си статус поради друг нозологичен стимул. Скалата се състои от седем степени, които се изразяват в числата от 0 до 6, като всяка следваща степен индицира влошаване в неврологичния статус и съответно в качеството на живот (Приложение № 1). При оценка на общосоматичния и неврологичния статус и определяне на mRS скор участваха невролог и неврохирург. За оценка на безопасността при дефинираните групи пациенти бяха събрани данни и за усложненията, свързани директно или индиректно с процедурата. Усложненията бяха разпределени в следните категории: без усложнения, леки усложнения, среднотезки усложнения, тежки усложнения и летален изход. За леки бяха приети усложнения, свързани с процедурата, които не водят до влошаване на качеството на живот и не налагат допълнителна хоспитализация. Към среднотезките усложнения причислихме тези, които временно и обратимо водят до влошаване на качеството на живот, удължават болничния престой и/или налагат допълнителна хоспитализация. За тежки усложнения бяха приети водещите до перманентно влошаване на качеството на живот.

2.6 Оценка на ефекта от лечението

Ефектът от проведеното ендоваскуларно лечение бе изследван чрез определяне на степента на оклузия, която бе мониторирана чрез извършване на образнодиагностични контролни изследвания, включващи дигитално субтрахирана ангиография, КТ ангиография и МР ангиография. Компютърнотомографските изследвания бяха провеждани на съответната уредба в Отделението по образна диагностика към УМБАЛ „Свети Иван Рилски“ – София, която се състои от 16 мултидетекторен компютър-томограф „GE Brightspeed“. МР изследвания бяха провеждани на два апарата – „GE Signa HDxt“ с 1,5 Т напрегнатост на полето и „GE Signa Architect“ с 3 Т напрегнатост на магнитното поле. Провеждането на МР изследвания при проследяване на ефекта от лечението включва извършването на стандартни секвенции: DWI, T1, T2, FLAIR, SWI и безконтрастна 3D TOF МР ангиография. С цел съпоставимост на резултатите от проведеното ендоваскуларно лечение при различните групи пациенти, степента на оклузия бе дефинирана в следните категории: тотална оклузия, остатъчна аневризмална шийка и остатъчна аневризма. Въвеждането на подобна опростена класификация за степента на оклузия бе продиктувано от необходимостта да се съпоставят данни от различни ендоваскуларни методи, използващи разнородни класификации, както и от разликите в естеството на образните методи, използвани при проследяване. Данни бяха събрани и за динамиката в степента на оклузия, установена при различните по време контролни изследвания. Промяната в степента на оклузия бе дефинирана в следните категории: стабилна оклузия, подобряване в степента на оклузия и влошаване в степента на оклузия. За стабилна бе определена тази оклузия, при която не се наблюдава динамика в проследяването. Подобряване в степента на оклузия бе дефинирано като редукция в размера на аневризмата, а за влошаване в степента на оклузия трябваше да е налично увеличаване в размерите на аневризмата. Като финален резултат от проведеното лечение в дългосрочен план при всяка една група пациенти бе изследвана крайната степен на оклузия, определена като постигнатото ниво на оклузия при последното образнодиагностично изследване. Крайната степен на оклузия бе разделена на две категории: адекватна оклузия и остатъчна аневризма, като в понятието адекватна оклузия бяха включени аневризми, при които е постигната тотална оклузия, и аневризми, които в края на лечението са с остатъчна аневризмална шийка.

2.7 Статистически методи

1. Дескриптивна статистика – количествените променливи са представени чрез обобщаващите статистически характеристики – средна аритметична (Mean), стандартно отклонение (SD), минимална и максимална стойност. Категорийните променливи са представени чрез абсолютни (N) и относителни (%) честоти.

2. Тест на Колмогоров-Смирнов при една извадка (One-Sample Kolmogorov-Smirnov test) за проверка на формата на честотните разпределения при количествените променливи.

3. Хи-квадрат тест (Chi-square test) или Точен тест на Фишер (Fisher's exact test) – при изследване на зависимости между описателни (категорийни) данни с две или повече категории.

4. Т-тест при две независими групи (Independent-Samples t-test) – при нормално разпределение на изследваната променлива в сравняваните групи.

5. Непараметричен тест на Ман-Уитни (Mann-Whitney test) – при сравняване на две независими групи, когато формата на честотното разпределение е различна от формата на нормалното разпределение.

6. Знаково-рангов тест на Уилкоксон (Wilcoxon Signed Ranks Test) – при сравняване на две зависими групи, когато формата на честотните разпределения е различна от формата на нормалното разпределение.

7. Еднофакторен дисперсионен анализ ANOVA – за проверка на хипотези на различие между няколко независими извадки.

8. Непараметричен тест на Кръскал Уолис (Kruskal Wallis Test) – при сравняване на повече от две независими групи, когато формата на честотните разпределения е различна от формата на нормалното разпределение.

9. Корелационен анализ – рангов корелационен коефициент на Спирмън (Spearman's rho) – изследвана е корелационната зависимост между две количествени променливи с разпределения, различни от нормалното.

Приетото ниво на значимост е $\alpha = 0,05$. Статистическа значимост се приема, когато р стойността е по-малка от α ($p < 0.05$). За обработка на данните от проучването е използван специализираният статистически пакет SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) версия 20.0.

VI. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

1. Демографски данни и рискови фактори на всички включени в настоящия дисертационен труд пациенти

Неруптуриралите сакциформени интракраниални аневризми се срещат при около 3-5% от възрастните индивиди в световната популация, независимо от географския регион или етническата принадлежност. Вероятността за формиране и руптура при мозъчните аневризми нараства с напредване на възрастта, като патологията се среща рядко при пациенти до двадесетгодишна възраст, а най-често засегнати са индивиди на възраст между четирдесет и шестдесет години (Etminan *et al.*, 2022). Средната възраст на включените в настоящия дисертационен труд 151 пациенти е 57,5 години ($SD \pm 11,35$). След проведен дисперсионен анализ се установи, че средната възраст в отделните групи пациенти е съпоставима, без статистически значима разлика ($p = 0,084$) – таблица 1.

Таблица 1. Средна стойност на възрастта на изследваните пациенти в отделните групи. Представени са стандартно отклонение, минимални и максимални стойности на показателя

Група	N	Възраст				p
		Mean	SD	Min	Max	
Група 1	41	55,32	10,827	27	73	0,084
Група 2	56	60,11	10,934	34	81	
Група 3	54	56,44	11,824	31	76	

Мозъчните аневризми се срещат по-често при индивиди от женски пол, като тази зависимост е особено отчетлива след петдесетгодишна възраст – с до 2,2 пъти по-висока честота при женския пол (Etminan *et al.*, 2022). Подобно на описаните в литературата данни, при проведения анализ относно половото разпределение установихме, че индивидите от женски пол превалят сред участващите в изследването пациенти ($n = 118$ или 78,1%), както и във всяка отделна група. На проведения хи-квадрат тест не бе открита сигнификантна разлика в честотното разпределение по пол между отделните групи ($p = 0,412$) – таблица 2.

Таблица 2. Разпределение на пациентите по пол в отделните групи

Пол		Група 1	Група 2	Група 3	Общо	р
Мъже	N	10	9	14	33	0,412
	%	24,4%	16,1%	25,9%	21,9%	
Жени	N	31	47	40	118	
	%	75,6%	83,9%	74,1%	78,1%	
Общо	N	41	56	54	151	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Съществуват различни хипотези, целящи да обяснят наблюдаваната по-висока честота на мозъчните аневризми при индивидите от женски пол. Една подобна хипотеза е свързана с различия в анатомичните и хемодинамичните параметри, наблюдавани при двата пола. Влиянието на хемодинамичния стрес върху процесите на формиране, нарастване и руптура на мозъчните аневризми е добре проучено през годините. Наблюдавани са различия по отношение на диаметъра и геометрията на артериалните бифуркации от кръга на Уилис при двата пола, водещи до различна степен на хемодинамичен стрес върху артериалните съдове, с по-високи нива при женския пол, които са свързани с по-значима ендотелна увреда и формиране на аневризма при индивидите от женски пол. Друг фактор, който оказва влияние за по-честото разпространение на мозъчните аневризми при индивиди от женски пол спрямо мъжкия, е хормоналният статус. Руптуриралите и неруптуриралите мозъчни аневризми се срещат по-често при жени, като този превес започва да става най-изявен след петдесетгодишна възраст и достига своя пик в шестата декада от живота. Тези промени съвпадат с физиологичния спад на нивата на естроген в перименопаузния период, което навежда на идеята за протективната роля на естрогените върху формиране на мозъчните аневризми. Тази хипотеза се подкрепя и от факта, че при по-ранно настъпване на менопауза се наблюдава по-висок риск от формиране на интракраниална аневризма. Друг подкрепящ хипотезата факт е, че жени, приемащи орални контрацептиви или хормонозаместителна терапия, имат по-малък шанс да развият мозъчна аневризма. Ролята на естрогените се обяснява с възпрепятстване на част от патогенетичните процеси, отговорни за формиране на мозъчна аневризма, като ендотелна дисфункция, възпаление и оксидативен стрес (Fréneau *et al.*, 2022).

Патогенетичните механизми зад процесите на формиране, растеж и руптура на мозъчните аневризми не са напълно установени. Формирането на интракраниална аневризма се смята за многостъпален, комплексен процес, изразяващ се в нарушения в структурната и функционална цялост на съдовата стена на мозъчните артерии. Участие в този процес имат фактори като артериална хипертония, тютюнопушене, дислипидемия, консумация на алкохол, които взаимодействат с генетичния резерв на съответния индивид за формиране на интракраниалното аневризмално разширение. Артериалната хипертония е рисков фактор, участващ както в процесите на формиране, така и в тези на нарастване и руптура на мозъчните аневризми. Клинични данни за артериална хипертония има при 143/151 пациенти, от които 108 (75,52%) са с артериална хипертония. Установена беше сигнификантна зависимост между артериалната хипертония и възрастта ($p < 0,001$), като средната възраст на пациентите с артериална хипертония бе 61 год. ($SD \pm 9.45$) – таблица 3. На проведения точен тест на Фишер при изследване на общата популация за разпределението на пациентите с артериална хипертония спрямо пола установихме, че няма статистически значима разлика между половете ($p = 0,255$), като 77,7% ($n = 87$) от индивидите с артериална хипертония са от женски пол и 67,7% ($n = 21$) са от мъжки.

Таблица 3. Т-тест за изследване на зависимостта между наличието на артериална хипертония и възрастта

Група	Артериална хипертония	N	Възраст				p
			Mean	SD	Min	Max	
Група 1	Не	11	48,73	12,37	27,00	67,00	0,011
	Да	29	58,24	9,03	38,00	73,00	
Група 2	Не	14	49,79	11,56	34,00	69,00	< 0,001
	Да	42	63,55	8,34	39,00	81,00	
Група 3	Не	10	41,80	6,99	31,00	56,00	< 0,001
	Да	37	60,19	10,42	34,00	76,00	
Общо	Не	35	47,17	11,00	27,00	69,00	< 0,001
	Да	108	60,97	9,45	34,00	81,00	

Тютюнопушенето е друг рисков фактор, силно свързан с патогенезата при мозъчните аневризми. В проведеното ретроспективно проучване данни за стату-

са на тютюнопушене бяха налични при 90 (59,6%) от изследваните пациенти, от които 55,6% не са активни пушачи по време на извършване на интервенцията, а 44,4% са докладвали активен статус на тютюнопушене. От активните пушачи 40,3% (n = 11) са от женски пол, а 61,1% (n = 29) от мъжки. На проведения точен тест на Фишер, не бе наблюдавана статистически значима зависимост по отношение на статуса на тютюнопушене при мъжете и жените ($p = 0,112$). Средната възраст на пациентите пушачи е 55,33 години ($SD \pm 12,14$), а на непушачите – 58,84 години ($SD \pm 11,5$), като при проведения t-test не бе открита сигнификантна зависимост по отношение на възрастта и тютюнопушенето ($p = 0,163$). Освен тютюнопушенето и артериалната хипертония в комплексния механизъм, отговорен за формирането и прогресията на мозъчните аневризми, се смята, че имат роля и нивата на серумните липиди. При хистологично изследване на стената на мозъчните аневризми се установяват характерни атеросклеротични промени, които са особено по-изразени при големите и гигантските аневризми (Savastano *et al.*, 2018). Значението на концентрацията на серумните липиди е изследвано и при руптурирали мозъчни аневризми, като в своето проучване Ou *et al.*, 2020, установяват сигнификантно по-високи нива на LDL при пациенти с руптурирали мозъчни аневризми спрямо пациенти с неруптурирали аневризми. Поради тази причина изследване и проследяване на липидния статус е от значение при пациентите с мозъчни аневризми. Информацията относно липидния статус бе налична за 62 пациенти, като от тях 29 (46,8%) са с дислипидемия, а 33 (53,2%) са без подобен тип отклонение. От проведения точен тест на Фишър не се наблюдава сигнификантна разлика в наличието или отсъствието на дислипидемия при индивидите от мъжки и от женски пол ($p = 0,445$). Въпреки малкия дял изследвани пациенти при провеждане на t-test се установи значима зависимост между липидния статус и възрастта при изследваните групи пациенти ($p < 0,001$). Средната възраст на пациентите с дислипидемия бе 61,8 ($SD \pm 9,7$), а на тези без – 48,1 год. ($SD \pm 12,03$) – таблица 4.

2. Характеристика на аневризмите

Със зараждането на ендоваскуларните методи за лечение на мозъчните аневризми бе установено, че определени геометрични характеристики на аневризмите оказват значително влияние върху крайния ефект от проведеното лечение. Именно локализацията, размерът на аневризмалната шийка, бифуркацион-

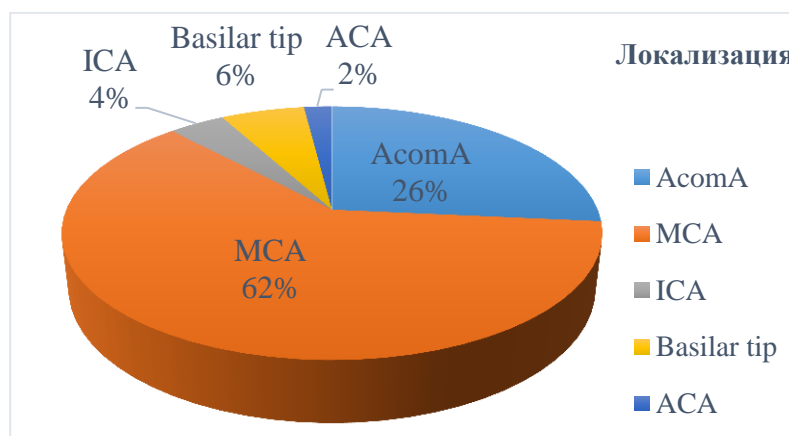
ният ъгъл, отношенията *dome-to-neck* и *aspect* са част от параметрите, които повлияват нивото на постигната оклузия, степента на реканализация и служат при избор на най-подходящ метод и устройства в зависимост от индивидуалните морфологични характеристики на пациента (Debrun *et al.*, 1998; Kanat, Aydin и Debrun, 1999; Brinjikji, Cloft и Kallmes, 2009). По тази причина в настоящия труд са анализирани данни относно разпределението на лекуваните аневризми по хода на мозъчните артерии, размера на аневризмалната шийка, височината и широчината на аневризмалния сак, отношенията *dome-to-neck* и *aspect*, както и стойностите на бифуркационния ъгъл.

Таблица 4. Т-тест за изследване на зависимостта между наличието на дислипидемия и възрастта

Група	Дислипидемия	N	Възраст				p
			Mean	SD	Min	Max	
Група 1	Не	17	51,18	12,05	27,00	70,00	0,047
	Да	13	59,69	9,78	30,00	67,00	
Група 2	Не	8	48,50	13,78	34,00	71,00	0,002
	Да	6	71,83	4,54	65,00	77,00	
Група 3	Не	8	41,13	7,83	31,00	56,00	<
	Да	10	58,50	8,11	46,00	74,00	0,001
Общо	Не	33	48,09	12,03	27,00	71,00	<
	Да	29	61,79	9,66	30,00	77,00	0,001

Разположението на аневризмите по хода на мозъчните артерии показва сходен модел и тенденция за превалиране на определени локализации над други (Nixon, Gunel и Sumpio, 2010). Различия в това разпределение се отчитат при определени анатомични варианти в кръга на Уилис, които са свързани с промяна на геометрията на мозъчния кръвоток и оттам – на хемодинамичния стрес, оказван върху мозъчните артерии. Сумарни данни за разпределението на аневризмите – руптурирали и неруптурирали, по хода на мозъчните артерии показват, че около 90% от аневризмите се разполагат в т.нар. предна мозъчна циркулация и 10% в задна мозъчна циркулация. В предна мозъчна циркулация най-висок процент заемат аневризмите, разположени на преден комуникантен комплекс (30-35%), следвани от вътрешна каротидна артерия (30%) и свързаните с нея разкло-

нения, като задна комуникантна и офталмична артерия. Аневризмите на средна мозъчна артерия се срещат в около 22% от случаите (Keedy, 2006). От получените резултати за разпределението на аневризмите по локализация при трите групи пациенти в настоящия труд се установи, че най-често третираните аневризми са разположени на средна мозъчна артерия (n = 93, или 61,6%), следвани от предна комуникантна артерия (n = 40, или 26,5%). На трето място по честота са аневризми, разположени на върха на артерия базиларис (n = 9, или 6%), а аневризмите, разположени на бифуркацията на вътрешната каротидна артерия, заемат четвърто място (n = 6, или 4%). Най-слабо застъпени по локализация в изследваната популация са аневризмите по хода на предна мозъчна артерия – 2% (n = 3) – **фигура 12**. Не се наблюдава сигнификантна разлика по отношение на честотата на третираните аневризми при отделните групи, като във всяка една група най-често третираните бяха аневризми на средна мозъчна артерия, следвани от предна комуникантна артерия.



Фигура 12. Обобщени данни от трите групи пациенти относно разпределението на третираните аневризми по локализация

Зависимостта между локализацията на мозъчните аневризми и пола е добре проучена, като няколко проучвания установяват преваляване на аневризмите на предна мозъчна артерия при пациенти от мъжки пол, а при пациентите от женски пол по-често срещани са аневризми, разположени на вътрешна каротидна артерия (Ghods, Lopes и Chen, 2012; Fuentes, McGuire и Amin-Hanjani, 2022; Zuurbier *et al.*, 2022). В ретроспективен анализ на пациенти с 682 аневризми Ghods, Lopes и Chen, 2012, установяват, че аневризмите на вътрешна ка-

ротидна артерия се срещат при 54% от пациентите от женски пол за разлика от 38% при мъжкия пол. При мъжкия пол аневризмите по-често са локализирани по хода на предна мозъчна артерия – в 29% от случаите, за сравнение с 15% при женския пол. Сходни наблюдения документират и Aarhus и съавтори при изследване на популация от 444 пациенти. Аневризмите на предна мозъчна артерия са по-често срещани при мъже – в 81% (49% при жени), докато аневризми на вътрешна каротидна артерия преобладават по-често при женския пол – 64%, и 24% при мъже (Aarhus, Helland и Wester, 2009). При анализ на данните, получени при нашето изследване, не открихме зависимост между пола и локализацията на аневризмите ($p = 0,438$). Наблюдаваните различия между данните от литературата и изследваните от нас пациенти по отношение на разпределението на мозъчните аневризми, биха могли да се обяснят с факта, че данните в литературата включват голям брой пациенти с неселектиран подбор по отношение на статуса на руптура на аневризмата, както и дали е предприето лечение, или не. Разгледаните в настоящия труд пациенти са селектирани на база описаните в „Материал и методи“ строги критерии, като неруптурирал статус, широка аневризмална шийка и разположение на артериална бифуркация, което ограничава бройката на изследваните пациенти и разнообразието на третираните аневризми.

Таблица 5. Тест на Ман-Уитни, представящ зависимостта между пола и размера на аневризмалната шийка при изследваните пациенти по групи

Група	Пол	N	Размер на аневризмална шийка (в mm)				p
			Mean	SD	Min	Max	
Група 1	Мъже	10	4,27	1,23	3,00	6,40	0,412
	Жени	31	4,60	1,13	2,70	6,90	
Група 2	Мъже	9	5,79	2,36	2,70	9,30	0,927
	Жени	46	6,11	2,68	2,90	14,00	
Група 3	Мъже	14	3,90	1,28	2,20	6,60	0,167
	Жени	40	4,36	1,38	1,20	7,00	
Общо	Мъже	33	4,53	1,77	2,20	9,30	0,093
	Жени	117	5,11	2,10	1,20	14,00	

Включените в дисертационния труд аневризми имат широка шийка. Изчисленият среден размер на аневризмалната шийка на всички изследвани паци-

енти е 4,98 mm (SD ± 2,04) – таблица 5. При проведения тест на Ман-Уитни не се установи статистически значима разлика в размера на аневризмалната шийка в зависимост от пола (p = 0,093). Средният размер на аневризмалната шийка при мъжете от всички групи е 4,53 mm (SD ± 1,77), а при жените – 5,11 mm (SD ± 2,10). След проведен анализ се установяват средни стойности на аневризмалната шийка, разпределени по локализация на аневризмата: при аневризми на предна комуникантна артерия – 5,28 mm (SD ± 2,25), аневризми на средна мозъчна артерия – 4,98 mm (SD ± 1,97), аневризми на бифуркацията на вътрешна каротидна артерия – 3,48 mm (SD ± 0,28), аневризми на върха на артерия базиларис – 4,87 mm (SD ± 2,30) и аневризми по хода на предна мозъчна артерия – 4,23 mm (SD ± 2,08).

По отношение на наблюдаваната широчина на аневризмалния сак не се установи сигнификантна разлика в стойностите при индивидите от мъжки и женски пол (p = 0,050) – таблица 6. При мъжете от всички групи средната широчина на аневризмалния сак бе 5,41 mm (SD ± 2,71), а при жените – 6,51 mm (SD ± 3,31). След проведен анализ данни бяха получени за средните стойности на широчината на аневризмалния сак при различните локализации на мозъчните аневризми. Средните стойности на широчината на аневризмалния сак, измерени в mm, са, както следва: аневризми на предна комуникантна артерия – 6,43 (SD ± 3,35); аневризми на средна мозъчна артерия – 6,34 (SD ± 2,98); аневризми на бифуркация на вътрешна каротидна артерия – 3,83 (SD ± 0,87); аневризми на върха на артерия базиларис – 6,94 (SD ± 5,36), и аневризми по хода на предна мозъчна артерия – 4,77 (SD ± 2,25).

Таблица 6. Тест на Ман-Уитни относно зависимостта между широчината на аневризмалния сак и пола

Група	Пол	N	Широчина на аневризмата (в mm)				p
			Mean	SD	Min	Max	
Група 1	Мъже	10	5,54	1,49	3,60	8,00	0,939
	Жени	31	5,39	1,45	2,30	8,00	
Група 2	Мъже	9	6,91	3,72	2,80	13,00	0,562
	Жени	46	7,64	3,92	2,30	19,00	
Група 3	Мъже	14	4,36	2,29	2,50	10,70	0,039
	Жени	40	6,08	3,25	1,30	14,50	
Общо	Мъже	33	5,41	2,71	2,50	13,00	0,050
	Жени	117	6,51	3,31	1,30	19,00	

Резултатите от нашето проучване не показват статистически значима разлика във височината и широчината на аневризмалния сак между мъжете и жените, съответно $p = 0,258$ и $p = 0,050$. Средната височина на аневризмата е $5,17 \text{ mm}$ ($SD \pm 2,39$) при мъжете и $6,06 \text{ mm}$ ($SD \pm 3,47$) при жените – таблица 7. След проведен анализ установихме, че височината на аневризмата се различава в зависимост от нейната локализация. Средните стойности на височината на аневризмалния сак при различните локализации на мозъчните аневризми са, както следва: аневризми на предна комуникантна артерия – $5,88 \text{ mm}$ ($SD \pm 3,20$); аневризми на средна мозъчна артерия – $5,82 \text{ mm}$ ($SD \pm 3,08$); аневризми на бифуркацията на вътрешна каротидна артерия – $4,07 \text{ mm}$ ($SD \pm 2,11$); аневризми на върха на артерия базиларис – $7,56 \text{ mm}$ ($SD \pm 5,33$), и аневризми по хода на предна мозъчна артерия – $5,57 \text{ mm}$ ($SD \pm 4,71$).

Таблица 7. Тест на Ман-Уитни за изследване на корелация между височината на аневризмалния сак и пола

Група	Пол	N	Височина на аневризма (в mm)				p
			Mean	SD	Min	Max	
Група 1	Мъже	10	5,40	1,57	3,30	8,20	0,832
	Жени	31	5,26	1,61	3,00	9,90	
Група 2	Мъже	9	6,47	3,07	3,00	12,30	0,811
	Жени	46	7,29	4,33	2,40	19,00	
Група 3	Мъже	14	4,18	2,08	2,20	10,30	0,252
	Жени	40	5,26	3,05	1,30	14,00	
Общо	Мъже	33	5,17	2,39	2,20	12,30	0,258
	Жени	117	6,06	3,47	1,30	19,00	

Отношението между широчината на аневризмалния купол и широчината на аневризмалната шийка (измерено като dome-to-neck ratio) имаше средна стойност от $1,25$ (със стандартно отклонение $SD \pm 0,35$). Отношението между височината на аневризмалния сак и широчината на аневризмалната шийка (Aspect ratio) имаше средна стойност от $1,19$ (със стандартно отклонение $SD \pm 0,47$).

Преобладаването на аневризмите при женския пол, както и документираният по-високи нива на руптура водят до търсене на причини за описаните отклонения. Както бе споменато, разлики между половете се наблюдават и в лока-

лизацията на аневризмите. Логично е да се търсят и различия в геометричните им характеристики, като данните в литературата, изследващи подобни закономерности, са инсуфициентни. В своя труд Krzyżewski *et al.*, 2018, изследват зависимостта между геометричните характеристики на аневризмите и пола при 357 пациенти с руптурирали и неруптурирали мозъчни аневризми. Авторският колектив открива статистически значима разлика ($p < 0,001$) единствено в отношението dome-to-neck, като индивидите от женски пол имат по-ниски стойности. Не е установена статистически значима разлика между пола и размера на аневризмалната шийка, отношението aspect, обема и размера на аневризмите. По наши данни това е единственото проучване, което изследва подобни зависимости. Получените резултати в настоящия труд корелират с описаните досега с тази разлика, че в изследваната от нас популация не се установи статистически значима зависимост между нито един от изследваните параметри и пола (размер на шийка, широчина и височина на аневризмалния сак, бифуркационен ъгъл и отношението aspect и dome-to-neck) – таблици 5, 6, 7, 8 и 9.

Таблица 8. Тест на Ман-Уитни за изследване на корелация между бифуркационния ъгъл и пола

Група	Пол	N	Бифуркационен ъгъл в градуси между двата клона от бифуркацията				p
			Mean	SD	Min	Max	
Група 1	Мъже	10	156,10	24,31	125,00	191,00	0,934
	Жени	31	155,19	25,95	114,00	207,00	
Група 2	Мъже	9	177,22	24,57	134,00	213,00	0,733
	Жени	46	182,89	44,12	95,00	276,00	
Група 3	Мъже	14	172,29	39,61	94,00	239,00	0,232
	Жени	40	182,03	37,15	78,00	251,00	
Общо	Мъже	33	168,73	32,09	94,00	239,00	0,419
	Жени	117	175,26	39,24	78,00	276,00	

Таблица 9. Т-тест за установяване на зависимост между пола и геометричните характеристики на аневризмите – Aspect ratio и Dome-to-neck ratio

Показател	Пол	N	Mean	SD	Min	Max	p
Aspect ratio	Мъже	33	1,15	0,31	0,70	1,90	0,463
	Жени	117	1,20	0,51	0,40	3,40	
Dome-to-neck ratio	Мъже	33	1,17	0,26	0,80	1,90	0,097
	Жени	117	1,27	0,39	0,70	2,60	

Артериалните бифуркации са предпочитано място за формиране на аневризмални разширения. Върхът на артериалната бифуркация е мястото, подложено на най-високи нива на хемодинамичен стрес, който води до ремоделиране на подлежащата съдова стена и я прави основа за процеси като атеросклероза и формиране на аневризма. Смята се, че определена морфология на артериалната бифуркация е свързана по-често с формирането на аневризмално разширение. По-големи стойности на бифуркационния ъгъл се асоциират по-често с наличието на мозъчна аневризма. Подобни зависимости са установени при изследване на бифуркационните ъгли на средна мозъчна артерия, вътрешна каротидна артерия и базиларна артерия (Tütüncü *et al.*, 2014). Ingebrigtsen *et al.*, 2004, изследват геометричните характеристики на артериалните бифуркации, участващи във формирането на кръга на Уилис, като установяват, че местата с аневризма имат по-широк бифуркационен ъгъл в сравнение с тези без. Song *et al.*, 2017, изследват бифуркационния ъгъл при аневризми на средна мозъчна артерия, като сравняват получените стойности с тези на бифуркационния ъгъл от контралатералната среда, на която няма аневризма. Авторите откриват разлика в стойностите, като страната, която има аневризма, е със значително по-широк бифуркационен ъгъл. Те дефинират гранична стойност на бифуркационния ъгъл от $124,8^\circ$, над която е по-вероятно наличието на аневризма. Подобни резултати за асоциацията между по-широк бифуркационен ъгъл на средна мозъчна артерия спрямо контралатералната страна без наличие на аневризма също са публикувани от Baharoglu *et al.*, 2014. Екипът предлага по-висока прагова стойност на бифуркационния ъгъл на средна мозъчна артерия – 140° , над която е по-вероятно формиране на аневризма. Подобни изводи правят и екипите на Tütüncü *et al.*, 2014; Zhang *et al.*, 2018, като откриват, че бифуркационният ъгъл на артерия базиларис е значително по-широк при пациенти с аневризма, отколкото при пациенти без аневризмално разширение.

Установено е, че нормалните артерии имат тесен сноп от плътно подредени колагенови влакна на мястото, където се осъществява директният сблъсък с най-силния хемодинамичен стрес/турбулентен кръвоток. Това място е именно върхът на бифуркационния ъгъл. От него се извършва разпределение на турбулентния кръвоток в артериите, формиращи бифуркацията. Колкото по-тесен е бифуркационният ъгъл, толкова по-късо е разстоянието, на което турбулентният кръвоток преминава обратно в ламинарен. При разширяване на бифуркационния

ъгъл мястото, върху което хемодинамичният стрес оказва най-силно влияние, се измества от зоната, защитена от колагенови влакна, удължават се разстоянието, в което се възвръща ламинарният кръвоток, и продължителността на въздействието на турбулентния кръвоток. Всички тези явления, наблюдавани при увеличаване на стойностите на бифуркационния ъгъл, се асоциират с формиране на мозъчна аневризма (Zhang *et al.*, 2018). Наблюдаваните ефекти на големината на бифуркационния ъгъл върху хемодинамичния стрес провокират извършването на последващи изследвания за значението на бифуркационния ъгъл върху резултата от проведеното ендоваскуларно лечение. Gao *et al.*, 2022, анализират влиянието на имплантиране на стент при асистирана емболизация на мозъчни аневризми, разположени на артериални бифуркации. Имплантирането на стент в разклонението от бифуркацията, което формира по-малък ъгъл с главния съд, може да доведе до стесняване на бифуркационния ъгъл, изместване на хемодинамичния стрес и редукция в силата, която оказва турбулентният кръвоток върху бифуркационния връх. Тези промени, наблюдавани след имплантиране на стент, са свързани с по-добър краен резултат от лечението и по-малка вероятност от реканализация.

Поради значението на бифуркационния ъгъл върху процесите на инициация на мозъчна аневризма и ефекта, който оказва върху лечението, е уместно да се анализира зависимостта между бифуркационния ъгъл и други параметри на включените в изследването пациенти. При проведения корелационен анализ на Спирмън (таблица 10) се установи позитивна корелация между възрастта и бифуркационния ъгъл, както е документирано в предходни изследвания (Baharoglu *et al.*, 2014; Tütüncü *et al.*, 2014). При проведения анализ (тест на Ман-Уитни) за наличие на зависимост между бифуркационния ъгъл и пола на изследваните пациенти не се установи статистически значима зависимост и съответно разлика в бифуркационния ъгъл между мъжете и жените ($p = 0,419$). Средните стойности на бифуркационния ъгъл при мъжете от трите групи са 168,73 градуса ($SD \pm 32,09$), а при жените са 175,26 градуса ($SD \pm 39,24$). Резултатите са в унисон с публикувани до този момент серии, в които също не е документирана подобна зависимост между бифуркационния ъгъл и пола.

Не установихме статистически значима зависимост между бифуркационния ъгъл и изследваните от нас рискови фактори, свързани с процесите на формиране на мозъчна аневризма, като артериална хипертония, дислипидемия и

тютюнопушене. До подобен извод достигат и Baharoglu *et al.*, 2014, с изключение на наблюдаваната при тях значима зависимост между тютюнопушенето и бифуркационния ъгъл. Авторите наблюдават сигнификантно по-малки стойности на бифуркационния ъгъл при пушачи.

Таблица 10. Корелационен анализ на Спирмън, изразяващ зависимостта между показателите възраст и бифуркационен ъгъл

Група	Възраст – бифуркационен ъгъл	
	R	p
Група 1	-0,155	0,334
Група 2	0,345	0,010
Група 3	0,280	0,040
Обобщени резултати	0,262	0,001

Проведохме корелационен анализ, за да се изследва зависимостта между бифуркационния ъгъл и геометричните характеристики на третираните аневризми като размер на аневризмалната шийка, широчина и височина на аневризмалния сак, отношение dome-to-neck и aspect. Резултатите са обобщени в таблица 11.

Таблица 11. Корелационен анализ на Спирмън с изчислени стойности на зависимост между геометрични характеристики на изследваните аневризми и бифуркационния ъгъл

Група		Размер на аневризмална шийка (в mm)	Широчина на аневризмата (в mm)	Височина на аневризма (в mm)	Dome to neck ratio	Aspect ratio
	p	0,049	0,240	0,126	0,187	0,846
Група 2	R	0,322	0,372	0,404	0,169	0,187
	p	0,016	0,005	0,002	0,218	0,172
Група 3	R	0,433	0,258	0,263	-0,130	-0,058
	p	0,001	0,060	0,055	0,350	0,678
Общо	R	0,374	0,287	0,287	0,024	0,022
	p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,769	0,788

При изследването на зависимостта на размера на аневризмалната шийка с бифуркационния ъгъл установихме статистически значима зависимост при всяка една от изследваните групи ($R = 0,374$, $p < 0,001$). Също така, статистически значима се оказва и зависимостта между бифуркационния ъгъл и широчината на аневризмалния сак ($R = 0,287$, $p < 0,001$). Не установихме статистически значима зависимост между бифуркационния ъгъл и отношенията dome-to-neck и aspect (съответно $p = 0,769$ и $p = 0,788$).

До подобни изводи за наличието на позитивна корелация между големината на бифуркационния ъгъл и изброените геометрични характеристики достигат Baharoglu *et al.*, 2014; Tütüncü *et al.*, 2014, в своите серии при изследване на аневризми на средна мозъчна артерия и артерия базиларис.

Таблица 12. Стойности на бифуркационния ъгъл спрямо различните аневризмални локализации

Група	Локализация на аневризмата	N	Стойности на бифуркационен ъгъл			
			Mean	SD	Min	Max
Група 1	AcomA	9	165,67	23,11	131,00	199,00
	MCA	26	155,23	26,35	114,00	207,00
	ICA	3	137,00	6,08	130,00	141,00
	Basilar tip	3	144,67	27,50	117,00	172,00
Група 2	AcomA	21	186,76	32,56	118,00	260,00
	MCA	29	176,83	46,77	95,00	276,00
	Basilar tip	4	187,75	52,32	135,00	259,00
	ACA	1	207,00		207,00	207,00
Група 3	AcomA	10	181,40	38,17	117,00	248,00
	MCA	37	178,95	35,87	78,00	251,00
	ICA	3	165,33	24,66	137,00	182,00
	Basilar tip	2	164,50	99,70	94,00	235,00
	ACA	2	216,50	27,58	197,00	236,00
Обобщени данни	AcomA	40	180,68	32,58	117,00	260,00
	MCA	92	171,58	38,47	78,00	276,00
	ICA	6	151,17	22,34	130,00	182,00
	Basilar tip	9	168,22	53,48	94,00	259,00
	ACA	3	213,33	20,26	197,00	236,00

Връзка между бифуркационния ъгъл и съответната локализация на аневризмите в отделните групи не бе възможно да се изследва поради формиращите се малки групи и невъзможността за провеждане на адекватен тест. Данни бяха получени относно средните стойности на бифуркационния ъгъл в зависимост от локализацията на аневризмата. При аневризми на предна комуникантна артерия от всички групи средната стойност на бифуркационния ъгъл, измерена в градуси, е 180,68 (SD \pm 32,58). При аневризми на средна мозъчна артерия – 171,58 (SD \pm 38,47). Средната стойност на бифуркационния ъгъл при аневризми на бифуркацията на вътрешна каротидна артерия е 151,17 (SD \pm 22,34). Бифуркационният ъгъл в средни стойности при аневризми, разположен на върха на артерия базилярис, е 168,22 (SD \pm 53,48) и при аневризми, разположени по хода на предна мозъчна артерия, наблюдаваната средна стойност на бифуркационен ъгъл е 213,33 (SD \pm 20,26) – таблица 12.

3. Оценка и анализ на получените резултати по отношение на безопасността и ефективността на ендоваскуларната процедура по групи

3.1 Група 1 – пациенти, третирани посредством WEB

Устройството WEB е интрасакуларен имплант, който е специфично предназначен за преодоляване на предизвикателствата, свързани с лечение на едни от най-сложните мозъчни аневризми, а именно тези, разположени на артериална бифуркация и с широка шийка. Приложението на импланта е изучено в няколко проспективни и ретроспективни проучвания, включващи голям брой пациенти, изследвани в множество центрове в САЩ и Европа. Устройството е проучено при лечение както на руптурирани, така и на неруптурирани мозъчни аневризми, с обнадеждаващи резултати по отношение на постигнатите нива на оклузия и безопасност.

При всички пациенти от групата, бе използван нископрофилният вариант на WEB, а именно WEB SL. Най-използван бе размерът 6 x 4 – в 19,5% (8/41) от случаите. На **фигура 13** е представено честотно разпределение на използваните размери на устройството.



Фигура 13. Честотно разпределение на използваните интрасакрални импланти

Според достъпните в литературата данни употребата на WEB се характеризира с високи нива на техническа успеваемост, вариращи между 92,8% и 98,7%. Неуспешно приложение на WEB е наблюдавано обикновено при първия досег на операторите с устройството и по-често при използване на първите генерации, а именно WEB DL, което е свързано с употребата на микрокатетри с по-голям размер (Ding *et al.*, 2011; Klisch *et al.*, 2011; Pierot *et al.*, 2012; Caroff *et al.*, 2015). Документираните неуспешни опити са свързани най-често с технически затруднения поради: трудна навигация и доставка на устройството при тортуозна анатомия, трудности при селектирането на правилен размер на устройството, протрузиране на импланта към съдовете, формиращи бифуркацията, и невъзможност за оценка на позицията му спрямо околната анатомия. В нашата серия пациенти доставката на WEB бе успешна при 41/44 (93,9%), което потвърждава описания в литературата висок технически успех. Пациентите, при които не бе извършена емболизация посредством WEB, бяха изключени от проучването. В случаите на неуспешно имплантиране на устройството в аневризмата, последното бе безопасно извадено от мозъчното кръвообращение, като впоследствие таргетните аневризми бяха третирани посредством други ендоваскуларни методи, като перманентно стент-асистирано койлиране или имплантиране на интралуминален имплант, пренасочващ кръвотока. Подобно на описаните в литературата данни, неуспешните опити в нашата извадка бяха при случаите с тортуозна анатомия на супраорталните и интракраниални съдове, неблагоприятна морфология на аневризмата и протрузия на импланта към изхождащите от аневриз-

малната шийка бифуркационни съдове. Обикновено по-трудна доставка и зареждане на импланта бяха наблюдавани и при по-големите размери на устройството. Сходно с описаните данни от литературата, неуспешните ни случаи бяха при първите ни опити за използване на устройството. При част от документирания ни технически неуспех допускаме и вероятността за избор на неправилен размер на устройството. Навлизането в употреба на по-новите генерации WEB SL и SLS, използващи по-нископрофилни системи за доставка, улесни навигацията и доставката на устройствата. От опита ни в употребата на устройството установихме, че от ключово значение за успешното извършване на процедурата при използване на WEB бе адаптирането в протокола на триаксиална система, състояща се от водещ катетър, катетър за дистален достъп и микрокатетър. Формираната по този начин система осигурява необходимата стабилност и преодолява в по-голяма част от случаите проблемите, свързани с тортуозна анатомия. Също така установихме, че от изключителна важност е правилната селекция на размер на устройството, която се извършва по съответни шаблони, предоставени от производителя, при измерване на геометричните характеристики на аневризмата в две ортогонални равнини. За най-точни измервания е необходимо извършване на интраартериална 3D-ротационна ангиография.

Анализирани бяха данни относно общото флуороскопско време на процедурите при използване на WEB, като наблюдаваната средна стойност бе 24,59 мин ($SD \pm 13,21$). На проведен корелационен анализ на Спирмън не бе установена статистически значима зависимост между флуороскопското време и бифуркационния ъгъл ($p = 0,535$), както и между отношенията *dome-to-neck* ($p = 0,388$) и *aspect* ($p = 0,102$) с флуороскопското време. При сравнение с други ендоваскуларни методи като неасистиран или стент-асистиран койлинг, при които се изискват по-сложни навигации и катетеризации на няколко артериални съда и доставка на набор от импланти, процедурата при WEB е по-опростена от техническа гледна точка и съответно свързана с по-кратко време и радиационна доза (Goyal *et al.*, 2020). При проучванията CLARYS и WEB-IT авторите докладват съпоставими средни стойности на флуороскопско време, а именно: 27–30,2 мин (Arthur *et al.*, 2019; Spelle *et al.*, 2022).

Профилът на безопасност при приложението на WEB в лечението на бифуркационни мозъчни аневризми с широки шийки е изследван при разнообразни проучвания, включващи пациенти с руптурирали и неруптурирали мозъчни

аневризми. Резултатите от подобни проучвания показват сравнително сходни нива на безопасност с малки разминавания. Високата безопасност на метода е демонстрирана например в проучването WEB-IT, което е проспективно, мулти-центрово проучване, проведено в рамките на 21 центъра в САЩ и 6 в Европа, което изследва именно безопасността и ефективността на WEB за лечение на бифуркационни мозъчни аневризми. В проучването за период от 1 година не са наблюдавани смъртни случаи, свързани с процедурата, а единственото клинично значимо събитие, което настъпва, е паренхимен церебрален кръвоизлив при един пациент (0,7%) (Arthur *et al.*, 2019). Друга голяма серия пациенти е изследвана в рамките на проучванията WEBCAST, WEBCAST 2 и French Observatory. Въпреки краткия период на клинично проследяване резултатите са по-съпоставими с нашата серия, тъй като изследват пациенти с предимно неруптурирани мозъчни аневризми, а докладваните нива на смъртност и заболяемост, свързани с процедурата, са ниски, съответно – 0 и 1,2% (Pierot *et al.*, 2015, 2017; Pierot, Costalat, Moret, Szikora, Klisch, Herbreteau, Holtmannspötter, Weber, A. C. Januel, *et al.*, 2016). При проучванията WEBCAST и WEBCAST 2 са налични данни относно клиничния статус на пациентите и при дългосрочно проследяване (3 години), като свързаната с процедурата смъртност е в рамките на 1,27%, а заболяемостта е 1,3% (Pierot, Costalat, Moret, Szikora, Klisch, Herbreteau, Holtmannspötter, Weber, A. C. Januel, *et al.*, 2016; Pierot *et al.*, 2017). В проучване, проведено в Обединеното кралство, Lawson *et al.*, 2017, изследват безопасността при приложението на WEB, като включените в проучването пациенти са както с руптурирани, така и с неруптурирани аневризми. Крайният период, при който е оценен клиничният статус, е 3 месеца след процедурата, като наблюдаваната смъртност е 5%, а заболяемостта е 6%. Авторите включват в докладваните стойности и усложненията, причинени от основното заболяване, а именно субарахноидалната хеморагия и последствията, свързани с нея. Въпреки рапортувания сравнително добър краен резултат по отношение на клиничния статус на пациента, измерен чрез mRS скалата, при приложението на WEB са докладвани различни усложнения, които е неизбежно да бъдат споменати. Усложненията, свързани с употребата на WEB, в по-голяма част от случаите са тромбоемболични, търпят обратно развитие и не водят до промяна в клиничния статус на пациента. Други, срещани с по-ниска честота, усложнения са: интраоперативна руптура, протрузия на импланта и технически проблеми, свързани с преждевременно и нежелано освобождаване на

импланта. Описаните нежелани последствия в по-голяма част от случаите остават асимптомни и не налагат последващо лечение.

При изследваните от нас пациенти не наблюдавахме тромбоемболични или хеморагични усложнения, свързани с употребата на WEB. Процедурата премина без усложнения при 38 от 41 от третираните пациенти (92,7%). Пряко свързани с интервенцията усложнения документирахме при двама от пациентите (4,9%), като те бяха класифицирани като леки, изразяващи се в подкожен хематом на пункционното място, неналагащ допълнително лечение. При един пациент (2,4%) в постоперативния период настъпи летален изход, несвързан пряко с употребата на импланта (белодробна тромбоемболия). Средните стойности на предоперативния mRS скор, при пациентите от групата е 1,76 (SD \pm 0,57). Не бе наблюдавана динамика по отношение на соматичния и неврологичния статус на пациентите при извършеното клинично проследяване след процедурата и на шестия месец. Установените средни стойности на mRS в групата в рамките на ранния постоперативен скор са 1,80 (SD \pm 0,90), а при проведената оценка на шестия календарен месец – 1,68 (SD \pm 0,62). При проведения тест на Уилкоксон не бе установена статистически значима разлика в средните стойности на предоперативния mRS скор и mRS скор, изчислен при проследяване на шести месец от интервенцията ($p = 0,317$). Въпреки малката серия пациенти, включени в настоящия труд, резултатите потвърждават описаните в литературата високи нива на безопасност, свързани с приложението на WEB при неруптурирани, бифуркационни мозъчни аневризми с широки шийки.

При по-голяма част от проучванията, изследващи приложението на WEB, използваната скала за оценка на постигната оклузия на третираните аневризми отговаря на приложената в нашето проучване, а именно тристепенната скала със следните категории: тотална оклузия, остатъчна аневризмална шийка и остатъчна аневризма. За динамична оценка на дългосрочния ефект от лечението е използвана също опростена тристепенна скала, която разделя промените в степента на оклузия на: подобряване, влошаване и стабилна оклузия. Не съществува единен протокол за времето, в което трябва да бъдат извършвани контролите на ангиографския резултат, както и относно образния метод, който трябва да бъде провеждан. Най-често използван пръв метод е дигитално субтрахираната ангиография, следвана от МР ангиографията и КТ ангиографията. Наличните към този момент проучвания, изследващи ефективността на WEB при лечение на

бифуркационни мозъчни аневризми с широки шийки, показват обнадеждаващи резултати. French Observatory е проспективно мултицентрово проучване, което включва основно неруптурирани мозъчни аневризми (81,0%) с широка шийка и разположени на артериална бифуркация. Периодът на оценка на ангиографския резултат от постигнатото лечение е на шестия месец. Авторите докладват за сравнително висок процент на постигната адекватна оклузия от лечението – 79,31% (46/58). В проучването WEBCAST оценка на ефекта от лечението е извършена постпроцедурно и на шестия месец, като се наблюдава значително подобряване в степента на оклузия в рамките на изследвания период (Pierot, Costalat, Moret, Szikora, Klisch, Herbreteau, Holtmannspötter, Weber, Januel, *et al.*, 2016). При постпроцедурната контрола тотална оклузия се наблюдава при 9,3% (4/48), остатъчна шийка при 25% (12/48) и остатъчна аневризма при 66,7% (32/48). Оценката на шестия месец демонстрира тотална оклузия в 56,1% (23/41), остатъчна шийка при 29,3% (12/41) и остатъчна аневризма при 14,6% (6/41). Сходни резултати се наблюдават и при проучването WEBCAST 2, при което първата оценка на резултата от лечението е проведена след една година. Тотална оклузия е наблюдавана при 54% (27/50), остатъчна шийка при 26% (13/50) и остатъчна аневризма при 20% (10/50). Най-дългият документиран период на проследяване ефекта на третираните с WEB аневризми е на третата година след проведеното лечение, като данни са обобщени относно три проучвания: WEBCAST, WEBCAST 2 и French Observatory. От наличните за проследяване пациенти на третата година при 50,8% (31/61) е наблюдавана тотална оклузия, при 32,8% (20/61) – остатъчна шийка, и при 16,4% (10/61) се наблюдава остатъчна аневризма. Адекватна оклузия (тотална оклузия и остатъчна аневризмална шийка) в крайния период на лечение е постигната при 83,61% (51/61). При оценка на динамиката за периода на проследяване 77% (47/61) от аневризмите остават с непроменена оклузия, подобряване в оклузията се наблюдава при 9,8% (6/61) и влошаване – при 13,1% (8/61) (Pierot *et al.*, 2015, 2017; Pierot, Costalat, Moret, Szikora, Klisch, Herbreteau, Holtmannspötter, Weber, Januel, *et al.*, 2016). Висока степен на оклузия докладват Paragiannaki *et al.*, 2014 и Mine *et al.*, 2018, с период на проследяване на резултата от лечението средно 5,3 месеца при Paragiannaki и 25 месеца при Mine. Наблюдаваните нива на тотална оклузия при Paragiannaki и Mine са съответно: 56,9% (37/56) и 72,3% (34/47), а остатъчна шийка е документирана при съответно 35,4% (23/65) и 27,7% (13/47).

При изследваните от нас пациенти първата оценка на ефекта от проведеното лечение в групата бе извършена в рамките на постоперативния болничен престой посредством МР изследване на главен мозък. Изследвани са 38 (92,7%) от първоначалните 41 пациенти, като при 28 (73,68%) е наблюдавана тотална аневризмална оклузия, при 8 (21,05%) остатъчна шийка и при 2 (5,26%) – остатъчна аневризма. Второ контролно образно изследване бе проведено средно 6 месеца след процедурата, като достъпни за проследяване бяха 36 (87,8%) от третираните пациенти. При 17 от пациентите (47,2%) е извършена конвенционална мозъчна ангиография, а при 19 (52,8%) е извършен МРТ като метод за проследяване на резултата от лечението. При 25 (69,4%) от проследените посредством втора контрола пациенти е установена тотална оклузия на аневризмата, 8 от пациентите (22,2%) са с остатъчна аневризмална шийка и при 3 от пациентите (8,3%) се установява остатъчна аневризма. Крайната степен на оклузия в групата е дефинирана като адекватна (тотална оклузия или аневризма с остатъчна аневризмална шийка) при 33/36 от пациентите (91,7%), а при 3/36 (8,3%) от наличните за второ ангиографско проследяване пациенти се установява остатъчна аневризма. Въпреки краткия период на проследяване на резултата от проведеното лечение в последната контрола са наблюдавани високи нива на адекватна оклузия. В литературата най-дългият описан период за проследяване е 3 години след процедурата, като фактът, че по-голяма част от аневризмите в 77,7% остават без промяна в степента на оклузия, е белег за добрия краен ефект от лечението. Инсуфициентните данни по отношение на проследяването в нашата извадка се дължат на факта, че при пациентите, третирани посредством WEB, събирането и обработката на данните бе с проспективен характер и започна по време на разработката на дисертационния труд и тепърва следва да бъдат извършени останалите късни контроли за дългосрочния ефект от лечение. По отношение на промяната в степента на оклузия в хода на ангиографското проследяване при 26 от пациентите (74,3%) не се наблюдава динамика и оклузията е стабилна, при 4 от пациентите (11,4%) се установява подобряване в степента на оклузия, а при 5 (14,3%) – влошаване в степента на оклузия. Не бе намерена статистически значима зависимост между крайната степен на оклузия и разположението на аневризмите в групата ($p = 1,000$).

3.2 Група 2 – пациенти, третирани посредством перманентно стент-асистирано койлиране

Стент-асистираното койлиране е сред първите методи, въведени в ендovasкуларните невроинтервенции, с цел да преодолее трудностите при третиране на по-комплексните мозъчни аневризми, а именно тези с широка аневризмална шийка и разположение на артериална бифуркация. При подобна локализация на аневризмата обикновено бифуркационните съдове са инкорпорирани в различна степен в шийката, което прави практически невъзможно да се осъществи неасистиран койлинг, без това да доведе до протрузия на масата нишки към локалните анатомични структури. В тези случаи от особено значение е техниката на стент-асистирано койлиране. При нея перманентно имплантираните устройства служат освен като механична бариера, която предпазва от херниране на формиращата се маса от койлове, а и като матрица, върху която пролиферират ендотелни клетки – процес, също оказващ влияние върху крайния терапевтичен ефект. Съществуват нюанси при техническото изпълнение на стент-асистираното койлиране. Вариации са описани по отношение на броя и вида използвани импланти, както и конфигурацията, която заемат един спрямо друг. При бифуркационните мозъчни аневризми е установено, че имплантирането на стент/стентове в съдовите разклонения се асоциира с промяна на геометрията им, в частност редукция на бифуркационния ъгъл, а оттам – и на хемодинамичния стрес, оказван върху аневризмалния сак. Изборът на техника зависи обикновено от анатомичните особености при конкретния пациент и предпочитанията на оператора.

За осъществяване на перманентно стент-асистирано койлиране при включените в настоящия дисертационен труд пациенти бяха използвани два импланта – Neuroform Atlas и LVIS EVO, приложени както самостоятелно, така и в различни конфигурации. При 73,2% (41/56) от случаите аневризмите бяха третирани чрез единичен стент Atlas. За третиране на 16,1% (9/56) от аневризмите бяха използвани два Atlas стента, разположени в Y-конфигурация. В един от случаите, или 1,8%, двата Atlas импланта бяха разположени в X-конфигурация. При 7,1% (4/56) аневризмите бяха третирани чрез единична имплантация на LVIS стент. В един от случаите емболизацията на аневризмата бе осъществена чрез комбинация от двата вида устройства – Atlas и LVIS – таблица 13. Документираният среден брой използвани койлове в процедурите бе 5,44 (SD ± 1,88). Поради преобладаване при 73,2% от случаите на едно устройство, както и факта, че в

голяма част аневризмите са разположени на средна мозъчна артерия, не бе възможно да се установи тенденция към приложение в по-голяма степен на определено устройство и/или конфигурация спрямо локализацията на аневризмите ($p = 0,118$) – таблица 14. При пациентите, при които аневризмите бяха третираны посредством два импланта в X- или Y-конфигурация, се наблюдаваха по-високи средни стойности на бифуркационен ъгъл: $224,72^\circ$ ($SD \pm 42,94$).

Таблица 13. Видове и конфигурации на използваните импланти при перманентно стент-асистирано койлиране

Вид използвано устройство	N	%
Единичен имплант Atlas	41	73,2
Единичен имплант LVIS EVO	4	7,1
Два Atlas импланта в Y-конфигурация	9	16,1
Два Atlas импланта в X-конфигурация	1	1,8
Едновременно приложение на Atlas и LVIS EVO	1	1,8
Общо	56	100,0

Таблица 14. Точен тест на Фишер, изследващ зависимостта между вида/конфигурацията на използваното устройство и локализацията на третираната аневризма

Вид използвано устройство		Локализация на аневризмата				Общо	p
		AcomA	MCA	Basilar tip	ACA		
Единичен имплант Atlas	N	16	22	3	0	41	0,118
	%	76,2%	73,3%	75,0%	0,0%	73,2%	
Единичен имплант LVIS EVO	N	0	2	1	1	4	
	%	0,0%	6,7%	25,0%	100,0%	7,1%	
Два Atlas импланта в Y-конфигурация	N	3	6	0	0	9	
	%	14,3%	20,0%	0,0%	0,0%	16,1%	
Два Atlas импланта в X-конфигурация	N	1	0	0	0	1	
	%	4,8%	0,0%	0,0%	0,0%	1,8%	
Едновременно приложение на Atlas и LVIS EVO	N	1	0	0	0	1	
	%	4,8%	0,0%	0,0%	0,0%	1,8%	
Общо	N	21	30	4	1	56	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

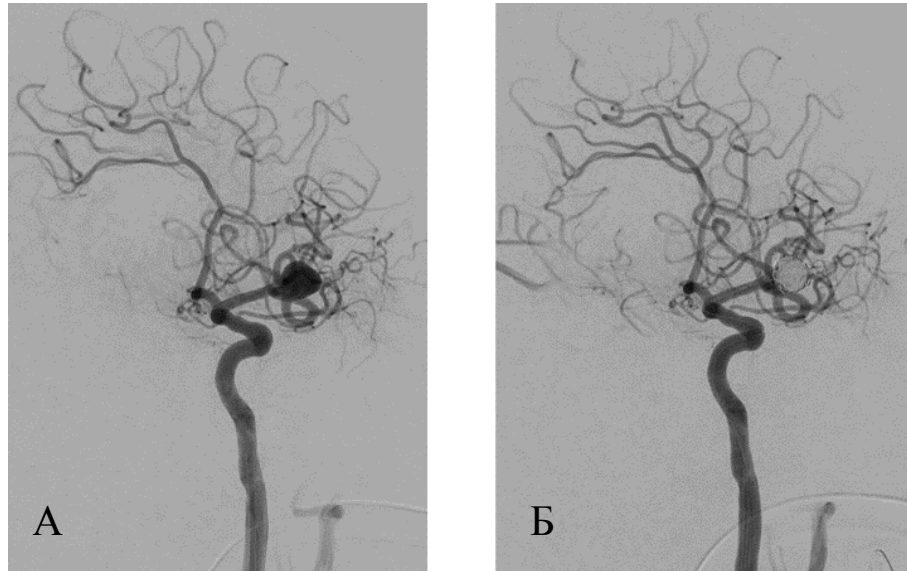
При нито един от включените в групата пациенти не се наблюдаваха технически затруднения, свързани с осъществяване на успешна доставка на имплантите и емболизация на таргетната аневризма. По литературни данни техническата успеваемост при стент-асистираното койлиране на бифуркационните мозъчни аневризми с широки шийки варира между 91% и 100% (Yavuz *et al.*, 2013; Bartolini *et al.*, 2014; Ciccio *et al.*, 2019; Jankowitz *et al.*, 2019; Weinberg *et al.*, 2020). Най-често изпитваните затруднения от техническа гледна точка са свързани с катетеризацията на съдовете, формиращи артериалната бифуркация, и с правилната доставка на имплантите. Например в своята серия от 97 пациенти със 100 бифуркационни мозъчни аневризми с широки шийки, третирани чрез X-или Y-стент-асистирано койлиране, Bartolini *et al.*, 2014, съобщават за технически проблеми при 9% от третираните аневризми (9/100), които водят до следните усложнения: 2 перфорации на съд при опит за катетеризация, 2 херниирания на импланта по посока на аневризмалния сак и 5 случая на неправилна доставка на импланта. Докладваните технически затруднения са свързани с трудна навигация и катетеризация на по-малкия и по-ангулиран съд и трудности за преценка на правилното позициониране на проксималната част на стента. Yavuz *et al.*, 2013 рапортуват за 98,5% техническа успеваемост при третирани 188 пациенти с 193 интракраниални бифуркационни аневризми, като в представената от авторите извадка аневризмите са третирани посредством два импланта, приложени в Y-конфигурация. Наблюдаваните 3 технически неуспешни случая са свързани с невъзможност за преминаване през оплетката на първия вече имплантиран стент за доставка на втория. В тези случаи процедурата е завършена посредством стент-асистирано койлиране с един стент. Представените данни и в двете проучвания са относно приложението на имплантите Enterprise, Neuroform, LVIS и Solitaire. В серии, изследващи резултатите от приложението на стент Atlas, наблюдаваната техническа успеваемост е по-висока, достигаща до 100% (Ciccio *et al.*, 2019; Jankowitz *et al.*, 2019; Maus, Weber и Fischer, 2021). В проведено в САЩ през 2018 г. проучване, изследващо приложението на импланта LVIS за лечение на мозъчни аневризми, предимно бифуркационни (58,9%), с широки шийки (среден размер на шийка $4,2 \pm 1,4$ mm), авторите докладват също за висока техническа успеваемост от 97,3% (149/153). Отчетените затруднения са свързани със субоптимална позиция на импланта и неговото непълно разтваряне. Нито един от неуспешните опити не води до клинични или неврологични последствия

(Fiorella *et al.*, 2019). Особенности в изпълнението на ендоваскуларната процедура се наблюдават по-често при необходимостта от приложение на два импланта в различна конфигурация. В тези случаи се препоръчва първоначално да се извършва катетеризация на потенциално по-трудоемкия артериален клон, а именно този, който формира по-остър ъгъл с главния, пребифуркационен съд или разклонението с по-малък диаметър. В случаите, когато катетеризацията на някой от съдовете, формиращи бифуркацията, е невъзможна или когато аневризъмният сак изхожда ексцентрично от бифуркацията, т.е. шийката е инкорпорирана в по-голяма степен към единия клон, емболизацията на аневризмата може да бъде извършена успешно и чрез приложението само на един имплант, който лекостепенно протрузира към аневризмата (Weinberg *et al.*, 2020; Maus, Weber и Fischer, 2021).

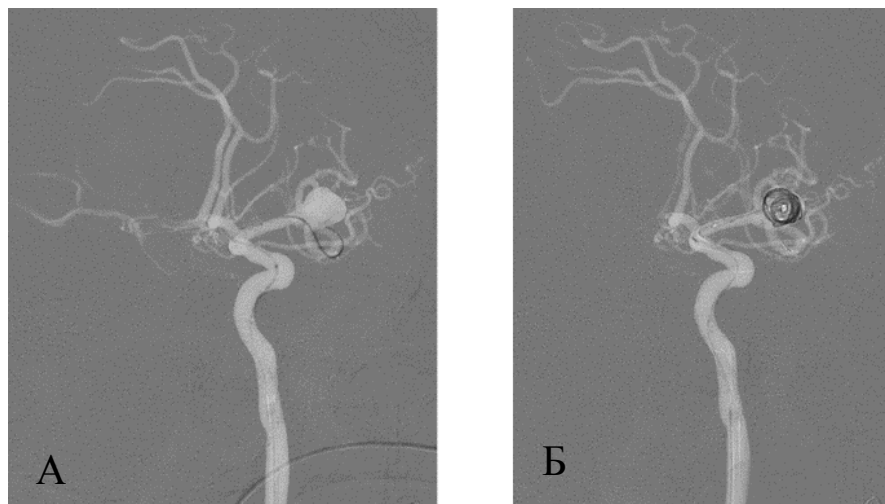
В изследваната от нас група пациенти процедурите бяха по-продължителни спрямо другите групи, като средното флуороскопско време за извършване на ендоваскуларната процедура бе 45,75 мин (SD \pm 18,96). На проведен корелационен анализ на Спирмън не установихме статистически значима зависимост между флуороскопското време и бифуркационния ъгъл ($p = 0,096$), както и между отношенията *domo-to-neck* ($p = 0,858$) и *aspect* ($p = 0,457$) с флуороскопското време.

Изследваните от нас пациенти имат средна стойност на предоперативен mRS скор от 1,5 (SD \pm 0,69). В ранния постоперативен период средната стойност на mRS скор е 1,53 (SD \pm 0,71). На проведения тест на Уилкоксон не бе установена статистически значима разлика в стойностите на предоперативния mRS скор и mRS скор, изчислен при проследяване на шестия месец от интервенцията ($p = 0,180$). Свързани с процедурата усложнения наблюдавахме при 5 (8,9%) от третираните пациенти – три леки (5,4%), изразяващи се в пункционен хематом, неналагащ допълнително лечение, и две тромбоемболични усложнения (3,5%). Единият от случаите е на пациент с аневризма на върха на артерия базиларис. В постоперативния период при пациента се установи промяна в нивото на съзнание и след проведено КТ изследване на глава се верифицира мозъчен инфаркт в лявата малкомозъчна хемисфера. Пациентът бе дехоспитализиран в задоволително соматично и неврологично състояние – mRS 1. Документиран бе и един случай на пациент, който разви сензомоторна афазия с тромбоемболичен произход, с третирана голяма аневризма на лява средна мозъчна артерия – **фигури 14–**

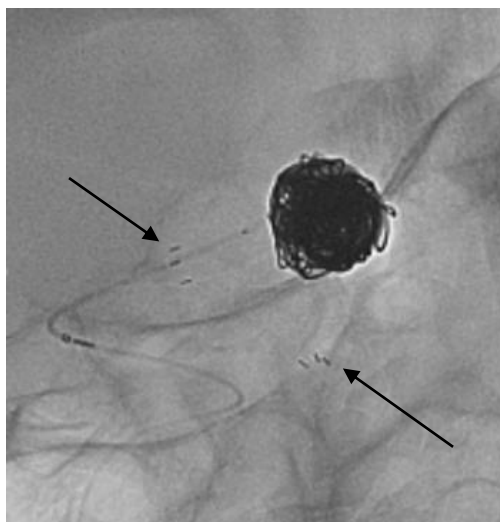
17. В хода на дългосрочно клинично проследяване при пациента се наблюдава подобряване в неврологичната симптоматика, с пълно обратно развитие на сензорния компонент и регрес на моторния.



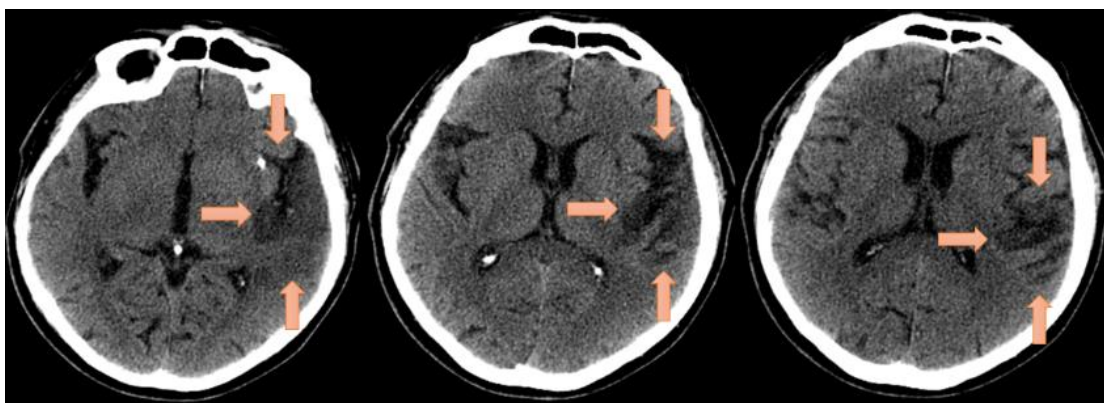
Фигура 14. Пациент с ендоваскуларно емболизирана, сакциформена аневризма на бифуркацията на лявата средна мозъчна артерия. А – работна проекция преди емболизация, Б – след емболизация, посредством перманентно стент-асистирано койлиране



Фигура 15. Технически етапи от емболизацията. А – селективна катетеризация на долен М2 сегмент от бифуркацията, Б – доставка на емболизационни нишки в аневризмалния сак



Фигура 16. Флуороскопско изображение, демонстриращо крайния резултат. Със стрелки са означени рентгенопозитивните маркери на имплантирания Atlas стент



Фигура 17. Нативно КТ изследване на главен мозък след процедурата. Между стрелките е обозначена зоната на исхемичен мозъчен инфаркт

Специфичните особености при провеждане на ендоваскуларна емболизация на комплексни мозъчни аневризми чрез перманентно стент-асистирано койлиране, а именно катетеризацията и селективна навигация в дистални разклонения, както и честото имплантиране на поне два интралуминални импланта, се свързва с неминуем риск от възникване на усложнения. Клинични данни за безопасността от приложение на метода са налични от няколко проучвания и мета-анализи, изследващи употребата на различни видове импланти, при разнообразни аневризмални локализации и характеристики на пациентите. Чрез резултатите, получени от проучването MAPS, се добиват сравнителни данни относно бе-

зопасността и ангиографския ефект при стент-асистираното койлиране и неасистиран койлинг. Изследователите установяват, че за период на проследяване от 1 година двете групи не се различават съществено по отношение на общия брой свързани с процедурите нежелани събития, но има значителна разлика в честотата на исхемичните мозъчни инсулти, които са наблюдавани по-често в групата на стент-асистирано койлиране (8,8% срещу 2,2%, $p = 0,005$). Включените в групата на стент-асистирано койлиране пациенти са с предоперативно по-увредено общо състояние, като при тях са документирани предходни мозъчносъдови и сърдечно-съдови инциденти. Комбинацията от тези фактори, както и описаните вариации в протокола относно продължителността на антиагрегантната терапия, биха обяснили наблюдаваните разлики в безопасността на методите (Hettis *et al.*, 2014). По-нисък процент усложнения докладва колективът на Yavuz *et al.*, 2013 г., който изследва приложението на два стента при бифуркационни мозъчни аневризми. Авторите докладват за сумарна честота на усложнения от 4,8% (9/198), с наличие на 1 смъртен случай поради интрапроцедурна аневризмална руптура (0,5%). Останалите случаи са свързани с остра инстенг тромбоза, с обратно развитие след интравенозно приложение на Tirofiban, докладван е един случай на САХ, а два от случаите са асоциирани с нарушен комплайънс от страна на пациентите и преждевременно преустановен прием на антиагрегантната терапия. Перманентно увреждане в неврологичния статус се наблюдава при 2 от пациентите (1,1%). Стент-асистираното койлиране е проучено по-обстойно в проведения от Cagnazzo *et al.*, 2019, метаанализ, изследващ в частност Y-стент-асистиран койлинг. В него са регистрирани усложнения при 8,9% (61/614) от пациентите, а докладваната смъртност, свързана с провеждане на лечението, е 1,1% (5/668). Въпреки това перманентно нарушение в неврологичния статус се наблюдава само при 2,4% (18/540). Най-често наблюдавани са исхемичните усложнения – 6,5% (44/594), следвани от остри инстенг стенози – 2,1% (20/577), и хеморагични усложнения – 2% (11/594). При включените в анализа пациенти използваните импланти са Enterprise, Neuroform, LVIS, Solitaire и Acclino flex, като употребата на Enterprise се асоциира с по-нисък процент усложнения спрямо другите импланти. Данни относно безопасността от приложението на LVIS са изследвани в актуално проучване на Fiorella *et al.*, 2019, като перманентно увреждане в неврологичния статус е документирано при 5,2% (8/153) от пациентите, а свързаната с процедурата смъртност е 1,3% (2/153). Употребата на импланта

Atlas се асоциира с усложнения, достигащи до 12,7%. В своето проспективно проучване, изследващо приложението на Atlas стент в X- и Y-конфигурация, екипът на Ciccio *et al.*, 2019, наблюдава симптоматични усложнения при 7 от 55 пациенти (12,7%), разпределени като: 4 тромбоемболични, 1 оклузия на стент и 2 хеморагични усложнения. Няма докладвани смъртни случаи.

Достъпни за проследяване на ефекта от лечението бяха 38 от 56-те пациенти, участници в групата, или 67,86%. Първото контролно образно изследване бе насрочено за шест календарни месеца след извършената ендоваскуларна интервенция. При 31 от пациентите (81,6%) първата контрола бе осъществена чрез конвенционална ангиография на мозъчни съдове, при 6 от пациентите (15,8%) бе проведено МР изследване и при 1 пациент (2,6%) бе проведена КТ ангиография. Резултатите от проведената ранна контрола демонстрираха следните нива на оклузия: тотална оклузия бе наблюдавана при 28 от пациентите (73,68%), при 5 (13,16%) се установи остатъчна аневризмална шийка и при други 5 (13,16%) се наблюдава остатъчна аневризма. Второто проследяване бе проведено 12 месеца след терапевтичната процедура, като при 32 (84,2%) от пациентите ефектът от лечението бе проконтролиран чрез конвенционална ангиография, а при 6 (15,8%) второто контролно изследване бе ЯМР. Тотална оклузия бе установена при 32 от пациентите (84,21%), остатъчна аневризмална шийка бе наблюдавана при 2 (5,3%) и остатъчна аневризма при 4 от пациентите (10,53%). Крайната степен на оклузия, установена при последното налично проследяване, бе: адекватна оклузия (тотална оклузия и аневризмална шийка) при 34 от пациентите (89,5%) и остатъчна аневризма при 4 (10,5%). Установените в настоящия дисертационен труд резултати относно оклузията на аневризмите, както и промените в хода на радиологичното проследяване са в унисон с тези, публикувани в литературата при извършване на стент-асистирано койлиране. Проведеният метаанализ на Cagnazzo *et al.*, 2019, към този момент изследва най-голям брой пациенти с бифуркационни мозъчни аневризми, третирани чрез Y-стент-асистиран койлинг. Средният период на проследяване на пациентите е 14 месеца, като авторите съобщават за високи нива на постигната крайна оклузия от 95,4% (564/598), а нивата на реканализация са 3% (20/496). Изследователите наблюдават характерната за стент-асистирано койлиране тенденция към подобряване на нивата на оклузия спрямо първото контролно изследване. Наблюдаваните по-ниски нива на оклузия при инициалното проследяване се смята, че се дължат на факта, че пациен-

тът е на двойна антиагрегантна терапия, която възпрепятства оклузията на аневризмалния сак. Подобряването на нивата на оклузия в хода на проследяване се смята, че може да се дължи на постепенното редуциране на антиагрегантната терапия от двойна към моно- (Piotin *et al.*, 2010; Maldonado *et al.*, 2011). По отношение на динамиката в степента на оклузия спрямо първата и последната контрола установихме следните зависимости: стабилна оклузия или непроменени останаха 32 (84,2%) от пациентите, при 4 от пациентите (10,5%) се наблюдава подобряване в степента на оклузия и при 2 (5,3%) бе регистрирано влошаване в нивото на оклузия на аневризмата. Сходни добри резултати от приложение на техниката при третиране на бифуркационни мозъчни аневризми с широки шийки докладват и Yavuz *et al.*, 2013. При извършване на стент-асистиран койлинг чрез два импланта авторите установяват следните крайни ангиографски резултати: тотална оклузия при 95,7% от пациентите (178/186), остатъчна аневризмална шийка при 2,2% (4/186) и остатъчна аневризма при 2,2% (4/186). Документирания резултати са за период от 6 месеца до 1 година след проведената емболизация, с тенденция за подобряване на степента на оклузия в хода на проследяването. За значително подобрене в нивата на оклузия рапортуват Bartolini *et al.*, 2014, от инициална тотална оклузия – 47,6% (50/105), до тотална оклузия в 85,8% (73/85) на второ и трето контролно проследяване, съответно на първа и трета година след проведената ендоваскуларна интервенция. Опитът от тези серии показва, че при пациентите, третирани посредством перманентен стент-асистиран койлинг, има полза от дългосрочно проследяване, като дори първоначалните ангиографски резултати да са необнадеждаващи, може да се стигне до значително подобрене в оклузията.

3.3 Група 3 – пациенти, третирани посредством „flow-diverter“ стент

Интралуминалните устройства, пренасочващи кръвотока от аневризмата, или т.нар. „flow-diverter“ стентове, са показали своята ефективност при лечение на неруптурирани мозъчни аневризми, локализирани основно по хода на вътрешната каротидна артерия. Доказателства за високите нива на оклузия, както и ниския риск, свързан с употребата на имплантите, са представени от няколко мултицентрови, проспективни проучвания, изследващи голям набор от пациенти с аневризми, чието третиране би било технически трудно и неосъществимо посредством други конвенционални ендоваскуларни или неврохирургични методи

(Becske *et al.*, 2013, 2017; Hanel *et al.*, 2020; Bonafe *et al.*, 2022). Наблюдаваният висок процент на дефинитивно излекувани мозъчни аневризми с описания метод и документираните приемливи нива на перипроцедурни усложнения доведоха до разширяване на индикациите за приложение на имплантите с „flow-diverter“ технология. Особен интерес представлява изследване на приложимостта на устройствата при лечение на бифуркационните мозъчни аневризми с широки шийки. Интересът е провокиран от факта, че наличните към този момент ендоваскуларни методи не са достатъчно ефективни в лечението на подобен тип лезии. Механичната структура на „flow-diverter“ устройствата, изградена от гъсто разположени една до друга оплетки, осигурява постигане на терапевтичния ефект върху таргетната аневризма чрез редукция на кръвотока и възникване на стаза в аневризмалния сак, процеси, които водят до прогресивна тромбоза на аневризмата. При изследване на хистологични препарати е установено, че самият имплант служи освен като механична бариера и като матрица, върху която се развиват и пролиферират съседни ендотелни клетки (Liu *et al.*, 2021). Описаните процеси на взаимодействие между интралуминалния имплант и съдовете от интракраниалната циркулация, в които той е доставен, поставят въпроса за съдбата на неизбежно покрития с устройството артериален клон при аневризми, разположени на бифуркация. Това е и една от причините, поради която приложението на „flow-diverter“ устройствата в лечението на бифуркационните мозъчни аневризми трябва да бъде извършвано с висока предпазливост.

Приложението на имплантите при лечение на бифуркационни мозъчни аневризми се свързва с високи нива на докладвана техническа успеваемост, като по литературни данни те варират между 92% и 100% (Aguilar Pérez *et al.*, 2017; Cagnazzo *et al.*, 2019a; Limbucci *et al.*, 2020). При по-голяма част от сериите пациенти използваното устройство е Pipeline. Употребата на p64 е документирана при по-малка серия пациенти, основно при аневризми, разположени на средна мозъчна артерия, като Bhogal и сътр. не докладват за случаи на невъзможна доставка на импланта (Bhogal *et al.*, 2017). Yavuz и съавтори описват технически проблеми при доставката на Pipeline при 8%, или 2 от пациентите, като описаните затруднения са свързани с миграция на дисталния край на устройството и недостатъчно покриване на аневризмалната шийка (Yavuz *et al.*, 2014). В нашата серия от 54 пациенти, лекувани с интралуминални устройства, модулиращи кръвния поток, наблюдавахме високи нива на техническа успеваемост, като ус-

пешно имплантиране на устройствата беше постигнато при 52 от случаите, или техническата успеваемост е 96,3%. Наблюдаваните технически трудности бяха свързани с невъзможност за адекватна доставка на импланта и неговото усукване или неправилно позициониране непосредствено преди окончателното му имплантиране. В тези случаи имплантите бяха успешно извеждани от мозъчното кръвообращение, без това да води до компрометиране на интракраниалната циркулация. Пациентите, при които имплантът не бе доставен успешно, бяха изключени от проучването. При по-голяма част от пациентите използваният имплант бе р64 (таблица 15). Процедурите при използване на „flow-diverter“ устройства бяха не особено продължителни, със средни стойности на флуороскопско време 24,87 мин (SD ± 11,48). Не се наблюдава значима разлика между локализацията и бифуркационния ъгъл на аневризмата и флуороскопското време ($p = 0,514$).

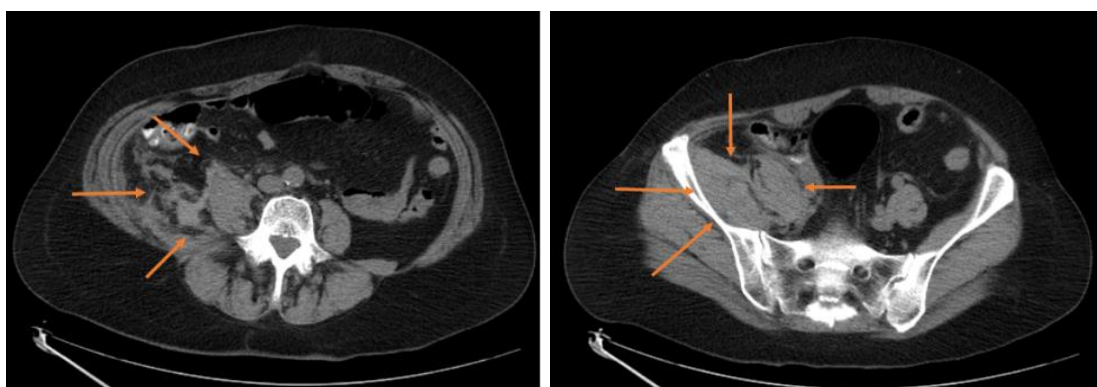
Таблица 15. Процентно отношение на типа на използвано устройство в групата

Вид използвано устройство	N	%
р48	16	29,6
р64	38	70,4
Общо	54	100,0

Ендоваскуларната процедура при приложение на „flow-diverter“ стент в рамките на бифуркационните мозъчни аневризми с широки шийки се свързва с определени особености, а именно фактът, че подобен тип лезии са разположени в богати на перфорантни артерии зони, каквито са предната комуникантна артерия, терминалният сегмент на вътрешна каротидна артерия, върхът на базилярната артерия и средната мозъчна артерия. В допълнение, при провеждане на процедурата се осъществява неизбежното покриване с импланта на клон от артериалната бифуркация. Тези специфики повдигат въпроса относно безопасността при провеждане на лечение чрез имплантиране на модулиращ кръвотока стент при аневризми с подобна локализация. От достъпните за сравнение данни от литературата по отношение на безопасността на приложение на метода се наблюдава голямо разнообразие в докладваните проценти на усложнения. Например в серията на Сагоff и сътр. резултатите относно свързани с процедурата усложнения не са обнадеждаващи, като авторите докладват за настъпване на нов неврологичен дефицит при 43% от случаите, който е потвърден с малки зони на

рестрикция на дифузията на ЯМР, а перманентен неврологичен дефицит се наблюдава при 3, или 21%, от пациентите, няма докладвани смъртни случаи (Caroff *et al.*, 2016). Екипът на Michelozzi докладва по-добър профил на безопасност, като авторите наблюдават перманентно влошаване на състоянието при 3,2% (1/29) от третираните пациенти (Michelozzi, Darcourt, Guenego, A. C. Januel, *et al.*, 2019). В едноцентрово проучване на 13 пациенти с аневризми, разположени на средна мозъчна артерия, третирани основно посредством р64, наблюдаваните от Bhogal усложнения са 7,7%, или при 1, от пациентите, при когото настъпва исхемичен инсулт с хемипареза, който авторът отдава на постпроцедурен спад в артериалното налягане (Bhogal *et al.*, 2017). По-обстойни данни относно профила на безопасност от приложение на „flow-diverter“ имплантите при лечение на бифуркационни мозъчни аневризми са налични от проведените метаанализи от Cagnazzo и съавт. (Cagnazzo *et al.*, 2017, 2019a, 2021; Limbucci *et al.*, 2020). Авторите изследват приложението на устройствата поотделно при аневризми, разположени на предна комуникантна артерия, средна мозъчна артерия и бифуркация на вътрешна каротидна артерия. В проведения метаанализ на аневризми, разположени на предна комуникантна артерия, изследователите установяват 8,6% свързани с процедурата усложнения (14/126), като основно преобладават тромбоемболичните – 6%, в сравнение с хеморагичните – 3% (Cagnazzo *et al.*, 2019a). В проведения от авторския колектив метаанализ при аневризми, разположени на средна мозъчна артерия, наблюдаваните усложнения са по-високи, с честота от 20,7%, а перманентно влошаване в състоянието се наблюдава при 10% от случаите. Отново усложненията са най-често от тромбоемболичен характер, следвани от перианевризмална възпалителна реакция и хеморагични усложнения (Cagnazzo *et al.*, 2017). Метаанализът, проведен от Cagnazzo и сътр. по отношение на приложението на имплантите при аневризми на бифуркацията на вътрешната каротидна артерия, включва малък брой пациенти – 20, с 20 неруптурирани мозъчни аневризми. Резултатите от проучването показват липса на ранни и късни перипроцедурни усложнения и смъртни случаи при употребата на устройствата (Cagnazzo *et al.*, 2021). Същият авторски колектив провежда и сравнителен метаанализ за приложението на имплантите при аневризми с дистални локализации, като включва аневризми на предна комуникантна артерия, средна мозъчна артерия и дистални сегменти на предна мозъчна артерия (Limbucci *et al.*, 2020). Резултатите от извършения анализ показват, че свързани с процедурата усложнения са настъпили при 12,5% от пациентите (63/410), като най-често се наблюдават при аневризми, разположени на средна мозъчна артерия – 18%

(44/231), и най-рядко при аневризми на предна комуникантна артерия – 8% (14/126). С перманентна промяна в клиничния статус са свързани 5,4% от усложненията (29/418). Свързан с процедурата летален изход е наблюдаван при 2,2% (5/374). Отново се наблюдава тенденция за преобладаване на тромбоемболичните усложнения – 9,9%, следвани от хеморагични усложнения и усложнения, свързани с преждевременно прекъсване на назначената двойна антиагрегантна терапия, съответно 2,6% и 2,8%. В изследваната от нас серия пациенти наблюдаваните нива на перипроцедурни усложнения и влошаване в клиничния статус са по-ниски от предходно документираните в литературата. Процедурата приключи без усложнения при 94,2% от случаите (49/52). Средните стойности на предоперативния mRS скор в групата са 1,07 (SD ± 0,75). При изчисляване на постоперативния mRS скор се наблюдава средна стойност 1,13 (SD ± 0,95). Средната стойност на mRS скор при проследяването на шестия месец е 1,02 (SD ± 0,64). След проведен тест на Уилкоксон не бе наблюдавана статистически значима зависимост между предоперативния и mRS скор, изчислен шест месеца след извършената интервенция ($p = 0,988$). Пряко свързани със самата интервенция усложнения бяха наблюдавани при 3 от пациентите в групата (5,6%). Две от усложненията (3,8%) са леки, представени от малък хематом в областта на пункционното място, неналагащи допълнително лечение. При един от пациентите в постоперативния период е установен ретроперитонеален хематом. След активно консервативно лечение пациентът бе изписан в задоволително общо състояние – **фигура 18**. Не наблюдавахме тромбоемболични или хеморагични усложнения, свързани с интервенцията. При един от пациентите в постоперативния период настъпи екзитус, несвързан със самата интервенция.



Фигура 18. Постпроцедурно усложнение – ретроперитонеален хематом, демонстриран на КТ изследване на абдомен и малък таз – аксиален срез. Между стрелките е обозначен постпроцедурно настъпил ретроперитонеален хематом

Достъпни за оценка на ефекта от проведеното лечение бяха 43 от третираните пациенти. Средното време за извършване на първото контролно образно изследване бе 7 месеца. При 30 от пациентите (69,8%) като образен метод при първата контрола бе извършена конвенционална ангиография, а при 13 от пациентите (30,2%) – МРТ. Наблюдаваните нива на оклузия при първата контрола са, както следва: тотална оклузия бе наблюдавана при 20 (46,51%) от пациентите, остатъчна аневризмална шийка при 1 (2,33%), а при 22 (51,16%) – остатъчна аневризма. Последното контролно образно изследване бе проведено при 41 от пациентите, като средното време за извършване на контролата бе 21 месеца (SD \pm 4). Конвенционална ангиография бе извършена при 34 от пациентите (82,9%), а ЯМР при 7 (17,1%). Анализът на ефекта от лечението при последното проследяване показва следните резултати: тотална оклузия при 22 от пациентите (53,66%), остатъчна аневризмална шийка при 5 (12,2%) и остатъчна аневризма при 14 от пациентите (34,15%). Крайната степен на оклузия в тази група е, както следва: адекватна оклузия е постигната при 27 от пациентите (65,9%), а остатъчна аневризма е налична при 14 (34,1%) от участващите в групата пациенти. Наблюдаваната динамика в степента на оклузия в хода на проследяването е: със стабилна оклузия или без промяна са 28 от пациентите (68,3%), а при останалите 13 пациенти (31,7%) се наблюдава подобряване в степента на оклузия. Приложението на FD имплантите при лечението на бифуркационните мозъчни аневризми е изследвано главно при хетерогенни групи, в проучвания предимно с ретроспективен характер. Документираните нива на оклузия се различават при различните автори. В своята серия Michelozzi показва високи нива на тотална оклузия на третираните аневризми – 82,1%, която достига до 91,7% при последното направено проследяване (Michelozzi, Darcourt, Guenego, Januel, *et al.*, 2019). Сходни добри резултати и подобряване в степента на оклузия при дългосрочно проследяване съобщават в своите серии и Iosif *et al.*, 2017. При третираните 63 аневризми авторите наблюдават 68% оклузия на 6-ия месец, която достига до 95% на 12-месечно проследяване. Най-много данни са получени от проведените метаанализи от екипа на Cagnazzo, изследващ приложението на FD имплантите при бифуркационни аневризми с различна локализация (Cagnazzo *et al.*, 2017, 2019a, 2021; Limbucci *et al.*, 2020). Сравнявайки степента на оклузия при най-честите бифуркационни локализации, авторите установяват, че най-висока степен на оклузия е постигната при аневризми, разположени на предна

комуникантна артерия. При 87% от аневризмите на предна комуникантна артерия е налична дългосрочна адекватна оклузия, а при аневризми на средна мозъчна артерия този процент е 80%. Според изследователите разположението на аневризмите на средна мозъчна артерия е фактор, който сам по себе си е асоцииран с по-ниска степен на оклузия и с по-често възникване на усложнения.

Промяната на покрития с FD артериален клон от бифуркацията е фактор, имащ отношение към наблюдаваната степен на оклузия. Saleme и съавт. изследват именно тази взаимовръзка, като проучват приложението на FD при бифуркационни аневризми, разделяйки пациентите на две групи (Saleme *et al.*, 2014). При едната от групите имплантът покрива артериален бифуркационен клон, който има директна анастомоза с контралатералната страна. Тази група включва пациенти с аневризми, разположени на бифуркацията на вътрешна каротидна артерия или предна комуникантна артерия. Втората група пациенти са тези, при които аневризмите са разположени на средна мозъчна артерия или предна комуникантна артерия, в случаи с хипопластичен или липсващ A1 сегмент на контралатералната предна мозъчна артерия. При тази група покритият с импланта клон от бифуркацията получава индиректна компенсация на кръвообращението си чрез лептоменингеални анастомози, които са различно изразени при всеки индивид и се развиват с различна скорост. Авторите установяват, че при 78,5% от пациентите в първата група покритите артериални клонове претърпяват стеноза или оклузия на шестия месец, която е клинично недоловима. Докато при пациентите от втората група модификация на артериалните клонове се наблюдава в 17,4% и е свързана с преходни, но напълно обратими симптоми. В първата група на шестия месец тотална оклузия е постигната при 100% от третираните аневризми, докато във втората група – при 87%. При проследяване на 18-ия месец само 1 аневризма от втората група не е с тотална оклузия – 2,7%. Една от теориите, обясняващи наблюдаваните ниски нива на оклузия при бифуркационните аневризми, третираните посредством FD имплант, е свързана с персистиране на кръвоток през покрития от импланта клон от съдовата бифуркация. В експериментални проучвания върху животни Fahed *et al.*, 2017, установяват, че извършването на насочена оклузия на покрития посредством FD клон от съдовата бифуркация е свързано с по-добри нива на оклузия.

Таблица 16. Зависимост между промените в покрития с FD клон от артериална бифуркация и постигнатата крайна степен на оклузия

Промени в покрит с имплант клон от бифуркация		Степен на оклузия при последно налично проследяване			Общо	p
		тотална оклузия	остатъчна шийка	остатъчна аневризма		
Оклузия	N	6	2	0	8	0,008
	%	31,6%	40,0%	0,0%	23,5%	
Редукция в калибъра	N	13	2	6	21	
	%	68,4%	40,0%	60,0%	61,8%	
Липса на промяна	N	0	1	4	5	
	%	0,0%	20,0%	40,0%	14,7%	
Общо	N	19	5	10	34	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Важен аспект, налагащ обсъждане, е съдбата на покритите клонове от артериална бифуркация при приложение на интраваскуларните импланти. При имплантиране на FD стент в условията на артериална бифуркация персистирането на кръвоток през покрития с импланта артериален клон зависи от локалните анатомични особености на кръвообращението и от самото устройство (Alderazi *et al.*, 2014). Установено е, че при богата колатерална мрежа, какъвто е случаят при третиране на аневризми на артерия офталмика, която има изразена колатерална мрежа от външна каротидна артерия, настъпването на оклузия в офталмичната артерия не е свързано с клинична изява (Puffer *et al.*, 2012; Rangel-Castilla *et al.*, 2017). На подобен принцип се основават и споменатите по-горе случаи при сериите на Saleme. В случаите, в които покритата с имплант артерия е крайно разклонение, без колатерална мрежа, какъвто е случаят при предна хоридална артерия, нейната проходимост се запазва (Neki *et al.*, 2015). Особенности в хемодинамичните промени се наблюдават при аневризмите на бифуркацията на средна мозъчна артерия, при които, както бе упоменато в текста, колатералното кръвообращение е изразено в различна степен при всеки индивид. Освен анатомичните особености отношение към промените, които ще настъпят с покрития посредством FD клон, има и избраният размер на импланта. Както е изведено от компютърен анализ, изборът на по-голям размер на импланта, отколкото е максималният диаметър на съда, в който ще бъде имплантиран, води

до по-висока поръзност и по-голям размер на клетките на стента, което е свързано с по-малък риск от компрометиране на покритите разклонения. Обратната зависимост е също в сила, като изборът на имплант с диаметър, по-малък от максималния диаметър на съда, в който ще е имплантиран, води до скъсяване на устройството, намаляване на поръзността/размера на клетките и по-висок шанс за компрометиране на кръвотока на покритото разклонение (Berg *et al.*, 2016). Сред нашите пациенти наблюдавахме, че общо 52 артериални разклонения бяха покрити от имплантите, като проследяване на настъпилите промени бе осъществено при 35 от тях – таблица 17. През шестмесечния контролен период при 85,8% (n = 30) от артериалните разклонения се наблюдава промяна. При 22,9% от случаите (n = 8) бе настъпила оклузия, а при 62,9% (n = 22) бе документирана редукция в калибъра на покрития посредством импланта клон от съдовата бифуркация. Непроменени останаха 14,3% от разклоненията (n = 5). При нито един от пациентите с оклудирани или редуцирани по размер в резултат на лечението клонове настъпилите промени не бяха симптоматични, което предполага, че потенциалната асимптомна оклузия на малките клонове може да бъде характеристика на използването на имплантите. Това допълва настоящата информация, че интралуминалните устройства, пренасочващи кръвотока от аневризмата, могат да се използват безопасно при аневризми на артериални бифуркации, но този въпрос изисква допълнително изследване в бъдещи проучвания.

Таблица 17. Промени в покритите посредством „flow-diverter“ стент разклонения от съдовата бифуркация

Промени в покрит с имплант клон от бифуркация	N	%
Оклузия	8	22,9
Редукция в калибъра	22	62,9
Липса на промяна	5	14,3
Общо	35	100,0

4. Сравнение на получените резултати между отделните групи по отношение на безопасността на метода

При сравнение на резултатите относно прединтервенционалния клиничен статус при пациентите от отделните групи, включени в настоящия труд, се установиха най-високи средни стойности, оценени по mRS скалата, при пациентите

от група 1 (третиран с интрасакуларен имплант WEB), следвани от пациентите, съставлящи група 2 (третиран посредством перманентен стент-асистиран койлинг) и най-ниски стойности бяха документирани при пациенти от група 3 (третиран чрез „flow-diverter“ стент). Не се установи статистически значима разлика в промяната на mRS сора, измерен предоперативно и след проведената интервенция (на шести месец), при пациентите от трите групи – таблица 18. Няма значима зависимост и между клиничния статус на пациента при проследяване на шести месец и геометричните характеристики на аневризмите в отделните групи – таблица 19.

Таблица 18. Тест на Уилкоксон за установяване на разлика между предоперативния и mRS скор при проследяване (на 6-ия месец)

Група	Показател	N	Mean	SD	Min	Max	p
Група 1	mRS преди интервенция	37	1,70	0,57	1,00	3,00	0,317
	mRS при проследяване (на шести месец)	37	1,68	0,58	1,00	3,00	
Група 2	mRS преди интервенция	44	1,41	0,66	1,00	3,00	0,180
	mRS при проследяване (на шести месец)	44	1,52	0,95	1,00	6,00	
Група 3	mRS преди интервенция	46	0,96	0,59	0,00	3,00	1,000
	mRS при проследяване (на шести месец)	46	0,96	0,59	0,00	3,00	

Таблица 19. Корелационен анализ на Спирмън за оценка на налична корелация между клиничния статус на пациента при проследяване и геометричните характеристики на аневризмите от трите групи

	mRS при проследяване (на 6-ия месец)				
	Размер на аневризмална шийка (в mm)	Широчина на аневризмата (в mm)	Височина на аневризмата (в mm)	Dome-to-neck ratio	Aspect ratio
R	0,125	0,122	0,134	0,046	0,035
p	0,164	0,175	0,134	0,606	0,693

Сумарният профил на безопасност при трите групи пациенти бе 91,9% (137/149). Пряко свързани с проведената интервенция усложнения бяха документирани при 6,7% от пациентите (10/149). Наблюдаваната смъртност бе 1,3%,

като и двата летални случая не са пряко свързани със самата ендоваскуларна процедура. За преценка и сравнение на профила на безопасност между отделните методи бе извършен точен тест на Фишер, на който не се регистрира значима разлика в наблюдаваните усложнения при отделните групи ($p = 0,988$) – таблица 20. Група 1 и група 3 показаха приблизително сходни нива на безопасност, със 7,3% и 7,7% на усложнения, а в група 2 усложнения бяха наблюдавани при 9% от пациентите.

Таблица 20. Точен тест на Фишер. Процентно разпределение на директни и индиректни усложнения в отделните групи

Усложнения		Група 1	Група 2	Група 3	Общо	p
Без	N	38	51	49	137	0,988
	%	92,7%	91%	92,3%	91,9%	
Леки	N	2	3	2	7	
	%	4,9%	5,4%	3,8%	4,7%	
Среднотежки	N	0	0	0	0	
	%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	
Тежки	N	0	2	1	3	
	%	0,0%	3,6%	1,9%	2%	
Летален изход	N	1	0	1	2	
	%	2,4%	0,0%	1,9%	1,3%	
Общо	N	41	56	52	149	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

5. Сравнение на получените резултати между отделните групи по отношение на ефективността на метода

Регистрираните нива на оклузия при всички изследвани в рамките на настоящия дисертационен труд са следните: адекватна оклузия (тотална оклузия и остатъчна аневризмална шийка) бе наблюдавана при 81,7% (94/115) от пациентите, а остатъчна аневризма при 18,3% (21/115). След проведен хи-квадрат тест се установи, че разликите в постигнатата крайна степен на оклузия между отделните групи е значима ($p = 0,024$) – таблица 21. Най-висока степен на оклузия е постигната при групата пациенти, третирани посредством WEB. При тях адекватна оклузия е наблюдавана при 91,7% от случаите, а при 8,3% – остатъчна аневризма. Група 2 на пациентите, третирани чрез перманентно стент-асистирано койлиране, демонстрират също високи нива на адекватна крайна ок-

лузия – при 89,5%. В 10,5% от групата е налична остатъчна аневризма. Най-ниски нива на адекватна оклузия установихме в групата пациенти, третирани чрез „flow-diverter“ импланти. Адекватна оклузия при последно проследяване е постигната при едва 65,9%, докато остатъчна аневризма се регистрира при 34,1%. Наблюдаваните ниски нива на оклузия при група 3 могат да бъдат свързани със сравнително краткия среден период на проследяване от 12 календарни месеца. Обикновено пациентите, при които бифуркационните мозъчни аневризми са третирани чрез „flow-diverter“ стент, са тези, при които другите конвенционални и неконвенционални ендovasкуларни методи са практически неприложими или тяхното извършване е трудоемко. Процедурата на имплантиране на интралуминален имплант, пренасочващ кръвотока, е по-улеснена в сравнение напр. с техниката на перманентен стент-асистиран койлинг, при който се извършват катетеризация и навигация в разклонения на бифуркацията, както и аневризмалния сак. Поради тази причина и средното флуороскопско време при процедурите за имплантация на FD стент е значително по-малко (24,87 мин, SD ± 11,48), отколкото при стент-асистираното койлиране (45,75 мин, SD ± 18,96) – таблица 22.

Таблица 21. Представяне на резултатите по групи по отношение на степента на оклузия, документирана при последното налично проследяване

Степен на оклузия при последно проследяване		Група 1	Група 2	Група 3	Общо	р
Адекватна	N	33	34	27	94	0,024
	%	91,7%	89,5%	65,9%	81,7%	
Остатъчна аневризма	N	3	4	14	21	
	%	8,3%	10,5%	34,1%	18,3%	
Общо	N	36	38	41	115	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

При проследяване на динамичните промени в степента на оклузия в различните групи установихме, че има съществена разлика в промяната на степента на оклузия, най-изразено при група 3 – таблица 23. При пациентите от група 3 в 31,7% от случаите е документирано подобряване в степента на оклузия, за сравнение то е 11,4% и 10,5% от пациентите съответно от група 1 и група 2. Оклузията е стабилна или непроменена в най-висока степен при група 2 с 84,2%, следвана от пациентите от група 1 с 74,3% и пациентите от група 3 с 68,3%. При па-

циентите, третирани чрез FD стент, не бе наблюдаван случай на влошаване в степента на оклузия в рамките на проследяването. Най-висока честота на влошаване в оклузията документирахме при пациентите, третирани с WEB (14,3%). Вероятността за наблюдаваната по-висока честота на реканализация на пациентите, третирани с WEB, може да се обясни с факта, че първоначалното проследяване е извършено с безконтрастно МР изследване в ранния постоперативен период, докато второто проследяване е обикновено чрез конвенционална ангиография и може да съществуват различия в метода на интерпретация на находките. След проведени тестове на Ман-Уитни и Кръскал-Уолис установихме, че съществува статистически значима зависимост между геометричните фактори на аневризмата и наблюдаваните в хода на проследяването промени в степените на оклузия – таблици 24 и 25. Установихме тенденция към влошаване в степента на оклузия с нарастване на бифуркационния ъгъл, както и при по-голям размер на аневризмалната шийка, височината на аневризмата и широчината на аневризмалния сак.

Таблица 22. Стойности на флуороскопско време (в минути) при пациентите от трите изследвани групи

Група	N	Флуороскопско време (в мин)			
		Mean	SD	Min	Max
Група 1	41	24,59	13,21	10,00	74,00
Група 2	55	45,75	18,96	18,00	112,00
Група 3	54	24,87	11,48	10,00	70,00
Общо	150	32,45	18,09	10,00	112,00

Таблица 23. Динамика в степента на оклузия при проследяване на пациентите в трите групи

Промяна на оклузията от първа до последна контрола		Група 1	Група 2	Група 3	Общо	p
		Стабилна	N 26 % 74,3%	32 84,2%	28 68,3%	
Подобряване	N 4 % 11,4%	4 10,5%	13 31,7%	18 15,9%		
	Влошаване	N 5 % 14,3%	2 5,3%	0 0,0%	8 7,1%	
Общо		N 35 % 100,0%	36 100,0%	41 100,0%	113 100,0%	

Таблица 24. Зависимост между регистрираната промяна в степента на оклузия и бифуркационния ъгъл

Група	Показател	Промяна на оклузия от първа до последна контрола	N	Mean	SD	Min	Max	p
Група 1	Бифуркационен ъгъл в градуси между двата съда от бифуркацията	стабилна	26	150,46	24,28	116,00	207,00	n/a
		подобряване	4	175,00	13,93	157,00	186,00	
		влошаване	5	159,80	34,81	114,00	191,00	
Група 2	Бифуркационен ъгъл в градуси между двата съда от бифуркацията	стабилна	32	171,31	42,16	95,00	276,00	n/a
		подобряване	1	213,00		213,00	213,00	
		влошаване	3	208,00	41,61	162,00	243,00	
Група 3	Бифуркационен ъгъл в градуси между двата съда от бифуркацията	стабилна	28	178,61	37,62	94,00	251,00	0,014
		подобряване	13	189,54	33,93	125,00	245,00	
Общо	Бифуркационен ъгъл в градуси между двата съда от бифуркацията	стабилна	86	167,38	37,50	94,00	276,00	0,048
		подобряване	18	187,61	30,41	125,00	245,00	
		влошаване	8	177,88	42,54	114,00	243,00	

Таблица 25. Зависимост между геометричните характеристики на аневризмите и регистрираните промени в нивото на оклузия

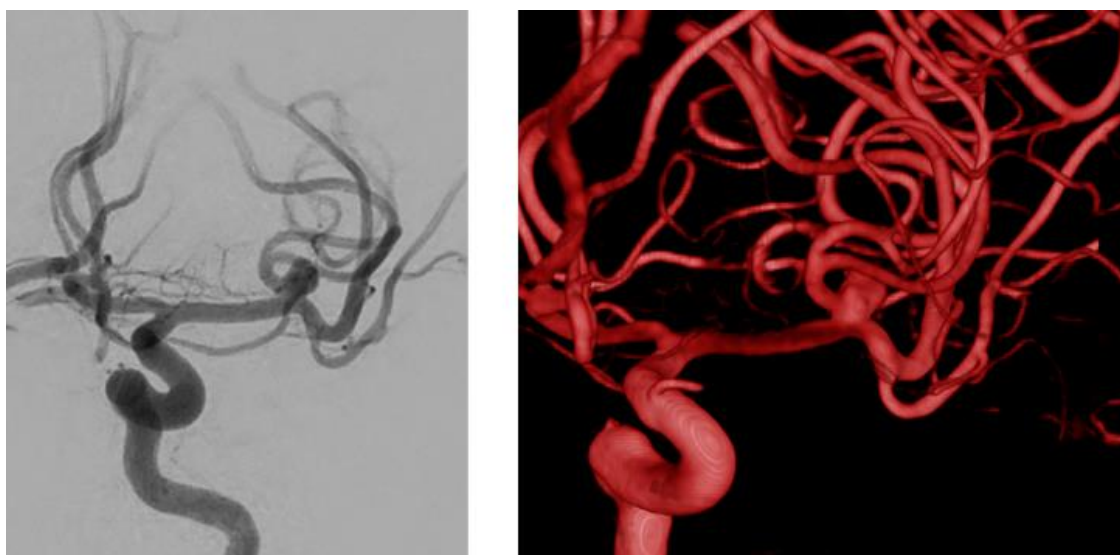
Показател	Промяна на оклузията от първа до последна контрола	N	Mean	SD	Min	Max	p
Размер на аневризъмална шийка (в mm)	стабилна	86	4,87	2,08	2,20	14,00	0,021
	подобряване	18	5,43	1,33	3,20	8,00	
	влошаване	8	6,66	3,28	3,90	13,30	
Височина на аневризмата (в mm)	стабилна	86	5,35	2,59	2,20	14,80	0,027
	подобряване	18	6,88	2,99	3,30	14,00	
	влошаване	8	7,68	4,89	3,40	18,30	
Широчина на аневризмата (в mm)	стабилна	86	5,79	2,64	2,40	14,80	0,005
	подобряване	18	7,98	3,26	3,20	14,50	
	влошаване	8	7,59	4,20	4,30	16,70	
Aspect ratio	стабилна	86	1,13	0,41	0,40	2,40	0,403
	подобряване	18	1,28	0,50	0,50	2,60	
	влошаване	8	1,15	0,42	0,70	1,80	
Dome-to-neck ratio	стабилна	86	1,20	0,29	0,80	2,30	0,070
	подобряване	18	1,48	0,50	0,80	2,40	
	влошаване	8	1,15	0,27	0,80	1,70	

6. Клинични случаи

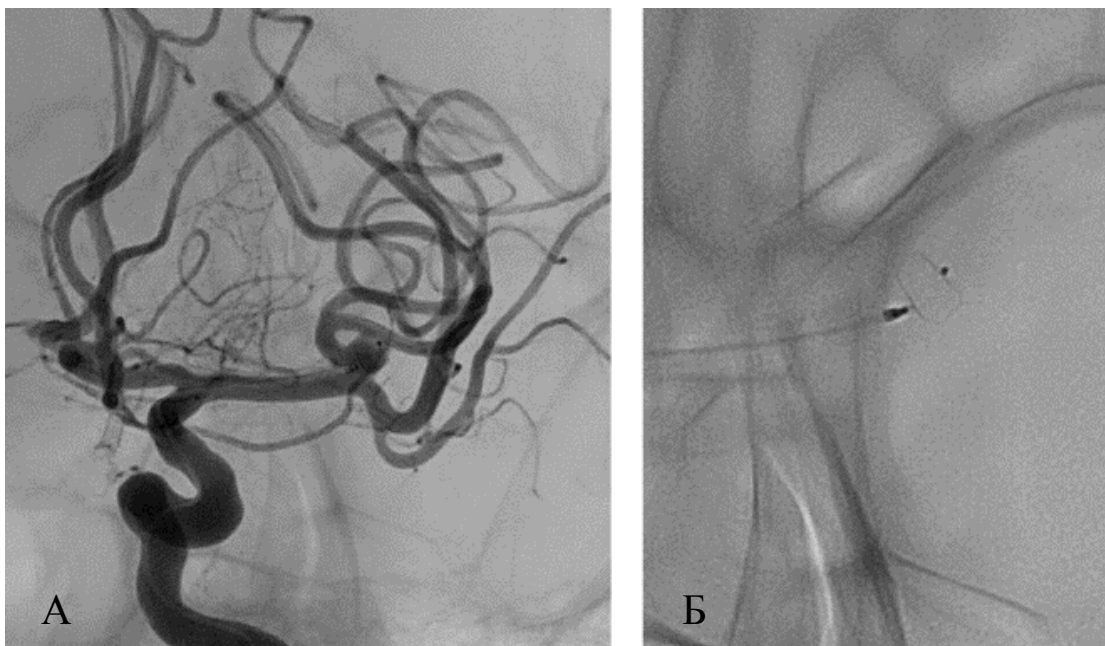
6.1 Пациенти, третирани посредством WEB

Клиничен случай 1 – фигури 19, 20 и 21

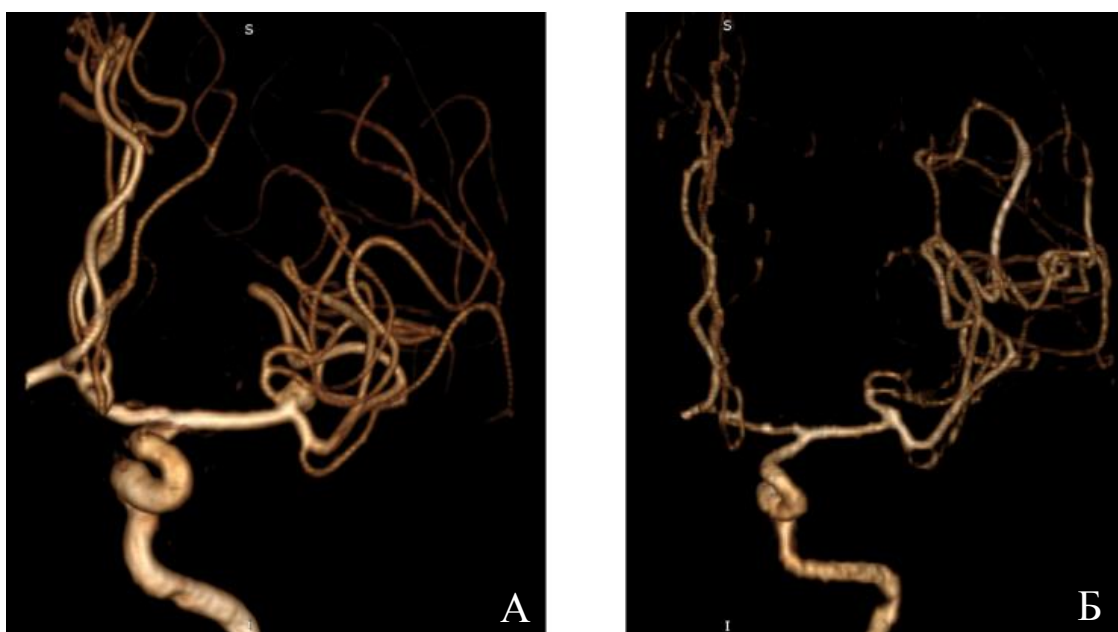
Пациент със случайно открита, неруптурирала, асимптомна сакциформена аневризма, разположена на бифуркацията на лявата средна мозъчна артерия. Изображенията от ДСА и 3D-ротационната ангиография демонстрират комплексна аневризма с инкорпорирани горен и долен М2 сегмент в аневризмалната шийка. При пациента е осъществена ендоваскуларна емболизация посредством WEB устройство. Ранната постпроцедурна контрола, осъществена 6 месеца след проведеното лечение посредством ЯМР, демонстрира тотална облитерация на аневризмата.



Фигура 19. ДСА и 3D-ротационна ангиография, демонстриращи аневризма на бифуркацията на лява средна мозъчна артерия



Фигура 20. Крайни етапи от ендоваскуларната емболизация. А – работна проекция, несубтрахирана ангиография, при доставен имплант в аневризмалния сак, демонстрираща нормално изпълване с контрастна материя на лява средна мозъчна артерия, без компрометиран кръвоток. Б – „single shot“ на устройството, преди окончателното му имплантиране



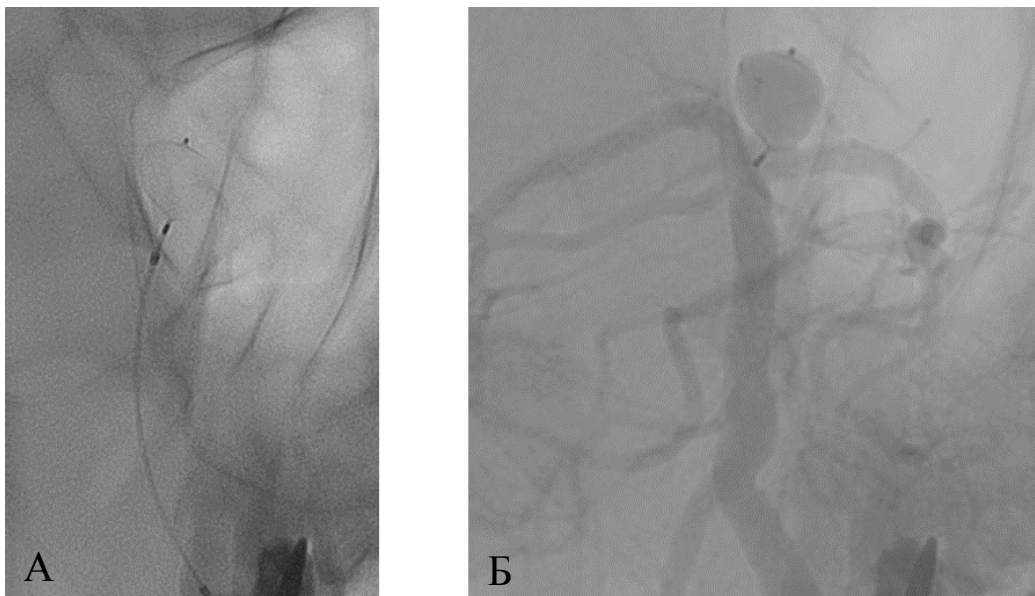
Фигура 21. Предоперативна (А) и постоперативна (Б) 3D-TOF МР ангиография (VR реконструкция), демонстрираща постигнатата тотална оклузия на аневризмата

Клиничен случай 2 – фигури 22, 23 и 24

Пациент със случайно открита, сакциформна аневризма, разположена на върха на артерия базиларис. Осъществена е ендovasкуларна емболизация на аневризмата посредством WEB. Проведеното проследяване 12 месеца след процедурата посредством МР ангиография, демонстрира тотална облитерация на аневризмата.



Фигура 22. ДСА и 3D-ротационна ангиография, показващи сакциформна аневризма на върха на артерия базиларис



Фигура 23. Етапи от ендovasкуларната процедура. А – „Single shot“ преди окончателна доставка на импланта, и Б – несубтрахирана ангиография, която илюстрира импланта и неговата позиция изцяло в аневризмалния сак

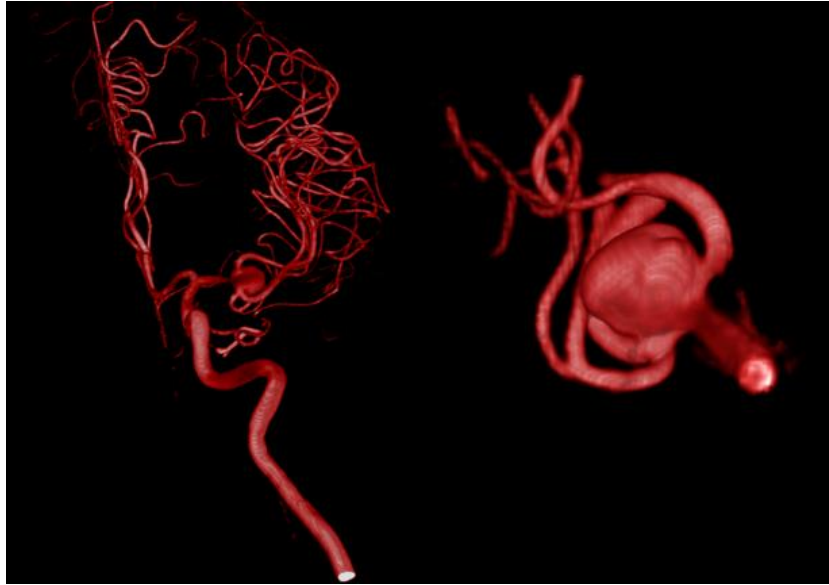


Фигура 24. 3D-TOF MR ангиография (VR реконструкция) на 12-ия месец, с тотална облитерация на аневризмалния сак

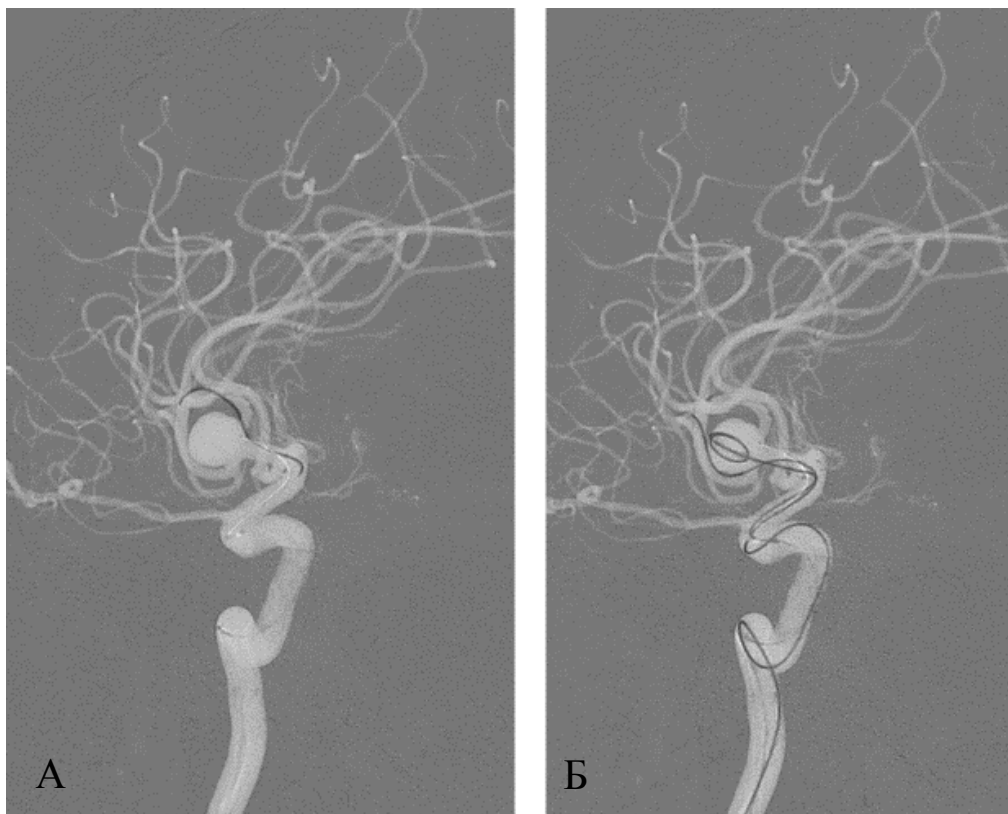
6.2 Пациенти, третирани посредством перманентно стент-асистирано койлиране

Клиничен случай 1 – фигури 25, 26, 27, 28 и 29

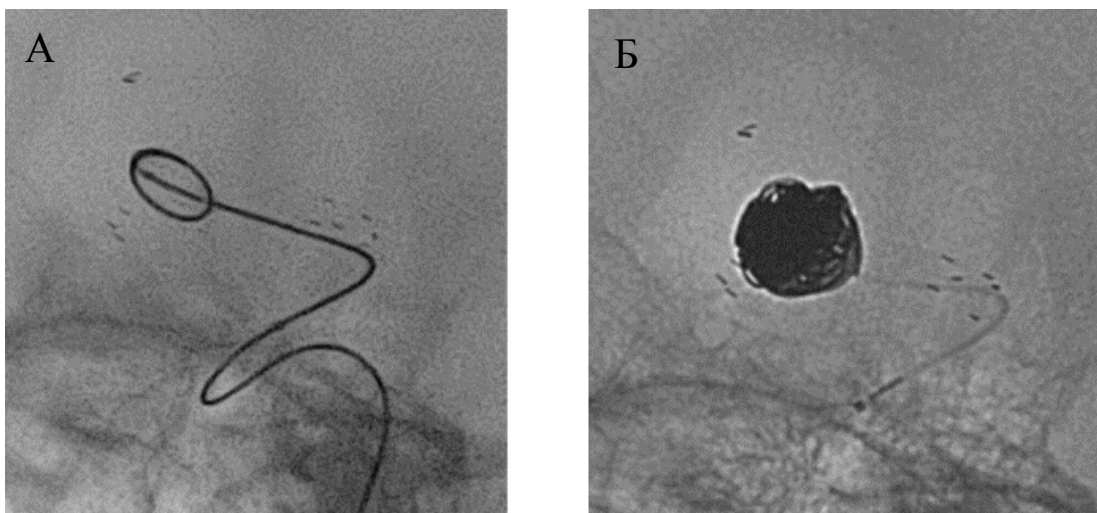
Пациент с неруптурирала, сакциформена аневризма, разположена на бифуркацията на средна мозъчна артерия. На проведената по време на процедурата 3D-ротационна ангиография се установява, че двата M2 сегмента от бифуркацията, са инкорпорирани в аневризмалната шийка. Аневризмата в случая е третирана посредством перманентно стент-асистирано койлиране, чрез употребата на два Atlas импланта в Y-конфигурация. На проведеното проследяване чрез конвенционална ангиография на 7-ия месец след процедурата се установява тотална оклузия на аневризмалния сак.



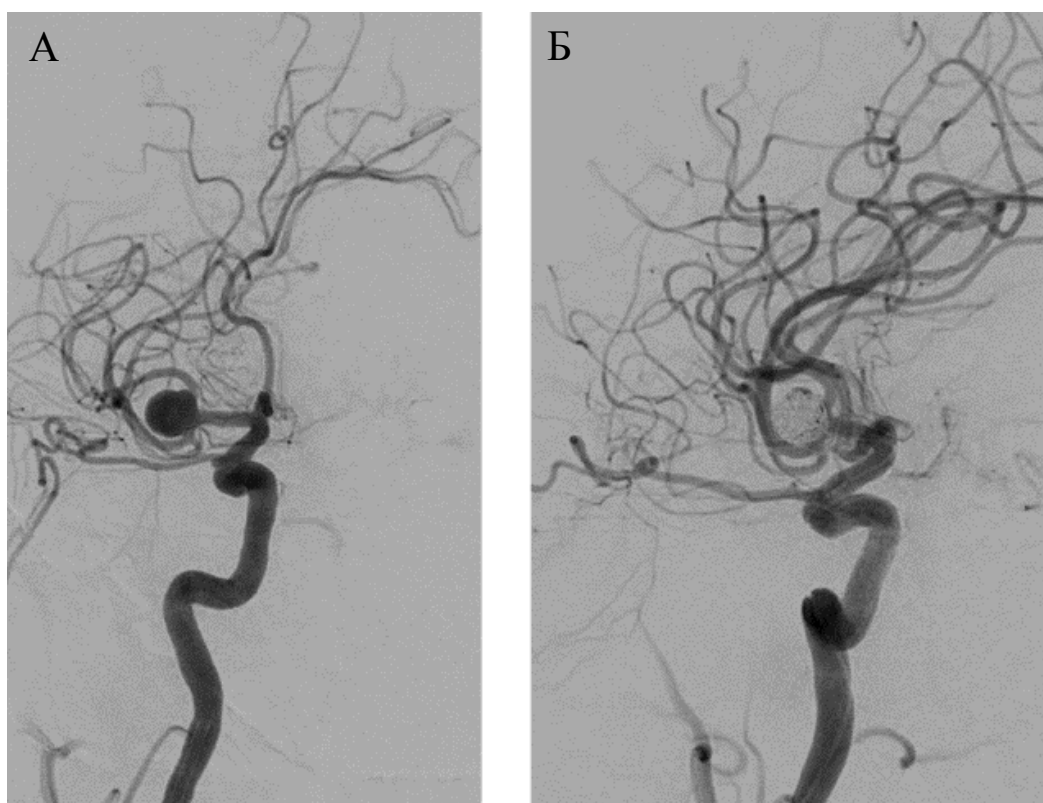
Фигура 25. 3D-ротационна ангиография, демонстрираща комплексна, сакциформна аневризма, с широка шийка на бифуркацията на средна мозъчна артерия



Фигура 26. Технически етапи от извършване на процедурата. А – селективна катетеризация на горния М2 сегмент, Б – селективна катетеризация на долния М2 сегмент и доставка на емболизационни нишки в аневризмалния сак



Фигура 27. „Single shot“ образи. А – В начало на койлинг, и Б – краен резултат при вече формирана плътна маса от емболизационни нишки в сака на аневризмата



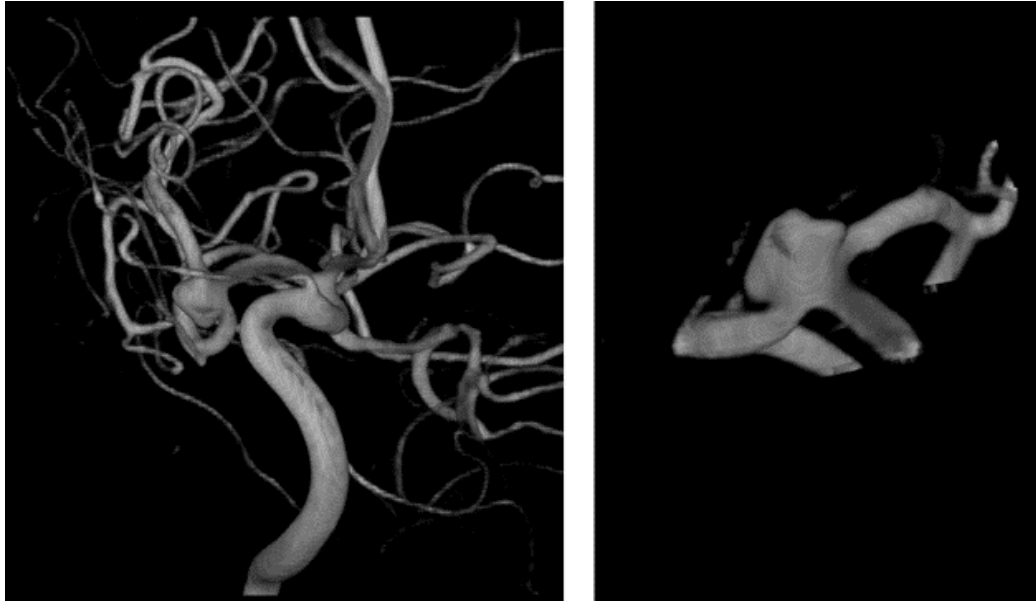
Фигура 28. ДСА в началото и края на процедурата в работна проекция. А – начало на процедурата, и Б – работна проекция в края на процедурата, с демонстриране на постигната задоволителна облитерация на аневризмалния сак



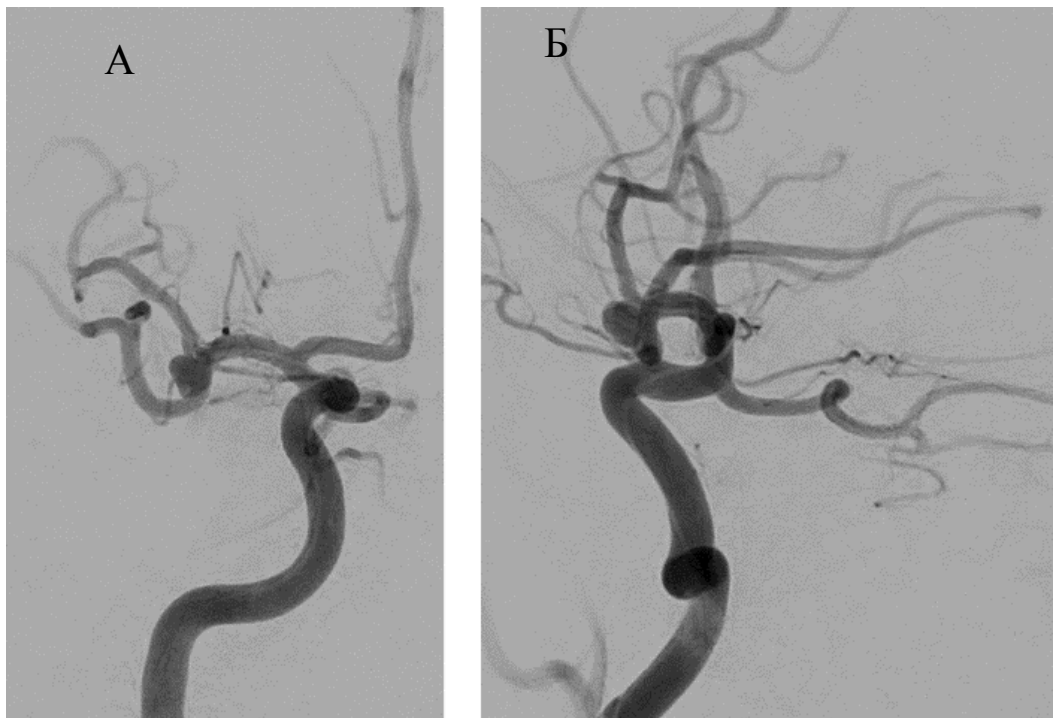
Фигура 29. ДСА в работна проекция, на седми месец след процедурата, демонстрираща тотална оклузия на третираната аневризма

Клиничен случай 2 – фигури 30, 31, 32, 33 и 34

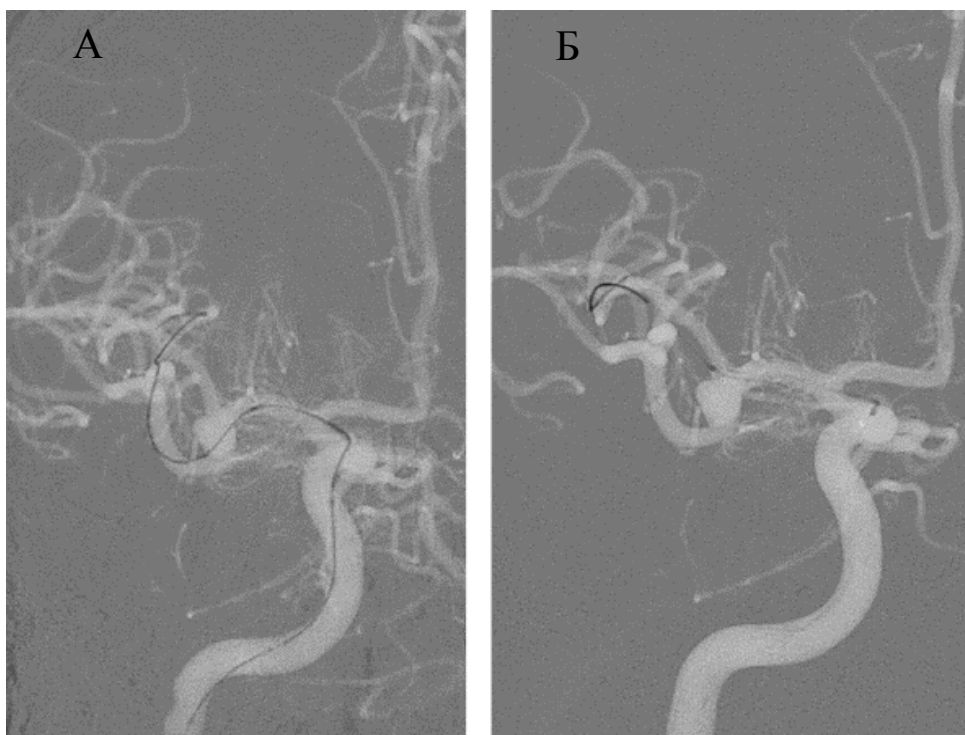
Клиничният случай е на пациент с неруптурирала, случайно открита, сакциформена аневризма на дясна средна мозъчна артерия, разположена на бифуркацията на последната. Аневризмата е с неясно дефинирана шийка. При пациента е осъществено Y-стент-асистирано койлиране чрез перманентно имплантиране на два импланта Atlas. По време на процедурата е постигната задоволителна облитерация на аневризмалния сак. Проведеният контролен ЯМР на 6-ия месец след процедурата верифицира постигната тотална оклузия на емболизираната аневризма.



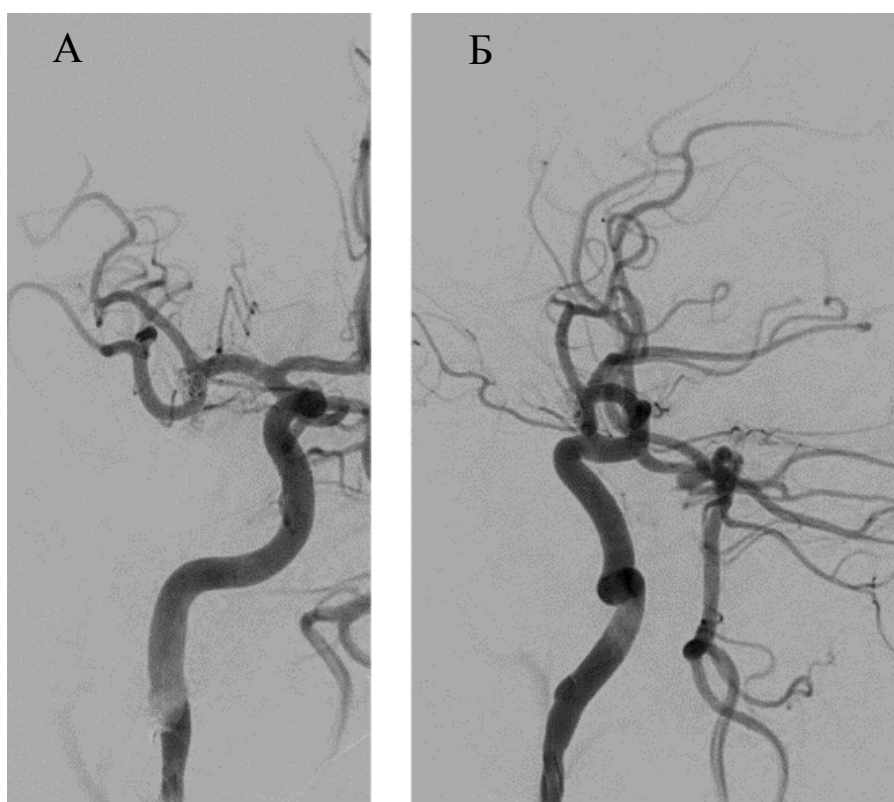
Фигура 30. 3D-ротационна ангиография, ясно дефинираща комплексната анатомия на аневризмата и отношението ѝ към прилежащите съдове



Фигура 31. ДСА в работна проекция в началото на процедурата. А – фронтална проекция, Б – профилна проекция



Фигура 32. Технически етапи при провеждане на емболизацията. Катетеризация последователно на долния (А) и горния М2 сегмент (Б) от бифуркацията



Фигура 33. ДСА в работна проекция в края на процедурата, демонстрираща постигнатата задоволителна оклузия на аневризмата. А – фронтална проекция, Б – латерална проекция

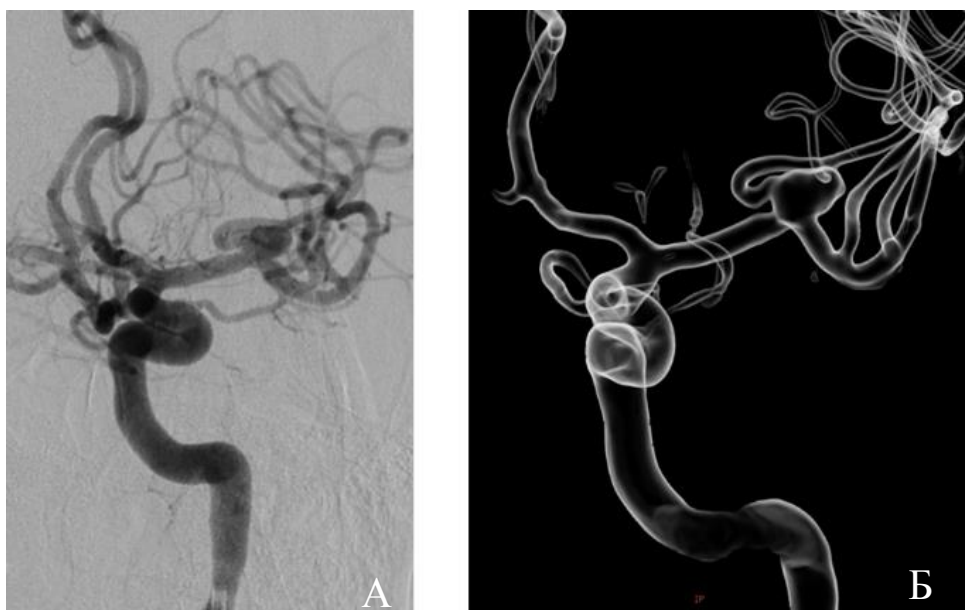


Фигура 34. 3D TOF MR ангиография (VR реконструкция), проведена 6 месеца след процедурата, с демонстриране на напълно облитерирана аневризма

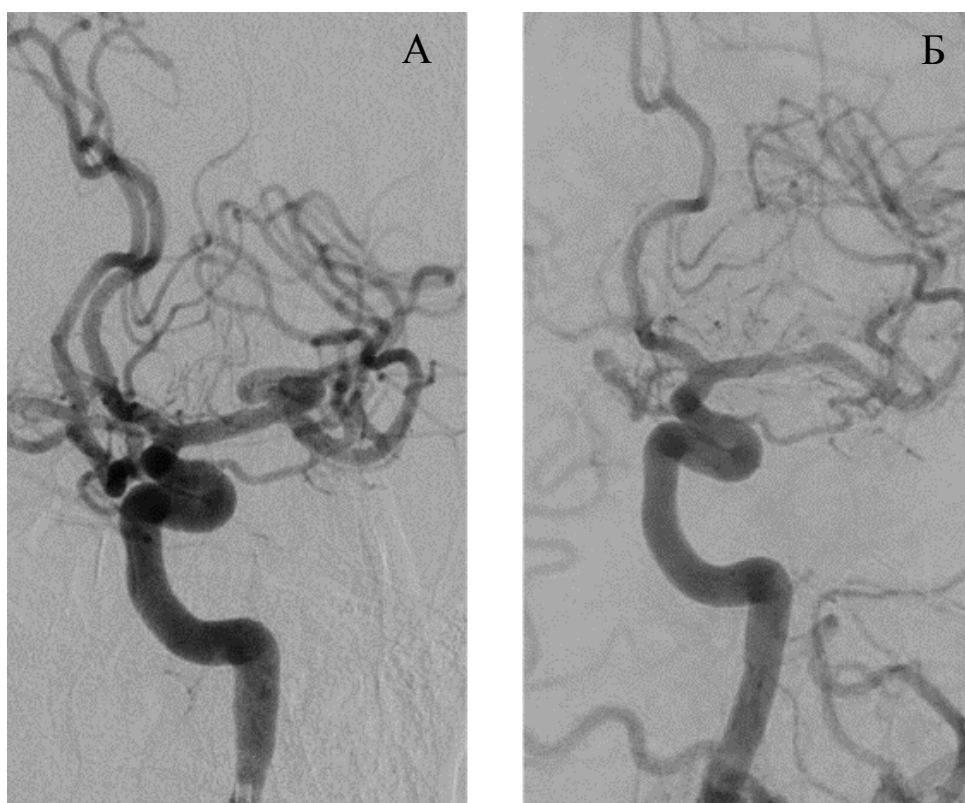
6.3 Пациенти, третирани посредством „flow-diverter“ стент

Клиничен случай 1 – фигури 35 и 36

Представен е случай на пациент със случайно открита, сакциформена аневризма, разположена на бифуркацията на лява средна мозъчна артерия. При пациента е извършена ендоваскуларна емболизация на аневризмата посредством устройството r48. В хода на проследяване на резултата от ендоваскуларната емболизация на проведеното ангиографско изследване на 18-ия месец след процедурата се установява тотална облитерация на аневризмата, която е съпроводена с асимптомна оклузия на покрития M2 сегмент от бифуркацията.



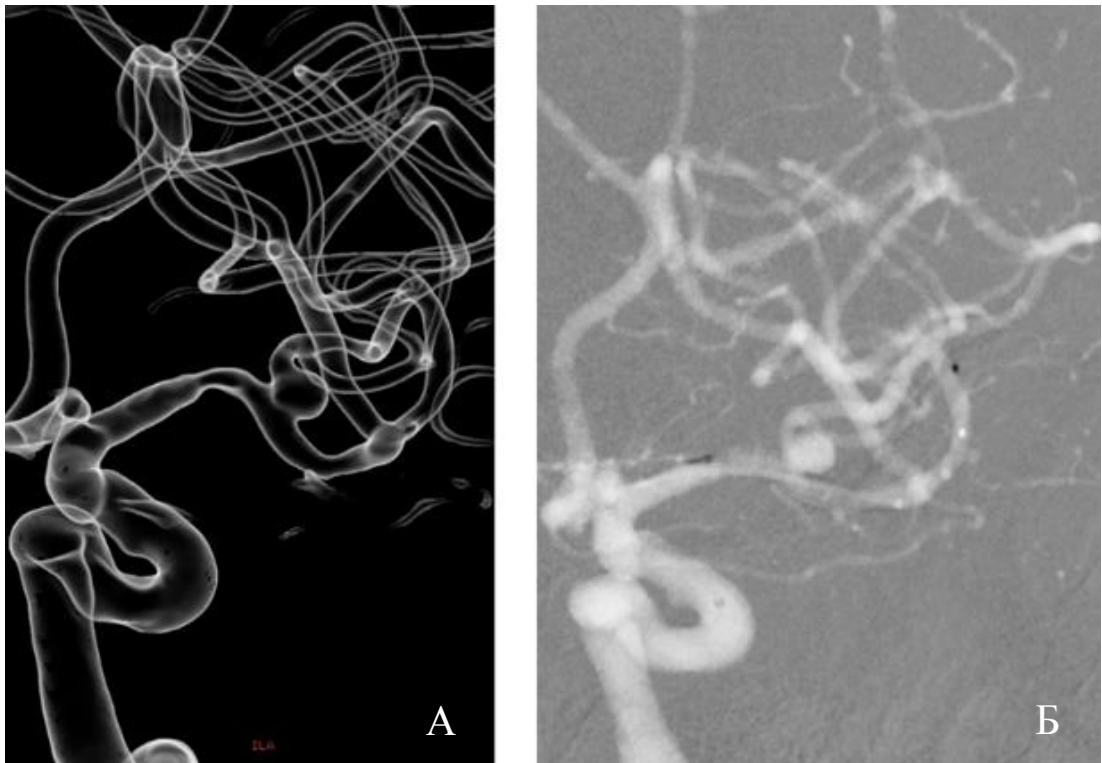
Фигура 35. Сакциформена аневризма с неясно дефинирана шийка, разположена на бифуркацията на лява средна мозъчна артерия, представена чрез ДСА (А) и 3D-ротационна ангиография (Б)



Фигура 36. Представяне на ефекта от проведеното лечение. А – ДСА в работна проекция преди имплантиране на устройството р48. Б – ДСА на 18-и месец след процедурата, с данни за тотална облитерация на аневризмата и асимптомна оклузия на горния М2 сегмент

Клиничен случай 2 – фигури 37, 38 и 39

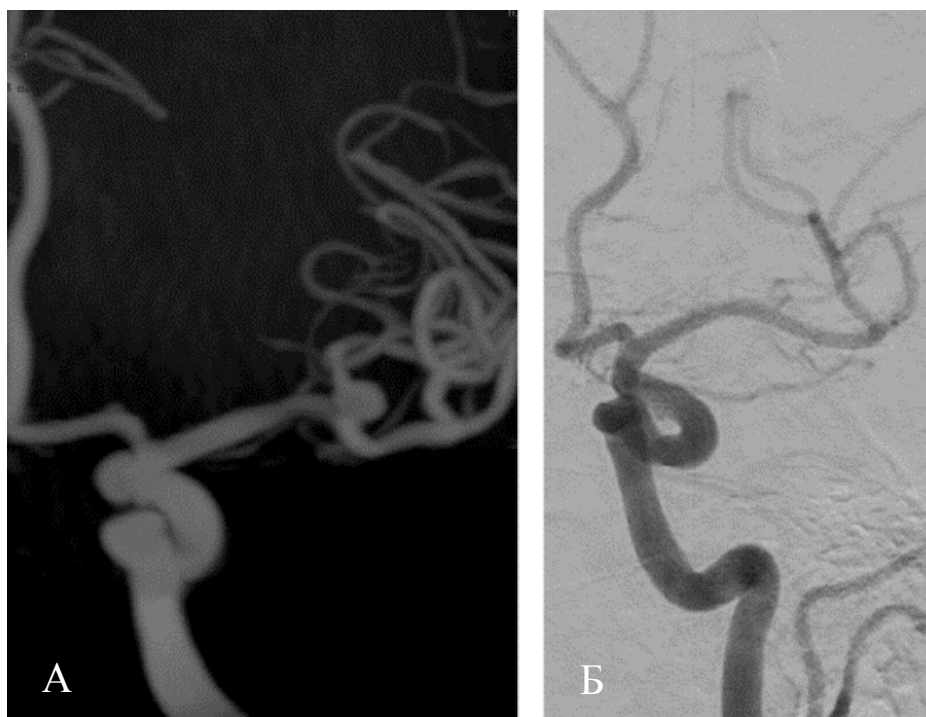
Пациент с неруптурирала, сакциформена аневризма, с широка шийка, разположена на бифуркацията на лявата средна мозъчна артерия. Предприето е лечение посредством „flow-diveter“ стент р64. Наблюдаваната тотална оклузия на аневризмата в хода на ангиографското проследяване е съпроводена с асимптомна облитерация на покрития посредством импланта горен М2 сегмент от бифуркацията.



Фигура 37. Технически етапи от извършване на ендоваскуларната интервенция. А – 3D ротационна ангиография, изобразяваща аневризма, с широка шийка, разположена на бифуркацията на лявата средна мозъчна артерия. Б – доставка на интралуминалното устройство, модулиращо кръвотока – р64



Фигура 38. „Single shot“ образ, демонстриращ доставения имплант



Фигура 39. Оценка на ефекта от проведеното лечение – съпоставка на ангиографски изследвания по време на процедурата – А, и на проведена контрола след 12 месеца – Б. На образ Б се визуализира тотална асимптомна оклузия на аневризмата, съпроводена с облитерация на покрития с импланта М2 сегмент

VII. ИЗВОДИ

След проведения анализ и интерпретация на получените резултати от приложението на неконвенционалните ендоваскуларни методи при включените в настоящия труд пациенти с неруптурирани бифуркационни мозъчни аневризми с широки шийки достигнахме до следните изводи:

1. Изследваните неконвенционални ендоваскуларни методи са свързани с добър профил на безопасност, като при 91,9% от третираните пациенти не се наблюдаваха усложнения, свързани с провеждане на процедурата.

2. Трите метода, включени в настоящия труд, показаха сходство по отношение на документирания процент усложнения.

3. Наблюдавахме значими различия в постигнатата оклузия на проучваните методи за лечение на бифуркационни мозъчни аневризми с широки шийки. Употребата на перманентното стент-асистирано койлиране и интрасакуларния имплант WEB бяха свързани с високи нива на адекватна оклузия, съответно: 89,5% и 91,7%.

4. Интралуминалните устройства, пренасочващи кръвотока от аневризмата, са свързани в нашата серия с ниска степен на адекватна оклузия – 65,9%.

5. Приложението на „flow-diverter“ устройствата при лечение на бифуркационни аневризми с широки шийки е свързано със значително подобряване на нивото на оклузия в хода на проследяване.

6. Установихме характерните особености на типичната неруптурирала, бифуркационна мозъчна аневризма с широка шийка, която е третирана посредством неконвенционални методи в нашата серия, а именно: локализирана е на средна мозъчна артерия, с размер на шийка – 4,98 mm (SD \pm 1,97), dome-to-neck отношение 1,25 (SD \pm 0,35), aspect отношение 1,19 (SD \pm 0,47) и бифуркационен ъгъл от 171,58 (SD \pm 38,47).

7. Геометричните характеристики на аневризмите, като бифуркационния ъгъл, размера на шийката, височината и широчината на аневризмалния сак, оказват ефект върху степента на оклузия при всички изследвани методи. Повисоките измерени стойности на показателите са свързани със значително неблагоприятно влияние върху степента на оклузия.

VIII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стремглавото развитие на устройства и асоциирани с тях методики в ендоваскуларните интервенции доведе до значително разширяване на диапазона от мозъчни аневризми, които могат да бъдат успешно третирани чрез модерните минимално инвазивни, невровакуларни процедури. Въпреки това лечението на някои от подтиповете мозъчни аневризми все още се нуждае от оптимизиране. Бифуркационните мозъчни аневризми представляват нестихващ интерес пред общността от интервенционалисти, ангажирани с тяхното менажиране. Поради морфологичните и хемодинамични особености на артериалните бифуркации тези места са сред най-честите таргетни локализации за развитие на аневризмални разширения. Аневризмите, разположени в тези сегменти на артериите, имат тенденция да са с комплексна конфигурация, изразяваща се в широка или неясно дефинирана шийка и произход на бифуркационните клонове в непосредствена близост до шийката или аневризмалния сак. Тези особености водят до комплициране както на ендоваскуларните, така и на неврохирургичните процедури, свързани с лечението им. Съвременните ендоваскуларни методи за лечение на бифуркационните мозъчни аневризми, въпреки своето разнообразие, не показват адекватна степен на оклузия, свързани са със значителни нива на реканализация и съответно – необходимост от ретретиране на аневризмите и непренебрежими по честота постпроцедурни усложнения. Това е и причината голяма част от усилията на ендоваскуларната общност да са посветени на проучване на бифуркационните мозъчни аневризми. Целта на настоящия дисертационен труд е да оцени и съпостави ефективността и безопасността на приложението на едни от най-често използваните неконвенционални ендоваскуларни методи за лечение на неруптуриралите бифуркационни мозъчни аневризми.

Изследваните в рамките на настоящия дисертационен труд пациенти бяха разделени на три групи, в зависимост от използвания ендоваскуларен метод, а именно: интрасакуларен имплант WEB, перманентно стент-асистирано койлиране и модулиращ кръвотока стент. Трите метода показаха сходни, задоволителни нива на безопасност при тяхното приложение. Различия се наблюдаваха в постигнатите нива на оклузия и динамиката на оклузията в хода на проследяване на резултата от лечението. Употребата на интрасакуларния имплант WEB, както и перманентното стент-асистирано койлиране са свързани с високи нива на оклузия в ранния период на проследяване. Пациентите, третирани посредством WEB,

в хода на краткото си радиологично проследяване (средно шест месеца след процедурата) показаха тенденция за влошаване в степента на оклузия, без да се стига до необходимост от ретретиране. Пациентите от групата с перманентна имплантация на стент и койлинг показаха стабилна оклузия по време на целия период на проследяване. За разлика от изброените два метода приложението на „flow-diverter“ устройствата не бе свързано с висока степен на оклузия в началните етапи от проследяване. Въпреки това в нашето проучване при всички участници от групата на имплантите, модулиращи кръвотока, по време на радиологичния контрол на резултата от лечението се наблюдава сигнификантно, прогресивно подобряване на степента на оклузия спрямо другите два метода. Едно от ограниченията на настоящия труд е краткото време за проследяване на ефекта от лечението. От особено значение е необходимостта от по-продължително време за проследяване на пациентите от групата на „flow-diverter“ имплантите поради характера, чрез който методът осъществява своя терапевтичен ефект върху аневризмата. От техническа гледна точка имплантирането на WEB устройства и интралуминални „flow-diverter“ стентове се асоциира с най-кратки и технически опростени процедури.

В резултат на анализ на получените резултати от настоящия дисертационен труд бихме могли да заключим, че нито един от изследваните неконвенционални ендоваскуларни методи не е универсален за лечението на бифуркационните мозъчни аневризми с широки шийки в неруптурирало състояние. Изборът на поведение при бифуркационна мозъчна аневризма би следвало да се извършва след оценка на клиничното състояние на пациента, геометричните характеристики на локалната васкуларна анатомия и аневризмален сак и въз основа на опита на оператора с конкретните устройства. Всеки от изследваните методи има своите предимства и недостатъци. Приложението на интрасакуларния имплант WEB и перманентното стент-асистирано койлиране води до бързо достигане на адекватна оклузия на аневризмата, с предимството при WEB от избягване на приложението на двойна антиагрегантна терапия, която е неизменна част при лечението с методите на стент-асистиран койлинг и модулиращи кръвотока в аневризмата интралуминални импланти. Стент-асистираното койлиране е технически по-комплексна процедура, но за разлика от лечението с WEB в дългосрочен план води до по-голям процент стабилна оклузия и прогресивно подобряване на нивото на оклузия. Въпреки че приложението на „flow-diverter“ импланти-

те в по-голяма част от случаите е асоциирано с необходимост от по-дълъг период за постигане на тотална облитерация на третираната аневризма, в хода на този период не се наблюдава влошаване на оклузията, като е редуциран рискът от руптура. Методът намира особено приложение при комплексните случаи, при които другите ендоваскуларни методи са неприложими. Настоящото изследване потвърди част от недостатъците на ендоваскуларните методи за лечение на бифуркационните мозъчни аневризми и показва силната необходимост от проучване и усъвършенстване на наличните и създаване на нови устройства и методики, предназначени за лечението на комплексните бифуркационни мозъчни аневризми с широки шийки.

IX. ПРЕПОРЪКИ

Изборът на ендоваскуларен метод за лечение при пациенти с неруптурирани бифуркационни мозъчни аневризми с широки шийки следва да е индивидуализиран спрямо конкретния случай, на базата на:

1. Възможността за прием на двойна антиагрегантна терапия от пациента:
 - комплайънс от страна на пациента;
 - наличие на придружаващи заболявания и оперативни интервенции, имащи отношение към показателите на хемостазата при пациента;
2. Геометрични характеристики на аневризмата и локалната васкуларна анатомия.
3. Опит на оператора с конкретен метод и устройства.

X. ПРИНОСИ

1. Научно-теоретични

- Съпоставени са по отношение на своята безопасност и ефективност едни от най-често използваните неконвенционални ендovasкуларни методи за лечение на неруптурирани бифуркационни мозъчни аневризми с широки шийки.
- Доказана е равнопоставеност или „non-inferiority“ на изследваните методи по отношение на тяхната безопасност.
- За пръв път в България е установено предимство по отношение на постигнатата адекватна оклузия при стент-асистирано койлиране и WEB в сравнение с „flow-diverter“ имплантите.
- Изследвана е зависимостта между геометричните характеристики на мозъчните аневризми (размер на шийка, височина и широчина на аневризмалния сак) и нивата на оклузия при приложение на интрасакуларен имплант WEB, перманентно стент-асистирано койлиране и „flow-diverter“ стент.

2. Научно-приложни

- За пръв път в световен мащаб е изследвана и доказана зависимостта между бифуркационния ъгъл и оклузията при пациенти, третирани посредством интрасакуларен имплант WEB, перманентно стент-асистирано койлиране и „flow-diverter“ стент.
- Документираната зависимост би имала практическо значение при избор на метод за лечение и прогнозиране на крайния ефект от проведената интервенция.

XI. БИБЛИОГРАФИЯ

1. Aarhus, M., Helland, C. A. and Wester, K. (2009) 'Differences in anatomical distribution, gender, and sidedness between ruptured and unruptured intracranial aneurysms in a defined patient population', *Acta Neurochirurgica*, 151(12), pp. 1569–1574. doi: 10.1007/s00701-009-0316-3.
2. Aguilar Pérez, M. *et al.* (2017) 'Use of the pCONus as an adjunct to coil embolization of acutely ruptured aneurysms', *Journal of NeuroInterventional Surgery*, 9(1), pp. 39–44. doi: 10.1136/neurintsurg-2016-012508.
3. Akhunbay-Fudge, C. Y. *et al.* (2020) 'Endovascular treatment of wide-necked intracranial aneurysms using the novel Contour Neurovascular System: a single-center safety and feasibility study', *Journal of NeuroInterventional Surgery*, 12(10), pp. 987–992. doi: 10.1136/neurintsurg-2019-015628.
4. Alderazi, Y. J. *et al.* (2014) 'Flow diverters for intracranial aneurysms', *Stroke Research and Treatment*, 2014. doi: 10.1155/2014/415653.
5. Ali, M. S. *et al.* (2013) 'TNF induces phenotypic modulation in cerebral vascular smooth muscle cells: Implications for cerebral aneurysm pathology', *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. Nature Publishing Group, 33(10), pp. 1564–1573. doi: 10.1038/jcbfm.2013.109.
6. Alksne, J. F. and Fingerhut, A. G. (1965) 'Magnetically controlled metallic thrombosis of intracranial aneurysms. A preliminary report.', *Bulletin of the Los Angeles neurological societies*. United States, 30(3), pp. 153–155.
7. Alksne, J. F., Fingerhut, A. G. and Rand, R. W. (1967) 'Magnetic probe for the stereotactic thrombosis of intracranial aneurysms.', *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 30(2), pp. 159–162. doi: 10.1136/jnnp.30.2.159.
8. Aoki, T. *et al.* (2007) 'Macrophage-derived matrix metalloproteinase-2 and -9 promote the progression of cerebral aneurysms in rats', *Stroke*, 38(1), pp. 162–169. doi: 10.1161/01.STR.0000252129.18605.c8.
9. Aoki, T. *et al.* (2009) 'Impact of monocyte chemoattractant protein-1 deficiency on cerebral aneurysm formation', *Stroke*, 40(3), pp. 942–951. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.532556.
10. Arthur, A. S. *et al.* (2019) 'The safety and effectiveness of the Woven EndoBridge (WEB) system for the treatment of wide-necked bifurcation aneurysms: final 12-month results of the pivotal WEB Intrasaccular Therapy (WEB-IT) Study', *Journal of NeuroInterventional Surgery*, 11(9), pp. 924–930. doi: 10.1136/neurintsurg-2019-014815.
11. Baharoglu, M. I. *et al.* (2014) 'Widening and high inclination of the middle cerebral artery bifurcation are associated with presence of aneurysms', *Stroke*, 45(9), pp. 2649–2655. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.005393.
12. Bartolini, B. *et al.* (2014) "'Y" and "X" stent-assisted coiling of complex and wide-neck intracranial bifurcation aneurysms', *American Journal of Neuroradiology*, 35(11), pp. 2153–2158. doi: 10.3174/ajnr.A4060.
13. Beadles, C. F. (1907) 'Aneurisms of the larger cerebral arteries', *Brain*, 30(3), pp. 285–336. doi: 10.1093/brain/30.3.285.

14. Becske, T. *et al.* (2013) 'Pipeline for uncoilable or failed aneurysms: Results from a multicenter clinical trial', *Radiology*, 267(3), pp. 858–868. doi: 10.1148/radiol.13120099.
15. Becske, T. *et al.* (2017) 'Long-Term Clinical and Angiographic Outcomes Following Pipeline Embolization Device Treatment of Complex Internal Carotid Artery Aneurysms: Five-Year Results of the Pipeline for Uncoilable or Failed Aneurysms Trial', *Neurosurgery*, 80(1), pp. 40–48. doi: 10.1093/neuros/nyw014.
16. Benati, A. *et al.* (1989) 'Preoperative embolization of arteriovenous malformations with polyene threads: Techniques with wing microcatheter and pathologic results', *American Journal of Neuroradiology*, 10(3), pp. 579–586.
17. Berg, P. *et al.* (2016) 'Endothelialization of over- and undersized flow-diverter stents at covered vessel side branches: An in vivo and in silico study', *Journal of Biomechanics*. Elsevier, 49(1), pp. 4–12. doi: 10.1016/j.jbiomech.2015.10.047.
18. Bhogal, P. *et al.* (2017) 'Flow diversion for the treatment of MCA bifurcation aneurysms-A single centre experience', *Frontiers in Neurology*, 8(FEB), pp. 1–8. doi: 10.3389/fneur.2017.00020.
19. Biondi, A. *et al.* (2022) 'Endosaccular flow disruption with the Contour Neurovascular System: angiographic and clinical results in a single-center study of 60 unruptured intracranial aneurysms', *Journal of NeuroInterventional Surgery*, p. jnis-2022-019271. doi: 10.1136/jnis-2022-019271.
20. Bonafe, A. *et al.* (2022) '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', *Journal of NeuroInterventional Surgery*, 14(9), pp. 898–903. doi: 10.1136/neurintsurg-2021-017809.
21. Bonita, R. and Beaglehole, R. (1988) 'Recovery of motor function after stroke.', *Stroke*, 19(12), pp. 1497–1500. doi: 10.1161/01.STR.19.12.1497.
22. Borkar, S. *et al.* (2018) 'Spinal cerebrospinal fluid drainage for prevention of vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A prospective, randomized controlled study', *Asian Journal of Neurosurgery*, 13(2), p. 238. doi: 10.4103/1793-5482.228512.
23. Braun, I. F. *et al.* (1985) 'Use of coils for transcatheter carotid occlusion.', *AJNR. American journal of neuroradiology*, 6(6), pp. 953–956.
24. Brinjikji, W., Cloft, H. J. and Kallmes, D. F. (2009) 'Difficult aneurysms for endovascular treatment: Overwide or undertall?', *American Journal of Neuroradiology*, 30(8), pp. 1513–1517. doi: 10.3174/ajnr.A1633.
25. Brooks, B. (1930) 'The treatment of traumatic arteriovenous fistula', *Southern Med J*, 23, pp. 100–106.
26. Brothers, M. F. *et al.* (1989) 'n-Butyl 2-cyanoacrylate – substitute for IBCA in interventional neuroradiology: histopathologic and polymerization time studies', *American Journal of Neuroradiology*, 10(4), pp. 777–786.
27. Cagnazzo, F. *et al.* (2017) 'Treatment of Middle Cerebral Artery Aneurysms

- with Flow-Diverter Stents: A Systematic Review and Meta-Analysis', *American Journal of Neuroradiology*, 38(12), pp. 2289–2294. doi: 10.3174/ajnr.A5388.
28. Cagnazzo, F. *et al.* (2019a) 'Flow-Diversion Treatment of Unruptured Saccular Anterior Communicating Artery Aneurysms: A Systematic Review and Meta-Analysis', *American Journal of Neuroradiology*. doi: 10.3174/ajnr.A5967.
 29. Cagnazzo, F. *et al.* (2019b) 'Y-Stent-Assisted Coiling of Wide-Neck Bifurcation Intracranial Aneurysms: A Meta-Analysis', *AJNR. American journal of neuroradiology*, 40(1), pp. 122–128. doi: 10.3174/ajnr.A5900.
 30. Cagnazzo, F. *et al.* (2021) 'Flow-diversion treatment for unruptured ICA bifurcation aneurysms with unfavorable morphology for coiling', *American Journal of Neuroradiology*, 42(6), pp. 1087–1092. doi: 10.3174/ajnr.A7125.
 31. Caroff, J. *et al.* (2016) 'Flow-Diverter Stents for the Treatment of Saccular Middle Cerebral Artery Bifurcation Aneurysms', *American Journal of Neuroradiology*, 37(2), pp. 279–284. doi: 10.3174/ajnr.A4540.
 32. Caroff, X. J. *et al.* (2015) 'Single-layer webs: Intrasaccular flow disrupters for aneurysm treatment-feasibility results from a european study', *American Journal of Neuroradiology*, 36(10), pp. 1942–1946. doi: 10.3174/ajnr.A4369.
 33. Chalouhi, N. *et al.* (2011) 'The case for family screening for intracranial aneurysms', *Neurosurgical Focus*, 31(6), pp. 1–8. doi: 10.3171/2011.9.FOCUS11210.
 34. Chalouhi, N., Ali, M. S., Jabbour, P. M., *et al.* (2012) 'Biology of intracranial aneurysms: Role of inflammation', *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. Nature Publishing Group, 32(9), pp. 1659–1676. doi: 10.1038/jcbfm.2012.84.
 35. Chalouhi, N., Ali, M. S., Starke, R. M., *et al.* (2012) 'Cigarette smoke and inflammation: Role in cerebral aneurysm formation and rupture', *Mediators of Inflammation*, 2012. doi: 10.1155/2012/271582.
 36. Chappell, E. T. *et al.* (2003) 'Comparison of computed tomographic angiography with digital subtraction angiography in the diagnosis of cerebral aneurysms: A meta-analysis', *Neurosurgery*, 52(3), pp. 624–631. doi: 10.1227/01.NEU.0000047895.82857.EB.
 37. Chow, M. M. *et al.* (2004) 'A Novel Endovascular Treatment of a Wide-Necked Basilar Apex Aneurysm by Using a Y-Configuration, Double-Stent Technique', *American Journal of Neuroradiology*, 25(3), pp. 509–512.
 38. Ciccio, G. *et al.* (2019) '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', *Journal of NeuroInterventional Surgery*, 11(12), pp. 1239–1242. doi: 10.1136/neurintsurg-2019-015175.
 39. Cloft, H. J. *et al.* (1999) 'Subarachnoid Hemorrhage , Cerebral Aneurysm , and', (C), pp. 13–16.
 40. Cloft, H. J. *et al.* (2000) 'Use of three-dimensional Guglielmi detachable coils in the treatment of wide-necked cerebral aneurysms', *American Journal of*

Neuroradiology, 21(7), pp. 1312–1314.

41. Cohen-Gadol, A. A. and Spencer, D. D. (2004) ‘Harvey W. Cushing and cerebrovascular surgery: Part I, aneurysms’, *Journal of Neurosurgery*, 101(3), pp. 547–552. doi: 10.3171/jns.2004.101.3.0547.
42. Cooper, A. P. (1835) *Lectures on the Principles and Practice of Surgery*. Edward Portwine; John Thomas Cox.
43. Cushing, H. (1911) ‘The control of bleeding in operations for brain tumors. With the description of silver “clips” for the occlusion of vessels inaccessible to the ligature’, *Annals of Surgery*, 54(1). Available at: https://journals.lww.com/annalsofsurgery/Fulltext/1911/07000/THE_CONTROL_OF_BLEEDING_IN_OPERATIONS_FOR_BRAIN.2.aspx.
44. Dandy, W. E. (1935) ‘The treatment of carotid cavernous arteriovenous aneurysms’, *Annals of Surgery*, 102(5). Available at: https://journals.lww.com/annalsofsurgery/Fulltext/1935/11000/THE_TREATMENT_OF_CAROTID_CAVERNOUS_ARTERIOVENOUS.9.aspx.
45. Dandy, W. E. (1938) ‘Intracranial aneurysm of the internal carotid artery cured by operation’, *Annals of Surgery*, 107(5). Available at: https://journals.lww.com/annalsofsurgery/Fulltext/1938/05000/INTRACRANIAL_ANEURYSM_OF_THE_INTERNAL_CAROTID.3.aspx.
46. Dandy, W. E. (1942) ‘Intracranial arterial aneurysms in the carotid canal: diagnosis and treatment’, *Archives of Surgery*. American Medical Association, 45(3), pp. 335–350.
47. Dandy, W. E. (1942) ‘Intracranial arterial aneurysms in the carotid canal’, *Archives of Surgery*, 45(3), p. 335. doi: 10.1001/archsurg.1942.01220030002001.
48. Debrun, G. M. *et al.* (1998) ‘Aneurysm geometry: An important criterion in selecting patients for Guglielmi detachable coiling’, *Neurologia Medico-Chirurgica*, 38(SUPPL.), pp. 1–20. doi: 10.2176/nmc.38.suppl_1.
49. DePaola, N. *et al.* (1992) ‘Vascular endothelium responds to fluid shear stress gradients.’, *Arteriosclerosis and Thrombosis: A Journal of Vascular Biology*, 12(11), pp. 1254–1257. doi: 10.1161/01.ATV.12.11.1254.
50. Ding, C. *et al.* (2013) ‘Younger age of menopause in women with cerebral aneurysms’, *Journal of NeuroInterventional Surgery*, 5(4), pp. 327–331. doi: 10.1136/neurintsurg-2012-010364.
51. Ding, Y. H. *et al.* (2011) ‘The woven endobridge: A new aneurysm occlusion device’, *American Journal of Neuroradiology*, 32(3), pp. 607–611. doi: 10.3174/ajnr.A2399.
52. DiTullio, M. V., Rand, R. W. and Frisch, E. (1978) ‘Detachable balloon catheter’, *Journal of Neurosurgery*, 48(5), pp. 717–723. doi: 10.3171/jns.1978.48.5.0717.
53. Djindjian, R. *et al.* (1973) ‘Embolization by superselective arteriography from the femoral route in neuroradiology review of 60 cases – I. Technique, indications, complications’, *Neuroradiology*, 6(1), pp. 20–26. doi:

10.1007/BF00338854.

54. Doby, T. (1992) 'Cerebral angiography and Egas Moniz.', *American Journal of Roentgenology*, 159(2), pp. 364–364. doi: 10.2214/ajr.159.2.1632357.
55. Dolan, J. M. *et al.* (2011) 'High Fluid Shear Stress and Spatial Shear Stress Gradients Affect Endothelial Proliferation, Survival, and Alignment', *Annals of Biomedical Engineering*, 39(6), pp. 1620–1631. doi: 10.1007/s10439-011-0267-8.
56. Dolan, J. M., Kolega, J. and Meng, H. (2013) 'High Wall Shear Stress and Spatial Gradients in Vascular Pathology: A Review', *Annals of Biomedical Engineering*, 41(7), pp. 1411–1427. doi: 10.1007/s10439-012-0695-0.
57. Dott, N. M. (1933) 'Intracranial aneurysms: cerebral arterio-radiography: surgical treatment', *Edinburgh Medical Journal*. Biomedical Journal Digitization Project, 40(12), p. T219.
58. Drake, C. G. (1969) 'The Surgical Treatment of Vertebral-Basilar Aneurysms: Chapter VIII', *Neurosurgery*. LWW, 16, pp. 114–169.
59. Drake, C. G. (1985) 'Earlier times in aneurysm surgery.', *Clinical neurosurgery*. United States, 32, pp. 41–50.
60. Etminan, N. *et al.* (2019) 'Worldwide Incidence of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage According to Region, Time Period, Blood Pressure, and Smoking Prevalence in the Population: A Systematic Review and Meta-analysis', *JAMA Neurology*, 76(5), pp. 588–597. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.0006.
61. Etminan, N. *et al.* (2022) 'European Stroke Organisation (ESO) guidelines on management of unruptured intracranial aneurysms', *European Stroke Journal*, 7(3), p. V. doi: 10.1177/23969873221099736.
62. Fahed, R. *et al.* (2017) 'Flow diversion of bifurcation aneurysms is more effective when the jailed branch is occluded: An experimental study in a novel canine model', *Journal of NeuroInterventional Surgery*, 9(3), pp. 311–315. doi: 10.1136/neurintsurg-2015-012240.
63. Ferro, J. M. (2003) 'Egas Moniz (1874-1955).', *Journal of neurology*, 250(3), pp. 376–377. doi: 10.1007/s00415-003-0901-y.
64. Fifi, J. T. *et al.* (2009) 'Complications of Modern Diagnostic Cerebral Angiography in an Academic Medical Center', *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. SIR, 20(4), pp. 442–447. doi: 10.1016/j.jvir.2009.01.012.
65. Fiorella, D. *et al.* (2017) 'How safe and effective are existing treatments for wide-necked bifurcation aneurysms? Literature-based objective performance criteria for safety and effectiveness', *Journal of NeuroInterventional Surgery*, 9(12), pp. 1197–1201. doi: 10.1136/neurintsurg-2017-013223.
66. Fiorella, D. *et al.* (2019) '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', *Journal of NeuroInterventional Surgery*, 11(4), pp. 357–361. doi: 10.1136/neurintsurg-2018-014309.

67. Flamm, E. (1997) 'History of neurovascular surgery: I. Cerebral aneurysms and subarachnoid hemorrhage', *A history of neurosurgery. In its scientific and professional contexts. The American Association of Neurological Surgeons, Park Ridge, Illinois*, pp. 259–270.
68. Frei, E. H. *et al.* (1966) 'The POD and its applications.', *Medical research engineering*. United States, 5(4), pp. 11–18.
69. Fréneau, M. *et al.* (2022) 'Why Are Women Predisposed to Intracranial Aneurysm?', *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9(February), pp. 1–10. doi: 10.3389/fcvm.2022.815668.
70. Frösen, J. *et al.* (2004) 'Remodeling of saccular cerebral artery aneurysm wall is associated with rupture: Histological analysis of 24 unruptured and 42 ruptured cases', *Stroke*, 35(10), pp. 2287–2293. doi: 10.1161/01.STR.0000140636.30204.da.
71. Fuentes, A. M., McGuire, L. S. and Amin-Hanjani, S. (2022) 'Sex Differences in Cerebral Aneurysms and Subarachnoid Hemorrhage', *Stroke*, 53(2), pp. 624–633. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.037147.
72. Gallagher, J. P. (1964) 'Pilojection for Intracranial Aneurysms', *Journal of Neurosurgery*, 21(2), pp. 129–134. doi: 10.3171/jns.1964.21.2.0129.
73. Gao, B.-L. *et al.* (2022) 'Cerebral aneurysms at major arterial bifurcations are associated with the arterial branch forming a smaller angle with the parent artery', *Scientific Reports*, 12(1), p. 5106. doi: 10.1038/s41598-022-09000-7.
74. Ghods, A. J., Lopes, D. and Chen, M. (2012) 'Gender differences in cerebral aneurysm location', *Frontiers in Neurology*, MAY(May), pp. 1–6. doi: 10.3389/fneur.2012.00078.
75. Goyal, N. *et al.* (2020) 'How to WEB: A practical review of methodology for the use of the Woven EndoBridge', *Journal of NeuroInterventional Surgery*, 12(5), pp. 512–520. doi: 10.1136/neurintsurg-2019-015506.
76. Grotenhuis, J. A., De Vries, J. and Tacl, S. (1994) 'Angioscopy-guided placement of balloon-expandable stents in the treatment of experimental carotid aneurysms', *Minimally Invasive Neurosurgery*, 37(2), pp. 56–60. doi: 10.1055/s-2008-1053450.
77. Guglielmi, G., Vinuela, F., Sepetka, I., *et al.* (1991) 'Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 1: Electrochemical basis, technique, and experimental results', *Journal of Neurosurgery*, pp. 1–7. doi: 10.3171/jns.1991.75.1.0001.
78. Guglielmi, G., Vinuela, F., Dion, J., *et al.* (1991) 'Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 2: Preliminary clinical experience', *Journal of Neurosurgery*, pp. 8–14. doi: 10.3171/jns.1991.75.1.0008.
79. Guo, F. *et al.* (2007) 'Increased apoptosis and cysteinyl aspartate specific protease-3 gene expression in human intracranial aneurysm', *Journal of Clinical Neuroscience*, 14(6), pp. 550–555. doi: 10.1016/j.jocn.2005.11.018.
80. Gupta, R. *et al.* (2016) 'Comaneci neck bridging device for the treatment of cerebral aneurysms', *Journal of NeuroInterventional Surgery*, 8(2), pp. 181–185.

doi: 10.1136/neurintsurg-2014-011518.

81. Hanel, R. A. *et al.* (2020) 'Prospective study on embolization of intracranial aneurysms with the pipeline device: The PREMIER study 1 year results', *Journal of NeuroInterventional Surgery*, 12(1), pp. 62–66. doi: 10.1136/neurintsurg-2019-015091.
82. Hasan, D., Chalouhi, N., *et al.* (2012) 'Macrophage imbalance (M1 vs. M2) and upregulation of mast cells in wall of ruptured human cerebral aneurysms: Preliminary results', *Journal of Neuroinflammation*, 9, pp. 1–7. doi: 10.1186/1742-2094-9-222.
83. Hasan, D., Hashimoto, T., *et al.* (2012) 'Upregulation of cyclooxygenase-2 (COX-2) and microsomal prostaglandin E2 synthase-1 (mPGES-1) in wall of ruptured human cerebral aneurysms: Preliminary results', *Stroke*, 43(7), pp. 1964–1967. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.655829.
84. Hassan, T. *et al.* (2005) 'A proposed parent vessel geometry—based categorization of saccular intracranial aneurysms: computational flow dynamics analysis of the risk factors for lesion rupture', *Journal of Neurosurgery*, 103(4), pp. 662–680. doi: 10.3171/jns.2005.103.4.0662.
85. Hetts, S. W. *et al.* (2014) 'Stent-Assisted Coiling versus Coiling Alone in Unruptured Intracranial Aneurysms in the Matrix and Platinum Science Trial: Safety, Efficacy, and Mid-Term Outcomes', *American Journal of Neuroradiology*, 35(4), pp. 698–705. doi: 10.3174/ajnr.A3755.
86. Higashida, R. T. *et al.* (1988) 'Treatment of a giant carotid ophthalmic artery aneurysm by intravascular balloon embolization therapy', *Surgical Neurology*, 30(5), pp. 382–386. doi: 10.1016/0090-3019(88)90201-7.
87. Higashida, R. T. *et al.* (1990) 'Treatment of intracranial aneurysms with preservation of the parent vessel: Results of percutaneous balloon embolization in 84 patients', *American Journal of Neuroradiology*, 11(4), pp. 633–640.
88. Hilal, S. *et al.* (1989) 'Obliteration of intracranial aneurysms with preshaped highly thrombogenic coils', *Radiology*, 173, pp. 250–257.
89. Höök, O., Norlén, G. and Guzmán, J. (1963) 'Saccular aneurysms of the vertebral-basilar arterial system. A Report of 28 Cases', *Acta Neurologica Scandinavica*, 39(4), pp. 271–304. doi: 10.1111/j.1600-0404.1963.tb05332.x.
90. Hosobuchi, Y. (1975) 'Electrothrombosis of carotid cavernous fistula', *Journal of Neurosurgery*, 42(1), pp. 76–85. doi: 10.3171/jns.1975.42.1.0076.
91. Hunter, J. (1835) *The Works of John Hunter: With Notes*. Longman.
92. Ingebrigtsen, T. *et al.* (2004) 'Bifurcation geometry and the presence of cerebral artery aneurysms', *Journal of Neurosurgery*, 101(1), pp. 108–113. doi: 10.3171/jns.2004.101.1.0108.
93. Iosif, C. *et al.* (2017) 'Middle Cerebral Artery Bifurcation Aneurysms Treated by Extrasaccular Flow Diverters: Midterm Angiographic Evolution and Clinical Outcome', *American Journal of Neuroradiology*, 38(2), pp. 310–316. doi: 10.3174/ajnr.A5022.

94. Isamat, F., Salleras, V. and Miranda, A. M. (1970) 'Artificial embolization of carotid-cavernous fistula with post-operative patency of internal carotid artery', (February 1969), pp. 674–678.
95. Ishibashi, R. *et al.* (2010) 'Contribution of Mast Cells to Cerebral Aneurysm Formation', *Current Neurovascular Research*, 7(2), pp. 113–124. doi: 10.2174/156720210791184916.
96. Jamous, M. A. *et al.* (2005) 'Role of estrogen deficiency in the formation and progression of cerebral aneurysms. Part II: Experimental study of the effects of hormone replacement therapy in rats', *Journal of Neurosurgery*, 103(6), pp. 1052–1057. doi: 10.3171/jns.2005.103.6.1052.
97. Jamous, M. A. *et al.* (2007) 'Endothelial injury and inflammatory response induced by hemodynamic changes preceding intracranial aneurysm formation: Experimental study in rats', *Journal of Neurosurgery*, 107(2), pp. 405–411. doi: 10.3171/JNS-07/08/0405.
98. Jankowitz, B. T. *et al.* (2019) 'Neuroform Atlas Stent System for the treatment of intracranial aneurysm: Primary results of the Atlas Humanitarian Device Exemption cohort', *Journal of NeuroInterventional Surgery*, 11(8), pp. 801–806. doi: 10.1136/neurintsurg-2018-014455.
99. Jayaraman, T. *et al.* (2005) 'Tumor necrosis factor α is a key modulator of inflammation in cerebral aneurysms', *Neurosurgery*, 57(3), pp. 558–563. doi: 10.1227/01.NEU.0000170439.89041.D6.
100. Jayaraman, T. *et al.* (2008) 'TNF- α -mediated inflammation in cerebral aneurysms: A potential link to growth and rupture', *Vascular Health and Risk Management*, 4(4), pp. 805–817. doi: 10.2147/vhrm.s2700.
101. Kanat, A., Aydin, Y. and Debrun, G. (1999) 'Selection of cerebral aneurysms for treatment using Guglielmi detachable coils: The preliminary university of Illinois at Chicago experience [2] (multiple letters)', *Neurosurgery*, 45(3), pp. 670–674. doi: 10.1097/00006123-199909000-00054.
102. Kanematsu, Y. *et al.* (2011) 'Critical roles of macrophages in the formation of intracranial aneurysm', *Stroke*, 42(1), pp. 173–178. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.590976.
103. Kato, T. *et al.* (2001) 'Intracranial aneurysms in Ehlers-Danlos syndrome type IV in early childhood', *Pediatric Neurology*, 25(4), pp. 336–339. doi: 10.1016/S0887-8994(01)00315-0.
104. Keedy, A. (2006) 'An overview of intracranial aneurysms', *McGill Journal of Medicine*, 9(2), pp. 141–146. doi: 10.26443/mjm.v9i2.672.
105. Keen, W. W. (1890) 'Intracranial lesions', *Med News*, 57, pp. 439–449.
106. Kerber, C. (1975) 'Intracranial cyanoacrylate: A new catheter therapy for arteriovenous malformation', *Investigative Radiology*, 10(5), pp. 536–538. doi: 10.1097/00004424-197509000-00011.
107. Kerber, C. (2006) 'History of Endovascular Neurosurgery: A Personal View', *Neurosurgery*, 59(suppl_5), pp. S3-22-S3-29. doi: 10.1227/01.NEU.0000237441.72421.32.

108. Kessler, L. A. and Wholey, M. H. (1969) 'Internal Carotid Occlusion for Treatment of Intracranial Aneurysms', pp. 581–583.
109. Klisch, J. *et al.* (2011) 'The Woven EndoBridge Cerebral Aneurysm Embolization Device (WEB II): initial clinical experience', *Neuroradiology*, 53(8), pp. 599–607. doi: 10.1007/s00234-011-0891-x.
110. Kosierkiewicz, T. A., Factor, S. M. and Dickson, D. W. (1994) 'Immunocytochemical Studies of Atherosclerotic Lesions of Cerebral Berry Aneurysms', *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 53(4), pp. 399–406. doi: 10.1097/00005072-199407000-00012.
111. Krzyżewski, R. M. *et al.* (2018) 'Intracranial aneurysm distribution and characteristics according to gender', *British Journal of Neurosurgery*. Taylor & Francis, 32(5), pp. 541–543. doi: 10.1080/02688697.2018.1518514.
112. Kurze, T. (1965) 'Microtechniques in Neurological Surgery', *Neurosurgery*, 11(Supplement 1), pp. 128–137. doi: 10.1093/neurosurgery/11.CN_suppl_1.128.
113. Labeyrie, P. E. *et al.* (2017) 'The pCONus Device for Treatment of Complex Wide-Neck Anterior Communicating Artery Aneurysms', *World Neurosurgery*, 101, pp. 498–505. doi: 10.1016/j.wneu.2017.02.045.
114. Lai, L. T. and O'Neill, A. H. (2017) 'History, Evolution, and Continuing Innovations of Intracranial Aneurysm Surgery', *World Neurosurgery*. Elsevier Inc, 102, pp. 673–681. doi: 10.1016/j.wneu.2017.02.006.
115. Leffers, A. M. and Wagner, A. (2000) 'Neurologic complications of cerebral angiography: A retrospective study of complication rate and patient risk factors', *Acta Radiologica*, 41(3), pp. 204–210. doi: 10.1080/028418500127345299.
116. Liebig, T. *et al.* (2022) 'The Safety and Effectiveness of the Contour Neurovascular System (Contour) for the Treatment of Bifurcation Aneurysms: The CERUS Study', *Neurosurgery*, 90(3), pp. 270–277. doi: 10.1227/NEU.0000000000001783.
117. Limbucci, N. *et al.* (2020) 'Expanding Indications for Flow Diverters: Distal Aneurysms, Bifurcation Aneurysms, Small Aneurysms, Previously Coiled Aneurysms and Clipped Aneurysms, and Carotid Cavernous Fistulas', *Neurosurgery*, 86(1), pp. S85–S94. doi: 10.1093/neuros/nyz334.
118. Liu, W. *et al.* (2021) 'Cellular responses to flow diverters in a tissue-engineered aneurysm model', *Journal of NeuroInterventional Surgery*, 13(8), pp. 746–751. doi: 10.1136/neurintsurg-2020-016593.
119. Loughheed, W. M. and Marshall, B. M. (1969) 'The diploscope in intracranial aneurysm surgery: results in 40 patients.', *Canadian Journal of surgery. Journal Canadien de Chirurgie*, 12(1), pp. 75–82.
120. Luessenhop, A. J. (1960) 'Artificial Embolization of Cerebral Arteries', *Journal of the American Medical Association*, 172(11), p. 1153. doi: 10.1001/jama.1960.63020110001009.
121. Luessenhop, A. J. and Velasquez, A. C. (1964) 'Observations on the Tolerance of the Intracranial Arteries to Catheterization', *Journal of Neurosurgery*, 21(2), pp. 85–91. doi: 10.3171/jns.1964.21.2.0085.

122. Lylyk, P. *et al.* (2018) ‘The pCONus2 Neck-Bridging Device: Early Clinical Experience and Immediate Angiographic Results’, *World Neurosurgery*. Elsevier Inc., 110, pp. e766–e775. doi: 10.1016/j.wneu.2017.11.097.
123. Lylyk, P. *et al.* (2019) ‘Treatment of Wide-Necked Bifurcation Aneurysms: Initial Results with the pCANvas Neck Bridging Device’, *Clinical Neuroradiology*, 29(3), pp. 467–477. doi: 10.1007/s00062-018-0680-6.
124. Machado, A. (2013) ‘Science times’, *Neuromodulation*, 16(2), p. 99. doi: 10.1111/ner.12047.
125. Maldonado, I. L. *et al.* (2011) ‘Neuroform Stent–Assisted Coiling of Unruptured Intracranial Aneurysms: Short- and Midterm Results from a Single-Center Experience with 68 Patients’, *American Journal of Neuroradiology*, 32(1), pp. 131–136. doi: 10.3174/ajnr.A2245.
126. Maus, V., Weber, W. and Fischer, S. (2021) ‘“Shelf” Technique Using a Novel Braided Self-Expandable Stent for the Treatment of Wide-Necked Bifurcation Aneurysms’, *Clinical Neuroradiology*, 31(4), pp. 1187–1193. doi: 10.1007/s00062-021-01032-2.
127. Meng, H. *et al.* (2007) ‘Complex hemodynamics at the apex of an arterial bifurcation induces vascular remodeling resembling cerebral aneurysm initiation’, *Stroke*, 38(6), pp. 1924–1931. doi: 10.1161/STROKEAHA.106.481234.
128. Meng, H. *et al.* (2014) ‘High WSS or Low WSS? Complex interactions of hemodynamics with intracranial aneurysm initiation, growth, and rupture: Toward a unifying hypothesis’, *American Journal of Neuroradiology*, 35(7), pp. 1254–1262. doi: 10.3174/ajnr.A3558.
129. Menke, J., Larsen, J. and Kallenberg, K. (2011) ‘Diagnosing cerebral aneurysms by computed tomographic angiography: Meta-analysis’, *Annals of Neurology*, 69(4), pp. 646–654. doi: 10.1002/ana.22270.
130. Merei, F. T. and Gallyas, F. (1980) ‘Role of the structural elements of the arterial wall in the formation and growth of intracranial saccular aneurysms’, *Neurological Research*, 2(3–4), pp. 283–303. doi: 10.1080/01616412.1980.11739584.
131. Merritt, W. C. *et al.* (2021) ‘Definitions of intracranial aneurysm size and morphology: A call for standardization’, *Surgical Neurology International*, 12, p. 506. doi: 10.25259/SNI_576_2021.
132. Metaxa, E. *et al.* (2010) ‘Characterization of critical hemodynamics contributing to aneurysmal remodeling at the basilar terminus in a rabbit model’, *Stroke*, 41(8), pp. 1774–1782. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.585992.
133. Mhurchu, C. N. *et al.* (2001) ‘Hormonal factors and risk of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: An international population-based, case-control study’, *Stroke*, 32(3), pp. 606–613. doi: 10.1161/01.str.32.3.606.
134. Michelozzi, C., Darcourt, J., Guenego, A., Januel, A.-C., *et al.* (2019) ‘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', *Journal of Neurosurgery*, 131(6), pp. 1751–1762. doi: 10.3171/2018.7.JNS18654.
135. Michelozzi, C., Darcourt, J., Guenego, A., Januel, A. C., *et al.* (2019) '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', *Journal of Neurosurgery*, 131(6), pp. 1751–1762. doi: 10.3171/2018.7.JNS18654.
 136. Mine, B. *et al.* (2018) 'Endovascular treatment of intracranial aneurysms with the Woven EndoBridge device: Mid term and long term results', *Journal of NeuroInterventional Surgery*, 10(2), pp. 127–132. doi: 10.1136/neurintsurg-2016-012964.
 137. Miura, Y. *et al.* (2013) 'Low wall shear stress is independently associated with the rupture status of middle cerebral artery aneurysms', *Stroke*, 44(2), pp. 519–521. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.675306.
 138. Molyneux, A. J. *et al.* (2005) 'International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: A randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and ', *Lancet*, 366(9488), pp. 809–817. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67214-5.
 139. Moniz, E. (1927) 'L'encéphalographique artérielle son importance dans la localisation des tumeurs cérébrales', 2, pp. 72–90.
 140. Moret, J. *et al.* (1997) 'Reconstruction technic in the treatment of wide-neck intracranial aneurysms. Long-term angiographic and clinical results. Apropos of 56 cases.', *Journal of neuroradiology = Journal de neuroradiologie*, 24(1), pp. 30–44. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9303942>.
 141. Moriwaki, T. *et al.* (2006) 'Impaired progression of cerebral aneurysms in interleukin-1 β -deficient mice', *Stroke*, 37(3), pp. 900–905. doi: 10.1161/01.STR.0000204028.39783.d9.
 142. Mullan, S. *et al.* (1965) 'Electrically Induced Thrombosis in Intracranial Aneurysms', *Journal of Neurosurgery*, 22(6), pp. 539–547. doi: 10.3171/jns.1965.22.6.0539.
 143. Mullan, S. *et al.* (1969) 'Stereotactic Copper Electric Thrombosis of Intracranial Aneurysms 1', 3, pp. 193–211.
 144. Mullan, S. (1974) 'Experiences with surgical thrombosis of intracranial berry aneurysms and carotid cavernous fistulas', 41.
 145. MULLAN, S. *et al.* (1964) 'an Experimental Approach To the Problem of Cerebral Aneurysm.', *Journal of neurosurgery*, 21, pp. 838–845. doi: 10.3171/jns.1964.21.10.0838.
 146. Nagel, T. *et al.* (1999) 'Vascular Endothelial Cells Respond to Spatial Gradients in Fluid Shear Stress by Enhanced Activation of Transcription Factors', *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 19(8), pp. 1825–1834. doi: 10.1161/01.ATV.19.8.1825.
 147. Nakajima, N. *et al.* (2000) 'Phenotypic modulation of smooth muscle cells in

- human cerebral aneurysmal walls', *Acta Neuropathologica*, 100(5), pp. 475–480. doi: 10.1007/s004010000220.
148. Neki, H. *et al.* (2015) 'Patency of the anterior choroidal artery covered with a flow-diverter stent', *Journal of Neurosurgery*, 123(6), pp. 1540–1545. doi: 10.3171/2014.11.JNS141603.
 149. Nixon, A. M., Gunel, M. and Sumpio, B. E. (2010a) 'The critical role of hemodynamics in the development of cerebral vascular disease: A review', *Journal of Neurosurgery*, 112(6), pp. 1240–1253. doi: 10.3171/2009.10.JNS09759.
 150. Nixon, A. M., Gunel, M. and Sumpio, B. E. (2010b) 'The critical role of hemodynamics in the development of cerebral vascular disease', *Journal of Neurosurgery*, 112(6), pp. 1240–1253. doi: 10.3171/2009.10.JNS09759.
 151. Ou, C. *et al.* (2020) 'Elevated Lipid Infiltration Is Associated With Cerebral Aneurysm Rupture', *Frontiers in Neurology*, 11(April), pp. 1–8. doi: 10.3389/fneur.2020.00154.
 152. Papagiannaki, C. *et al.* (2014) 'WEB Intracascular Flow Disruptor — Prospective , Multicenter', 35(June 2011), pp. 2106–2111.
 153. Pérez, M. A. *et al.* (2016) 'Intra-aneurysmal hemodynamics: Evaluation of pCONus and pCANvas bifurcation aneurysm devices using DSA optical flow imaging', *Journal of NeuroInterventional Surgery*, 8(11), pp. 1197–1201. doi: 10.1136/neurintsurg-2015-011927.
 154. Peschillo, S. *et al.* (2016) 'Historical Landmarks in the Management of Aneurysms and Arteriovenous Malformations of the Central Nervous System', *World Neurosurgery*. Elsevier Ltd, 88, pp. 661–671. doi: 10.1016/j.wneu.2015.10.093.
 155. Pierot, L. *et al.* (2010) 'Ruptured Intracranial Aneurysms: Factors Affecting the Rate and Outcome of Endovascular Treatment Complications in a Series of 782 Patients (CLARITY Study)', *Radiology*, 256(3), pp. 916–923. doi: 10.1148/radiol.10092209.
 156. Pierot, L. *et al.* (2012) 'Intrasaccular flow-disruption treatment of intracranial aneurysms: Preliminary results of a multicenter clinical study', *American Journal of Neuroradiology*, 33(7), pp. 1232–1238. doi: 10.3174/ajnr.A3191.
 157. Pierot, L. *et al.* (2015) 'WEB Treatment of Intracranial Aneurysms: Feasibility, Complications, and 1-Month Safety Results with the WEB DL and WEB SL/SLS in the French Observatory', *American Journal of Neuroradiology*, 36(5), pp. 922–927. doi: 10.3174/AJNR.A4230.
 158. Pierot, L., Costalat, V., Moret, J., Szikora, I., Klisch, J., Herbreteau, D., Holtmannspötter, M., Weber, W., Januel, A.-C., *et al.* (2016) 'Safety and efficacy of aneurysm treatment with WEB: results of the WEBCAST study', *Journal of Neurosurgery*, 124(5), pp. 1250–1256. doi: 10.3171/2015.2.JNS142634.
 159. Pierot, L., Costalat, V., Moret, J., Szikora, I., Klisch, J., Herbreteau, D., Holtmannspötter, M., Weber, W., Januel, A. C., *et al.* (2016) 'Safety and

- efficacy of aneurysm treatment with WEB: Results of the WEBCAST study', *Journal of Neurosurgery*, 124(5), pp. 1250–1256. doi: 10.3171/2015.2.JNS142634.
160. Pierot, L. *et al.* (2017) 'Safety and Efficacy of Aneurysm Treatment with the WEB: Results of the WEBCAST 2 Study', *American Journal of Neuroradiology*, 38(6), pp. 1151–1155. doi: 10.3174/ajnr.A5178.
 161. Pierot, L., Spelle, L. and Vitry, F. (2008) 'Immediate Clinical Outcome of Patients Harboring Unruptured Intracranial Aneurysms Treated by Endovascular Approach', *Stroke*, 39(9), pp. 2497–2504. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.512756.
 162. Piotin, M. *et al.* (2010) 'Stent-Assisted Coiling of Intracranial Aneurysms', *Stroke*, 41(1), pp. 110–115. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.558114.
 163. Pool, J. L. and Colton, R. P. (1966) 'The Dissecting Microscope for Intracranial Vascular Surgery', *Journal of Neurosurgery*, 25(3), pp. 315–318. doi: 10.3171/jns.1966.25.3.0315.
 164. Pradilla, G. *et al.* (2013) 'Accuracy of computed tomography angiography in the diagnosis of intracranial aneurysms', *World Neurosurgery*. Elsevier Inc, 80(6), pp. 845–852. doi: 10.1016/j.wneu.2012.12.001.
 165. Puffer, R. C. *et al.* (2012) 'Patency of the ophthalmic artery after flow diversion treatment of paraclinoid aneurysms', *Journal of neurosurgery*, 116(April), pp. 892–896.
 166. Radner, S. (1947) 'Intracranial angiography via the vertebral artery: Preliminary report of a new technique', *Acta Radiologica*, 28(5–6), pp. 838–842. doi: 10.3109/00016924709138027.
 167. Rand, R. W. and Jannetta, P. J. (1967) 'Micro-Neurosurgery for Aneurysms of the Vertebral-Basilar Artery System', *Journal of Neurosurgery*, 27(4), pp. 330–335. doi: 10.3171/jns.1967.27.4.0330.
 168. Rangel-Castilla, L. *et al.* (2017) 'Patency of anterior circulation branch vessels after Pipeline embolization: Longer-term results from 82 aneurysm cases', *Journal of Neurosurgery*, 126(4), pp. 1064–1069. doi: 10.3171/2016.4.JNS16147.
 169. Rankin, J. (1957) 'Cerebral Vascular Accidents in Patients over the Age of 60: II. Prognosis', *Scottish Medical Journal*, 2(5), pp. 200–215. doi: 10.1177/003693305700200504.
 170. Rinkel, G. J. (2005) 'Intracranial aneurysm screening: indications and advice for practice', *The Lancet Neurology*, 4(2), pp. 122–128. doi: 10.1016/S1474-4422(05)00993-2.
 171. Romodanov, A. P. and Shcheglov, V. I. (1982) 'Intravascular Occlusion of Saccular Aneurysms of the Cerebral Arteries by Means of a Detachable Balloon Catheter BT – Advances and Technical Standards in Neurosurgery: Volume 9', in Krayenbühl, H. *et al.* (eds). Vienna: Springer Vienna, pp. 25–49. doi: 10.1007/978-3-7091-7034-2_2.
 172. De Rooij, N. K. *et al.* (2007) 'Incidence of subarachnoid haemorrhage: A

- systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends', *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 78(12), pp. 1365–1372. doi: 10.1136/jnnp.2007.117655.
173. Roski, R. and Spetzler, R. F. (1982) 'Carotid ligation in the treatment of cerebral aneurysms', in *Clinical Management of Intracranial Aneurysms*. Raven Press New York, pp. 11–19.
 174. Rothenberg, S. F., Penka, E. J. and Conway, L. W. (2009) 'Angiotactic Surgery', *Journal of Neurosurgery*, 19(10), pp. 877–883. doi: 10.3171/jns.1962.19.10.0877.
 175. Sahs, A. L. (1969) *Intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage: a cooperative study*. Lippincott.
 176. Sailer, A. M. H. *et al.* (2014) 'Diagnosing intracranial aneurysms with mr angiography: Systematic review and meta-analysis', *Stroke*, 45(1), pp. 119–126. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.003133.
 177. Sakaki, T. *et al.* (1997) 'Loss and apoptosis of smooth muscle cells in intracranial aneurysms. Studies with in situ DNA end labeling and antibody against single-stranded DNA', *Acta Neurochirurgica*, 139(5), pp. 469–475. doi: 10.1007/BF01808885.
 178. Saleme, S. *et al.* (2014) 'Flow-Diverting Stents for Intracranial Bifurcation Aneurysm Treatment', *Neurosurgery*, 75(6), pp. 623–631. doi: 10.1227/NEU.0000000000000522.
 179. Sandvei, M. S. *et al.* (2009) 'Risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage in a prospective population study: The HUNT study in Norway', *Stroke*, 40(6), pp. 1958–1962. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.539544.
 180. Sano, K. *et al.* (1975) 'Artificial Embolization of Inoperable Angioma with Polymerizing Substance', *Cerebral Angiomas*, 0, pp. 222–229. doi: 10.1007/978-3-642-66042-9_23.
 181. Savastano, L. E. *et al.* (2018) *Biology of cerebral aneurysm formation, growth, and rupture, Intracranial Aneurysms*. Elsevier Inc. doi: 10.1016/B978-0-12-811740-8.00002-2.
 182. Schievink, W. I. *et al.* (2010) 'Screening for intracranial aneurysms in patients with bicuspid aortic valve', *Neurology*, 74(18), pp. 1430–1433. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181dc1acf.
 183. Schorstein, J. (2005) 'Carotid ligation in saccular intracranial aneurysms', *British Journal of Surgery*, 28(109), pp. 50–70. doi: 10.1002/bjs.18002810906.
 184. Schwartz, H. G. (1948) 'Arterial Aneurysm of the Posterior Fossa', *Journal of Neurosurgery*, 5(3), pp. 312–316. doi: 10.3171/jns.1948.5.3.0312.
 185. Seldinger, S. I. (1953) 'Catheter Replacement of the Needle in Percutaneous Arteriography: A new technique', *Acta Radiologica*, 39(5), pp. 368–376. doi: 10.3109/00016925309136722.
 186. Serbinenko, F. A. (1971a) 'Catheterization and occlusion of major cerebral vessels and prospects for the development of vascular neurosurgery.', *Voprosy*

- neirokhirurgii*. Russia (Federation), 35(5), pp. 17–27.
187. Serbinenko, F. A. (1971b) ‘Occlusion of the cavernous portion of the carotid artery with a balloon as a method of treating carotid-cavernous anastomosis.’, *Voprosy neirokhirurgii*. Russia (Federation), 35(6), pp. 3–9.
 188. Shojima, M. (2004) ‘Magnitude and Role of Wall Shear Stress on Cerebral Aneurysm. Computational Fluid Dynamic Study of 20 Middle Cerebral Artery Aneurysms’, *Stroke*. doi: 10.1161/01.str.0000144648.89172.of.
 189. Sibon, I. *et al.* (2008) ‘Association between semicarbazide-sensitive amine oxidase, a regulator of the glucose transporter, and elastic lamellae thinning during experimental cerebral aneurysm development: Laboratory investigation’, *Journal of Neurosurgery*, 108(3), pp. 558–566. doi: 10.3171/JNS/2008/108/3/0558.
 190. Sirakov, A. *et al.* (2020) ‘Comaneci-Assisted Coiling as a Treatment Option for Acutely Ruptured Wide Neck Cerebral Aneurysm: Case Series of 118 Patients’, *Neurosurgery*, 87(6), pp. 1148–1156. doi: 10.1093/neuros/nyaa200.
 191. Sirakov, A. *et al.* (2022) ‘Comaneci plus Balloon-assisted Embolization of Ruptured Wide-necked Cerebral Aneurysms’, *Clinical Neuroradiology*, 32(3), pp. 773–782. doi: 10.1007/s00062-021-01115-0.
 192. Sirakov, Alexander *et al.* (2022) ‘Endovascular treatment of wide-necked intracranial aneurysms using the Nautilus Intrasaccular System: initial case series of 41 patients at a single center’, *Journal of NeuroInterventional Surgery*, p. jnis-2022-019295. doi: 10.1136/jnis-2022-019295.
 193. Sirakov, S. *et al.* (2020) ‘Early clinical experience with Cascade: a novel temporary neck bridging device for embolization of intracranial aneurysms’, *Journal of NeuroInterventional Surgery*, 12(3), pp. 303–307. doi: 10.1136/neurintsurg-2019-015338.
 194. Sirakov, S. S. *et al.* (2018) ‘Coiling of ruptured, wide-necked basilar tip aneurysm using double Comaneci technique’, *BMJ Case Reports*, p. bcr-2017-222703. doi: 10.1136/bcr-2017-222703.
 195. Song, J. *et al.* (2017) ‘Morphological and hemodynamic differences between aneurysmal middle cerebral artery bifurcation and contralateral nonaneurysmal anatomy’, *Neurosurgery*, 81(5), pp. 779–786. doi: 10.1093/neuros/nyx093.
 196. Sorenson, T. *et al.* (2019) ‘The pCONUS bifurcation aneurysm implants for endovascular treatment of adults with intracranial aneurysms: A systematic review and meta-analysis’, *Surgical Neurology International*, 10(1), p. 24. doi: 10.4103/sni.sni_297_18.
 197. Spelle, L. *et al.* (2022) ‘CLinical Assessment of WEB device in Ruptured aneurYSms (CLARYS): results of 1-month and 1-year assessment of rebleeding protection and clinical safety in a multicenter study’, *Journal of NeuroInterventional Surgery*, 14(8), pp. 807–814. doi: 10.1136/neurintsurg-2021-017416.
 198. Van Swieten, J. C. *et al.* (1988) ‘Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients.’, *Stroke*, 19(5), pp. 604–607. doi: 10.1161/

01.STR.19.5.604.

199. Sychra, V. *et al.* (2011) 'Waffle-cone technique with Solitaire™ AB Remodeling Device: Endovascular treatment of highly selected complex cerebral aneurysms', *Neuroradiology*, 53(12), pp. 961–972. doi: 10.1007/s00234-010-0766-6.
200. Szymanski, M. P. *et al.* (2008) 'Endothelial Cell Layer Subjected to Impinging Flow Mimicking the Apex of an Arterial Bifurcation', *Annals of Biomedical Engineering*, 36(10), pp. 1681–1689. doi: 10.1007/s10439-008-9540-x.
201. Taki, W. *et al.* (1990) 'A new liquid material for embolization of arteriovenous malformations', *American Journal of Neuroradiology*, 11(1), pp. 163–168.
202. Tarr, R. W. (2009) 'Yes Virginia there is a Santa Claus', *Journal of NeuroInterventional Surgery*, 1(2), pp. 99–99. doi: 10.1136/jnis.2009.001347.
203. Todd, N. V, Howie, J. E. and Miller, J. D. (1990) 'Norman Dott's contribution to aneurysm surgery.', *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 53(6), pp. 455–458. doi: 10.1136/jnnp.53.6.455.
204. Tulamo, R. *et al.* (2006) 'Complement Activation Associates With Saccular cerebral Artery Aneurysm Wall Degeneration and Rupture', *Neurosurgery*, 59(5), pp. 1069–1077. doi: 10.1227/01.neu.0000245598.84698.26.
205. Turjman, F. *et al.* (1994) 'Combined stent implantation and endosaccular coil placement for treatment of experimental wide-necked aneurysms: A feasibility study in swine', *American Journal of Neuroradiology*, 15(6), pp. 1087–1090.
206. Tütüncü, F. *et al.* (2014) 'Widening of the basilar bifurcation angle: Association with presence of intracranial aneurysm, age, and female sex', *Journal of Neurosurgery*, 121(6), pp. 1401–1410. doi: 10.3171/2014.8.JNS1447.
207. Vakharia, K., Munich, S. A. and Siddiqui, A. H. (2019) 'Wide-Necked Cerebral Artery Aneurysms: Where Do We Stand? – Endovascular Today', 18(2). Available at: <https://evtoday.com/articles/2019-feb/wide-necked-cerebral-artery-aneurysms-where-do-we-stand>.
208. Viñuela, F., Duckwiler, G. and Mawad, M. (2008) 'Guglielmi detachable coil embolization of acute intracranial aneurysm: perioperative anatomical and clinical outcome in 403 patients. 1997.', *Journal of neurosurgery*, 108(4), pp. 832–839. doi: 10.3171/JNS/2008/108/4/0832.
209. Vitek, J. J. and Smith, M. J. (2009) 'The myth of the Brooks method of embolization: A brief history of the endovascular treatment of carotid-cavernous sinus fistula', *Journal of NeuroInterventional Surgery*, 1(2), pp. 108–111. doi: 10.1136/jnis.2009.000067.
210. Vlak, M. H. M. *et al.* (2011) 'Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: A systematic review and meta-analysis', *The Lancet Neurology*. Elsevier Ltd, 10(7), pp. 626–636. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70109-0.
211. Wakhloo, A. K. *et al.* (1994) 'Self-expanding and balloon-expandable stents in the treatment of carotid aneurysms: An experimental study in a canine model',

American Journal of Neuroradiology, 15(3), pp. 493–502.

212. Warnock, N. G. *et al.* (1993) ‘Complications of intraarterial digital subtraction angiography in patients investigated for cerebral vascular disease’, *British Journal of Radiology*, 66(790), pp. 855–858. doi: 10.1259/0007-1285-66-790-855.
213. Waugh, J. R. and Sacharias, N. (1992) ‘Arteriographic complications in the DSA era’, *Radiology*, 182(1), pp. 243–246. doi: 10.1148/radiology.182.1.1727290.
214. Weinberg, J. H. *et al.* (2020) ‘Coil Embolization of Wide-Neck Bifurcation Aneurysms via Shouldering and Framing: A Safe Alternative to Conventional Techniques’, *World Neurosurgery*. Elsevier Inc, 139, pp. e800–e806. doi: 10.1016/j.wneu.2020.04.172.
215. WERNER, S. C., BLAKEMORE, A. H. and KING, B. G. (1941) ‘Aneurysm of the Internal Carotid Artery Within the Skull’, *Journal of the American Medical Association*, 116(7), p. 578. doi: 10.1001/jama.1941.02820070028006.
216. White, P. M., Wardlaw, J. M. and Easton, V. (2000) ‘Can noninvasive imaging accurately depict intracranial aneurysms? A systematic review’, *Radiology*, 217(2), pp. 361–370. doi: 10.1148/radiology.217.2.r00nv06361.
217. Wiebers, D. O. (2003) ‘Unruptured intracranial aneurysms: Natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment’, *Lancet*, 362(9378), pp. 103–110. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13860-3.
218. Wilkins, R. H. (1964) ‘Neurosurgical classic—XVII’, *Journal of Neurosurgery*. Journal of Neurosurgery Publishing Group, 21(3), pp. 240–244.
219. Yanamadala, V. *et al.* (2013) ‘Non-contrast 3D time-of-flight magnetic resonance angiography for visualization of intracranial aneurysms in patients with absolute contraindications to CT or MRI contrast’, *Journal of Clinical Neuroscience*, 20(8), pp. 1122–1126. doi: 10.1016/j.jocn.2012.12.005.
220. Yaşargil, G. (1999) ‘A Legacy of Microneurosurgery: Memoirs, Lessons, and Axioms’, *Neurosurgery*, 45(5), pp. 1025–1092. doi: 10.1097/00006123-199911000-00014.
221. Yasargil, M. G. *et al.* (1976) ‘Microsurgical pterional approach to aneurysms of the basilar bifurcation.’, *Surgical neurology*. United States, 6(2), pp. 83–91.
222. Yasargil, M. G. (2013) *Microsurgery: applied to neurosurgery*. Elsevier.
223. Yasargil, M. G. and Fox, J. L. (1975) ‘The microsurgical approach to intracranial aneurysms.’, *Surgical neurology*. United States, 3(1), pp. 7–14.
224. Yavuz, K. *et al.* (2013) ‘Double stent-assisted coil embolization treatment for bifurcation aneurysms: Immediate treatment RESULTS and long-term angiographic outcome’, *American Journal of Neuroradiology*, 34(9), pp. 1778–1784. doi: 10.3174/ajnr.A3464.
225. Yavuz, K. *et al.* (2014) ‘Endovascular treatment of middle cerebral artery aneurysms with flow modification with the use of the pipeline embolization device’, *American Journal of Neuroradiology*, 35(3), pp. 529–535. doi: 10.3174/ajnr.A3692.

226. Yodh, S. B. *et al.* (1968) ‘A new magnet system for “intravascular navigation”’, *Medical & Biological Engineering*, 6(2), pp. 143–147. doi: 10.1007/BF02474267.
227. Zhang, X. J. *et al.* (2018) ‘Association of basilar bifurcation aneurysms with age, sex, and bifurcation geometry’, *Stroke*, 49(6), pp. 1371–1376. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.020829.
228. Zubillaga, A. F. *et al.* (1994) ‘Endovascular occlusion of intracranial aneurysms with electrically detachable coils: Correlation of aneurysm neck size and treatment results’, *American Journal of Neuroradiology*, 15(5), pp. 815–820.
229. Zuurbier, C. C. M. *et al.* (2022) ‘Sex Difference and Rupture Rate of Intracranial Aneurysms: An Individual Patient Data Meta-Analysis’, *Stroke*, 53(2), pp. 362–369. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.035187.

ХІІ. ПРИЛОЖЕНИЯ

1. Приложение № 1. Модифициран скор на Rankin (modified Rankin Score)

Използва се за оценка на степента на инвалидазация или неспособността за извършване на ежедневни дейности при пациенти, които са преживели мозъчен инсулт или друга причина, водеща до неврологичен дефицит. Скалата се състои от 7 степени, изразени с числата от 0 до 6, като по-високата стойност е свързана с по-висока увреда (Rankin, 1957; Bonita and Beaglehole, 1988; van Swieten et al., 1988).

Таблица 26. Модифициран скор на Rankin. Представени са стойностите в скалата, със съответните им симптоми

Стойност	Симптоми
0	Липса на симптоми
1	Наличие на симптоми, но без те да водят до значителна увреда. Пациентите могат да извършват ежедневни дейности.
2	Лекостепенно увредено състояние. Пациентите не могат да извършват всички предишни дейности, но нямат нужда от асистенция при осъществяване на ежедневните си дейности.
3	Средно увредено състояние. Пациентите имат нужда от асистент за извършване на ежедневни дейности, но могат да се придвиждат самостоятелно.
4	Среднотежко увредено състояние. Пациентите не могат да се придвижват самостоятелно, имат нужда от асистенция, включително и за извършване на ежедневни санитарни нужди.
5	Тежко увредено състояние. Пациенти, заемащи пасивно принудително положение на легло, с необходимост от постоянна асистенция и грижа.
6	Летален изход.

2. Приложение № 2. Таблица за избор на подходящ размер от интрасакуларния имплант – WEB SL

Таблица 27. Избор на подходящ размер устройство WEB SL. Предоставена с разрешение за употреба от MicroVention (Microvention, Aliso Viejo, California, USA)



БЛАГОДАРНОСТИ

Искам да използвам тази възможност, за да изразя искрената си благодарност към всички, които допринесоха за завършването на настоящия дисертационен труд. Тяхната подкрепа, насоки и ангажираност бяха ключови за успешното изминаване на този предизвикателен, но изпълнен с възнаграждение път.

На първо място искам да изразя специална благодарност на проф. д-р Станимир Сираков, моя ментор, учител и ръководител по време на специализацията ми и разработката на тази дисертация, без когото тяхното осъществяване би било невъзможно. Неговата експертиза и насоки бяха от решаващо значение за успешното завършване на този проект, както и за моето научно, кариерно и личностно развитие. Неговият личен пример ме вдъхновява да бъда по-добър изследовател и лекар.

Извазвам своята дълбока благодарност към проф. д-р Дора Златарева за подкрепата и насоките по време на дисертационния път.

Искам да изразя моите топли чувства на признателност към учителите и колеги от Отделението по образна диагностика и звеното по интервенционална рентгенология към УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ – София, особено на доц. д-р Марин Пенков. Съвместните ни усилия и продуктивни дискусии са били вдъхновение за мен и съществен фактор за успешното приключване на този труд. Специално искам да изразя благодарността си към д-р Александър Сираков, който ме вдъхновява и има значима роля в този изследователски път и в обучението ми като лекар. За мен е огромна чест, че имам възможността да познавам и да работя в един екип със световно изявени личности и професионалисти от този ранг.

Най-голямата ми благодарност е отправена към моето семейство, към родителите ми – Кинка и Живко Матанови. Вашите жертви, обич и безкрайна подкрепа са били моите крачки към успеха. Благодаря Ви за вярата в моите мечти и за това, че винаги сте били до мен.

На моите скъпи приятели, които бяха до мен в периодите на успехи и провали по време на този академичен, постоянно разширяващ се път, вашето приятелство и неизменна подкрепа означават много.

Благодаря на всички участници и обекти на настоящите изследвания, които бяха от съществено значение за успешното завършване на този дисертационен труд.

Светозар Матанов