

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

ANA REPIĆ BULIČIĆ

**ZNAČAJ KLINIČKIH I MORFOLOŠKIH PARAMETARA U PROCJENI RIZIKA
RUPTURE I ISHODA EMBOLIZACIJSKOG LIJEČENJA INTRAKRANIJSKIH
ANEURIZMI**

DOKTORSKI RAD

Split, 2024.

Doktorska disertacija je izrađena u Zavodu za intenzivnu neurologiju Klinike za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

Voditelj rada: prof.dr.sc. Zdravka Poljaković Skurić, dr.med.

ZAHVALA

Hvala mojim roditeljima, suprugu i sinovima koji su bili uz mene svakim korakom ovog puta, te mi svojom ljubavi, razumijevanjem i podrškom pomogli da idem naprijed.

Zahvaljujem prof.dr.sc. Zdravki Poljaković Skurić na njenom vremenu, stručnom vodstvu i nesebičnoj pomoći tijekom izrade doktorske disertacije.

Želim se zahvaliti i svim ostalim brižnim i pouzdanim prijateljima i kolegama koji su bili uz mene u ovoj avanturi.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Intrakranijske aneurizme.....	2
1.1.1. Patofiziologija nastanka aneurizmi	4
1.1.2. Nerupturirane aneurizme – prirodni tijek bolesti	6
1.2. Subarahnoidalno krvarenje	8
1.2.1. Patofiziologija SAH-a	9
1.2.2. Klinička slika.....	9
1.2.3. Dijagnostika	10
1.2.4. Liječenje	12
1.3. Neurokirurško liječenje aneurizmi.....	15
1.4. Endovaskularno liječenje aneurizmi	16
1.5. Problematika istraživanja.....	20
2. CILJEVI RADA I HIPOTEZE:	21
3. ISPITANICI I METODE ISTRAŽIVANJA	23
3.1. Ispitanici.....	24
3.2. Metode	24
3.3. Statistički postupci	25
4. REZULTATI.....	26
4.1. Demografska i klinička obilježja ispitanika.....	27
4.2. Rezultati	27
4.3. Prediktori kliničkog ishoda	33
4.4. Konzervativno liječene aneurizme.....	34
5. RASPRAVA	37
5.1. Ishodi liječenja	39
5.2. Periproceduralne komplikacije	39
5.3. Ponovno liječenje (doembolizacija).....	41
6. ZAKLJUČAK.....	43
7. LITERATURA:.....	45
8. SAŽETAK.....	59
9. SUMMARY.....	61
10. ŽIVOTOPIS.....	63

POPIS KORIŠTENIH KRATICA:

ACA - prednja cerebralna arterija

ACI - unutrašnja karotidna arterija

ACM - srednja cerebralna arterija

ACoA - prednja komunikantna arterija

ACoP - stražnja komunikantna arterija

AV - vertebralna arterija

BA - bazilarna arterija

MSCT - (engl. *multislice computed tomography*) – višeslojna kompjuterizirana tomografija

MSCTA - (engl. *multislice computed tomography angiography*) - višeslojna kompjuterizirana tomografska angiografija

DCI - (engl. *delayed cerebral ischemia*) - odgođena cerebralna ishemija

DSA - (engl. *digital subtraction angiography*) - digitalna suptrakcijska angiografija

EEG - (engl. *electroencephalogram*) - elektroencefalogram

EVT - (eng. *endovascular treatment*) - endovaskularni tretman

EVD - (engl. *external ventricular drainage*) - vanjska ventrikularna drenaža

FB - fibroblasti

GCS - (engl. *Glasgow Coma Scale*) - Glasgow koma ljestvica

GMS - glatka mišićna stanica

HH - (eng. *Hunt-Hess score*) - Hunt-Hess ljestvica

IA - intrakranijska aneurizma

IL 1- interleukin 1

IL 6 – interleukin 6

LEU - leukociti

MHC II - (eng. *major histocompatibility complex*) - tkivni sustav histokompatibilnosti klase II

MCP 1 (eng. *monocyte chemoattractant protein-1*) – monocitni kemotaktični protein 1

MR - magnetna rezonancija

mRS - (eng. *modified Rankin scale*) - modificirani Rankin skor

NF- κ B - (eng. *nuclear factor kapa B*) - nuklearni faktor kapa B

PO - druge aneurizme stražnje cirkulacije

RA - rupturirana aneurizma

SAH - subarahnoidalno krvarenje

SD - standardna devijacija

TCD - (engl. *transcranial doppler*) - transkranijjski dopler

TNF - (eng. *tumor necrosis factor*) - tumor nekrotizirajući faktor

PGE 2 – prostaglandin E 2

ROS – (eng. *reactive oxygen species*) - reaktivni spojevi kisika

SNP - (eng. „*single nucleotide polymorphisms*“, SNP) - jednonukleotidni polimorfizam

UA - nerupturirana aneurizma

UEL - unutarnja elastična lamina

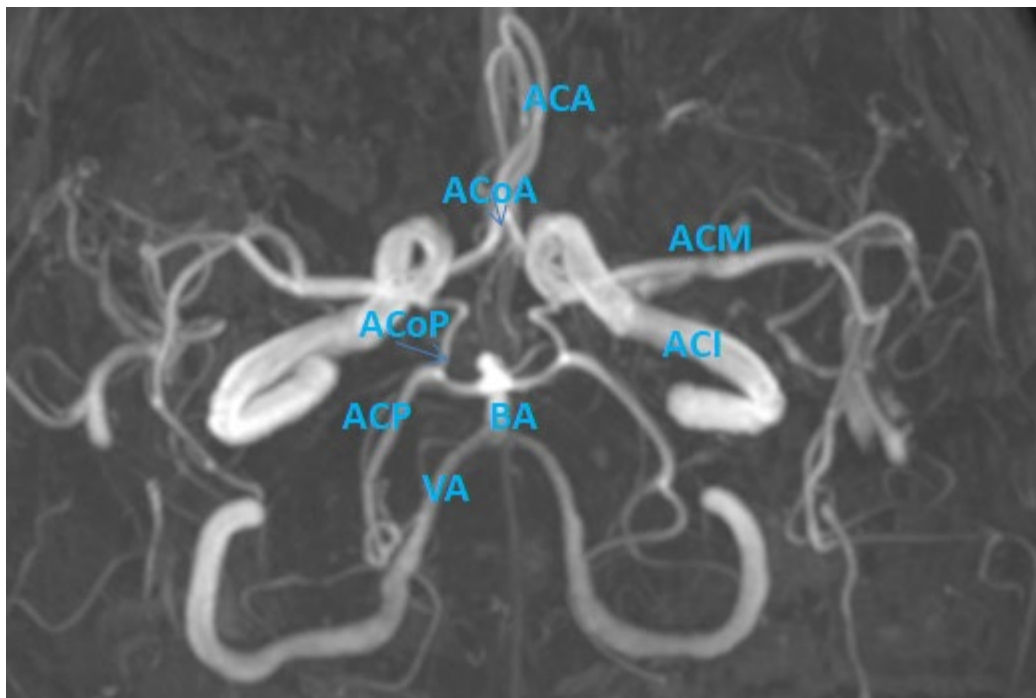
VCAM – (eng. *vascular cell adhesion molecule-*) - adhezijske molekule endotela

1. UVOD

1.1. Intrakranijske aneurizme

Intrakranijske aneurizme (IA) su patološka proširenja glavnih ogranaka krvnih žila mozga. Obično su okruglog odnosno vrećastog (sakularnog), a rjeđe mogu biti cilindričnog ili vretenastog oblika. Nalazimo ih u oko 2 % opće populacije (1-4). Prosječna dob nastanka aneurizmi je 50-55 godina, nešto je češća incidencija u žena (oko 1.6 puta), a oko 20-30 % bolesnika može imati više od jedne aneurizme (5-8). Mogu varirati u veličini od 0,5 mm pa do gigantskih aneurizmi većih od 25 mm.

Smještene su obično na račvištima velikih ogranaka moždanih arterija u području Willisovog prstena, od kojih je 85-95 % smješteno u prednjoj cirkulaciji (9).

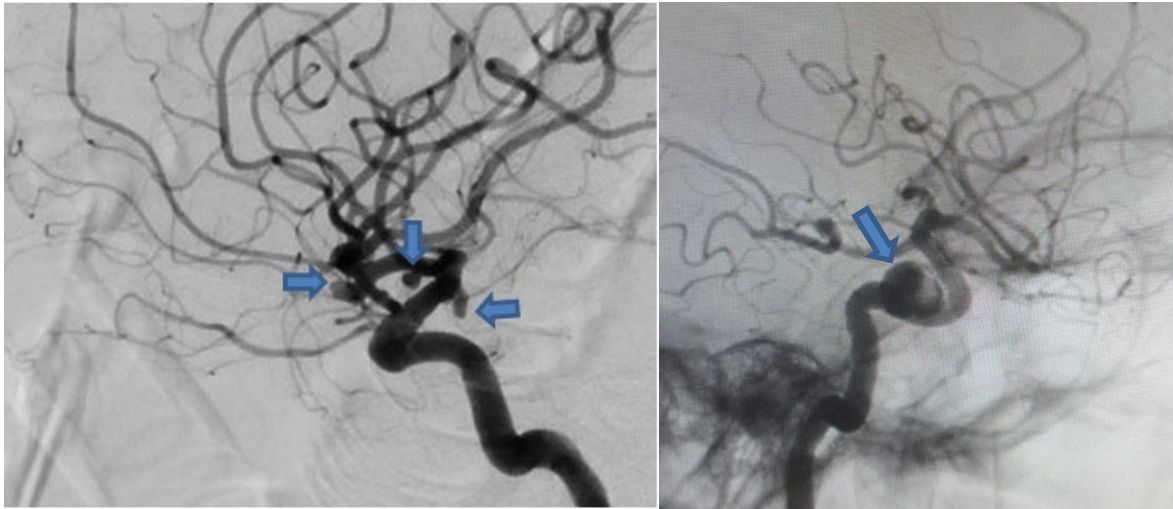


Slika 1. Willisov prsten (prikaz MSCT angiografijom). Izradio autor.

(Skrćenice: ACI - unutarnja karotidna arterija; ACA - prednja cerebralna arterija; ACoA - prednja komunikantna arterija; ACM - srednja cerebralna arterija; BA - bazilarna arterija; ACoP - stražnja komunikantna arterija; ACP - stražnja cerebralna arterija, VA - vertebralna arterija.)

Iako je poznato da su aneurizme stečena stanja, sama patogeneza njihova nastanka nije do kraja razjašnjena. Te se promjene obično događaju tijekom života, što objašnjava rijetku pojavu aneurizmi u mladosti (10). Prema dosadašnjim saznanjima ključnu ulogu imaju genetska predispozicija u kombinaciji s vaskularnim čimbenicima, (uključivo aterosklerozom, hipertenzijom, pušenjem (6, 11, 12)) i deficitom estrogena kod žena u menopauzi (13, 14)).

U malom postotku mogu nastati kao posljedica disekcije krvne žile tzv. disekcijske ili infektivne aneurizme, uslijed upale i nekroze stijenke kod bakterijskih ili mikotičkih upala.



Slika 2. Prikaz intrakranijskih aneurizmi digitalnom subtrakcijskom angiografijom (DSA). Multiple intrakranijske sakularne aneurizme prednje cirkulacije označene strelicama (slika lijevo). Velika sakularna solitarna aneurizna unutarnje karotidne arterije (slika desno). Iz vlastite arhive.

Bliski srodnici osoba s IA ili prethodnim subarahnoidalnim krvarenjem imaju više od tri puta veću vjerojatnost razvoja UA (15) u odnosu na opću populaciju, što podržava preporuke za obiteljski skrining kada dva ili više bliskih srodnika imaju dijagnosticirane cerebralne aneurizme (9, 16). Godišnji rizik od razvoja nove intrakranijske aneurizme kod takvih pacijenata s anamnezom SAH-a procjenjuje se na otprilike 0.2 – 1.8 % (17). Osim toga, IA kod ovih srodnika obično napreduju do rupture pri manjim veličinama i u mlađoj dobi nego što je slučaj sa sporadičnim aneurizmima. Također, veća je incidencija aneurizmi među bolesnicima s autosomno dominantnim oblikom policističnih bubrega (18). Nedavne epidemiološke studije među pacijentima s bolestima vezivnog tkiva, poput Marfanovog sindroma, Ehlers-Danlosovog sindroma ili neurofibromatoze tip 1, pokazale su malo dokaza o njihovoj povezanosti s razvojem IA, što je u suprotnosti s ranijim tvrdnjama koje su se oslanjale na prikaze slučajeva (15, 19).

Zanimljivo je da među pacijentima s obiteljskom poviješću SAH-a i UA, oni koji imaju i povijest pušenja imaju tri puta veću vjerojatnost razvoja nerupturirane intrakranijalne aneurizme (UA), što sugerira da interakcije između gena i okoliša mogu značajno utjecati na patogenezu intrakranijalnih aneurizmi (18). Iako postoji značajna povezanost između obiteljske

anamneze i razvoja intrakranijskih aneurizmi, geni koji su odgovorni za ovu jaku povezanost još nisu identificirani.

Nekoliko studija je identificiralo tri varijante jednonukleotidnog polimorfizma (eng. „*single nucleotide polymorphisms*“, SNP) koje su povezane sa sporadičnim intrakranijalnim aneurizmama. Ove varijante obično se nalaze u genima koji su uključeni u različite vaskularne patologije, kao što su receptor za endotelin, SOX17 i CDKN2B-AS1 (RNA gen) (20, 21). Doduše, nije potvrđeno jesu li te varijante povezane i s rizikom rupture te postoji li povezanost ovih lokusa sa specifičnim fenotipom aneurizme (22).

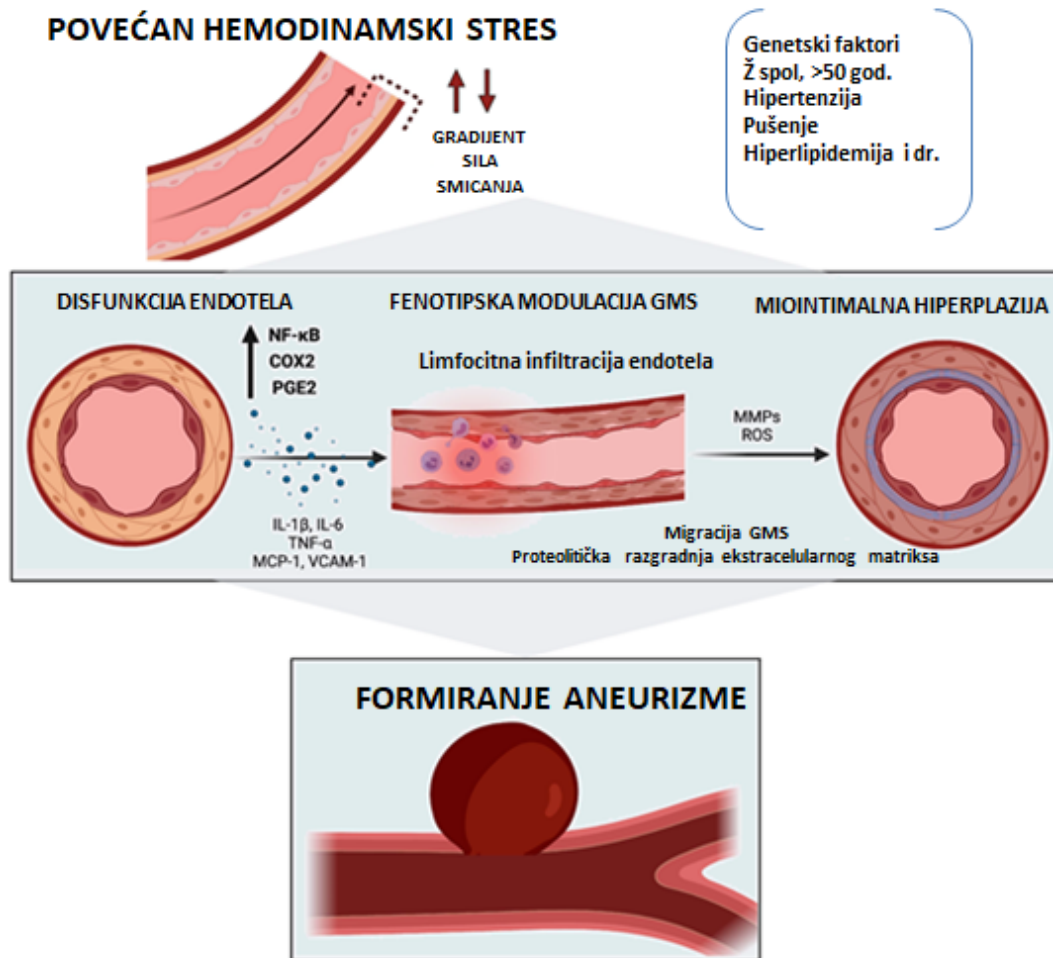
1.1.1. Patofiziologija nastanka aneurizmi

Poznato je da se stijenka zdrave arterije sastoji od tri sloja: *tunica intima*, koja se sastoji od unutarnje elastične lamine i sloja endotelnih stanica; *tunica media* koja se najvećim dijelom sastoji od glatkih mišićnih stanica; te *tunica adventicia* koja se sastoji uglavnom od vezivnog tkiva, odnosno kolagena i fibroblasta (23). Cerebralne arterije se svojom građom donekle razlikuju od sistemskih arterija što ih čini sklonima za razvoj aneurizmi. Karakterizira ih vrlo tanak sloj adventicije, odsutnost vanjske elastične lamine te medijalni sloj sa smanjenom gustoćom elastičnih vlakana. S druge strane, unutarnja elastična lamina (UEL), koja se nalazi na prijelazu između intimalnog i medijalnog sloja, je vrlo razvijena i ključna je za očuvanje elastičnosti i strukturnog integriteta stijenke cerebralne krvne žile, a njeno oštećenje se smatra inicijalnim događajem u nastanku aneurizme (24, 25).

Kada dođe do pucanja UEL, glatke mišićne stanice krvnih žila (GMS) počinju se kretati kroz nastale otvore i infiltriraju intimu, uzrokujući miointimalnu hiperplaziju. Ova promjena u strukturi krvne žile predstavlja prilagodbeni odgovor na strukturna oštećenja.

Istovremeno u medijalnom sloju dolazi do dezorganizacije ili gubitka GMS-a, a zamjenjuje je hijalinu slična tvar koja je bogata kolagenom tipa I, a u sloju adventicije dolazi do povećane distenzije kolagenih vlakana, što dodatno pridonosi formiranju aneurizmi. Svi ovi događaji su višestruko uvećani velikim upalnim odgovorom koji nastaje uslijed infiltracije upalnih stanica i porasta razine citokina. Lokalno oslabljena stijenka pod utjecajem pojačanog hemodinamskog stresa može rezultirati stvaranjem dna buduće aneurizmatičke vreće. Kakav će biti budući tijek i dinamika razvoja najviše ovisi o hemodinamskom okruženju u kojem se aneurizma nalazi (Slika 3.). Kontinuirano djelovanje hemodinamskog stresa na stijenku arterija izaziva pregradnje i razgradnju ekstracelularnog matriksa, disfunkciju endotelnih stanica, apoptozu glatkih mišićnih stanica, ali i njihovu promjenu u proupalne GMS. Tako se štetni

procesi koji djeluju na stijenku arterije dodatno pogoršavaju upalnim odgovorima (staničnim i humoralnim) te preuzimaju glavnu ulogu u nastanku aneurizme (26, 27). Oni su posredovani aktivacijom tumor nekrotizirajućeg faktora (TNF), monocit kemotatskog proteina-1, interleukina 1 i 6 (IL-1 i IL 6), nuklearnog faktora κ B (NF- κ B), matriks metaloproteinaza, reaktivnih spojeva kisika te ciklooksigenaze-2 koji potiču ulazak makrofaga te razgradnju kolagenih i elastičnih vlakana (28-30, 32).



Slika 2. Pategeneza razvoja i rasta intrakranijskih aneurizmi.

Skraćenice: GMS - glatka mišićna stanica, NF- κ B - nuklearni faktor, COX2 – ciklooksigenaza 2, PGE2- prostaglandin E2, TNF – tumor nekrotizirajući faktor, MMP – matriks metaloproteinaze, ROS - reaktivni spojevi kisika, IL-1 – interleukin 1, IL-6 –interleukin 6, MCP – monocitni kemotaktični protein 1, VCAM – adhezijske molekule endotela. Preuzeto i prilagođeno od Lucifero i sur, 2021, CC by 4.0 (32)

Intrakranijske aneurizme obično nastaju na mjestima račvanja arterija zbog povećanih sila smicanja i turbulencije koje su prisutne na tim lokacijama. Ako istovremeno postoje anatomske varijacije u vidu poput hipoplastičnih žila, oštrijih kutova račvanja ili složenijih

zakrivljenosti, dodatno se povećava hemodinamski stres što posljedično povećava osjetljivost na formiranje aneurizmi (31). Budući da se anatomske varijacije često javljaju na specifičnim mjestima, to onda rezultira time da se i aneurizme nalaze na tipičnim mjestima unutar Willisovog kruga. Na primjer, oko 90 % cerebralnih aneurizmi razvija se u prednjoj cirkulaciji, od čega se 30-35 % formira na prednjoj komunikantnoj arteriji. Ostalih 10 % aneurizmi javlja se u stražnjoj cirkulaciji, najčešće na vrhu bazilarne arterije, te na arterijama poput stražnjih donjih cerebelarnih arterija i vertebrobazilarnog spoja (9).

Nadalje, histološka ispitivanja stijenki sakularnih IA pokazala su da na njima postoje aterosklerotske promjene (33). Stupanj ateroskleroze povezan je s veličinom aneurizama: manje aneurizme obično pokazuju miointimalnu proliferaciju s malo pjenastih stanica i limfocita, dok veće aneurizme imaju naprednije aterosklerotske plakove s većim brojem pjenastih makrofaga, T limfocita i glatkih mišićnih stanica koje izražavaju glavni histokompatibilni kompleks (MHC) klase II (34, 35). Ova povezanost sugerira da pored uobičajenih faktora rizika poput pušenja i hipertenzije, ateroskleroza neovisno o njima, ima ulogu u formiranju intrakranijalnih aneurizmi (36).

IA pokazuju veću incidenciju u žena, a osobito u dobi starijoj od 55 godina. Ranija dob ulaska u menopauzu je također povezana sa većom učestalošću aneurizmi što implicira ulogu estrogena u nastanku aneurizmi. Pad u razini estrogena tijekom perimenopauze se povezuje sa promjenama u hemodinamici s jedne strane te smanjenjem kolagena u stijenkama krvnih žila s druge strane, što može povećati rizik stvaranja aneurizmi kao i njihovo pucanje (37). Razlike u anatomiji krvnih žila mozga poput užeg promjera u žena (38), mogu stvarati hemodinamski milje za nastanak aneurizmi. Brojne studije su testirale protektivnu ulogu hormonske terapije na stvaranje i sudbinu aneurizmi kod žena kao i utjecaj na ishod SAH-a, ali su njihovi rezultati za sada kontradiktorni (39).

1.1.2. Nerupturirane aneurizme – prirodni tijek bolesti

Nerupturirane aneurizme su obično asimptomatske i najčešće se slučajno otkrivaju tijekom slikovne neuroradiološke obrade poradi nevezanih simptoma kao što su glavobolja ili vrtoglavica, u sklopu protokola obrade moždanog udara, traume glave ili psihijatrijskih simptoma (40). Učestalost slučajno utvrđenih aneurizmi se u novije vrijeme povećava uslijed sve češće primjene neinvazivnih pretraga glave.

Njihov prirodni tijek nije do kraja razjašnjen, mogu dugo biti stabilnog stanja, ali s druge strane može doći do rasta aneurizmi i do njihovog pucanja te uzrokovanja

subarahnoidalnog krvarenja. U kome smjeru i kojom brzinom će rasti aneurizma ovisi ponajviše o silama koje prevladaju na stijenkama novonastale aneurizme. Visok stres smicanja djeluje u smislu izazivanja destruktivnih promjene, rezultat toga djelovanja je obično mala aneurizma tanke stijenke. S druge strane, nizak stres smicanja djeluje više u smislu poticanja upalnih procesa koji doprinose remodeliranju stijenke krvne žile što obično rezultira velikim promjerom aneurizme deblje i stabilnije stijenke. Također, obje vrste stresa smicanja mogu koegzistirati u jednoj aneurizmi, što otežava procjenu rasta i razvoja aneurizme (41).

1.1.3. Rast aneurizme i rizik rupture

Nerupturirane aneurizme mogu dugo vremena biti neizmijenjene nakon čega može uslijediti epizoda rasta tijekom kojih može doći do njihovog puknuća (42, 43). Nadalje, nisu sve aneurizme dugog vijeka, neke doslovno narastu unutar nekoliko tjedana. Čimbenici koji sudjeluju u nastanku aneurizme isto tako utječu i na njen rast, ali točni molekularni mehanizmi i upalni posrednici koji konačno uzrokuju rupturu aneurizmi još uvijek su nejasni.

Prirodni tijek nerupturiranih aneurizmi je opisan u dvjema velikim prospektivnim studijama, ISIUA i UCAS (44, 45). Veličina aneurizme (veće od 7 odnosno 10 mm) i lokalizacija (ACoA ili aneurizme stražnje lokalizacije) se smatraju značajnim prediktorima rupture. Međutim, iako se veličina smatra najznačajnijim čimbenikom rizika u praksi je vidljivo da i male aneurizme povremeno pucaju.

Procjena stvarnog rizika rupture kod bolesnika s asimptomatskim nerupturiranim aneurizmama, a time i potreba za preventivnim liječenja u svakodnevnoj kliničkoj praksi zahtjeva jednostavan dijagnostički alat. S tim ciljem, a na osnovu rezultata metaanalize šest prospektivnih studija o čimbenicima rizika rupture aneurizme, formiran je PHASES skor. On se sastoji od šest čimbenika rizika (dob >70 god, hipertenzija, prethodni SAH iz druge aneurizme, veličina, lokalizacija te geografska pripadnost (46)). Predviđeni petogodišnji rizik rupture na osnovu ovog skora se kreće od 0.3-15 %. Nedostaci ovog skora su što neki visoko sumnjivi čimbenici rizika za nastanak IA nisu uključeni kao što je pušenje (47, 48), anamneza aneurizmi u obitelji (49), te nepravilnosti u građi aneurizmatske vreće (45). Budući da nisu bili ravnomjerno zastupljeni u studijama nisu zadovoljavali kriterije uključivanja u metanalizu, što donekle umanjuje vrijednost ovog skora.

Za razliku od asimptomatskih, simptomatske nerupturirane aneurizme su zapravo rijetke. Najčešći simptom je glavobolja koja kod dvije trećine bolesnika odgovara kroničnoj glavobolji migrenskog tipa (50), dok jedna trećina može imati naglo nastale glavobolje. Povezanost migrene i UA je utvrđena u nekoliko studija. Iako sama patofiziologija nije do kraja

jasna, pretpostavljeni mehanizam je poticanje lokalne upalne reakcije, pulsiranje aneurizme ili nastanak tromboze (51). Drugi najčešći simptom prema ISIUa studiji UA su tromboembolijski incidenti (44). Mehanizam nastanka može biti tromboza aneurizme sa posljedičnom distalnom embolizacijom kao i tromboza matične krvne žile, ali i kompresija krvne žile od strane aneurizme sa posljedičnom ishemijom. Također postoji mogućnost i slučajnog nalaza aneurizme i ishemijskog infarkta budući da čimbenici za nastanak ishemijskog infarkta poput hipertenzije, pušenja i hiperlipidemije su ujedno i čimbenici rizika za razvoj aneurizmi. Smetnje vida poput dvoslika, spuštene vjeđe i divergentnog strabizma su obično posljedica klijenuti živca okulomotorijusa i javljaju se kod aneurizmi stražnje komunikantne ili bazilarne arterije. Defekti vidnog polja mogu nastati kod aneurizmi Willisovog kruga različitih pozicija, ali ipak najčešće su odgovorne aneurizme unutarnje karotidne arterije u oftalmičkom segmentu (52) bilo zbog direktne kompresije optičkog trakta ili kompromitacije cirkulacije u oftalmičkoj arteriji. Među češćim simptomima UA je i vrtoglavica, opisani su slučajevi aneurizmi vertebralne arterije sa kompresijom struktura cerebeluma. Rjeđe se opisuju parestezije, klijenuti udova, epileptički napadaji, bez do kraja razjašnjenih uzročno-posljedičnih veza, iako su opisani slučajevi gdje se otklanjanjem aneurizme često ti isti simptomi povlače (53).

Smatra se da je za simptomatske UA rizik rupture znatno veći što nameće potrebu žurnije neurološke i neuroradiološke obrade (54, 55).

1.2. Subarahnoidalno krvarenje

Subarahnoidalno krvarenje jedno je od najtežih hitnih stanja u neurologiji, a podrazumijeva prisutnost krvi u subarahnoidalnom prostoru. Po mehanizmu nastanka može biti traumatsko ili spontano. Dok je traumatski SAH posljedica oštećenja subarahnoidalnih vena, spontano je najčešće posljedica ruptуре aneurizme (80 %) ili arteriovenske malformacije (4-5 %). Incidencija SAH-a u Europi je oko 6.1 na 100000 stanovnika (56) uz velike razlike među regijama pa je naprimjer u Finskoj i Japanu zabilježena značajno veća incidencija od 28 odnosno 16 na 100000 (57). Većina studija također pokazuje da incidencija raste s dobi te je viša kod žena (3).

S druge strane, primjećuje se određena tendencija pada incidencije SAH-a u svijetu te je u periodu od 1955. i 2014. god. zabilježen pad od 1.7 % godišnje (58). Smanjivanje stope pušenja, liječenje hipertenzije te napredci u akutnom zbrinjavanju SAH-a i pratećih komplikacija, kao i preventivno liječenje aneurizmi igraju značajnu ulogu u tom smanjenju uz značajne razlike među državama. Naime, zemlje nižeg i srednjeg socioekonomskog statusa

imaju dvostruko veću incidenciju SAH-a u odnosu na zemlje višeg socioekonomskog statusa (59).

Međutim, SAH je i nadalje teška bolest s potencijalno smrtonosnim ishodom. Smrtnost kod SAH-a je oko 25-30 %, a još oko 30 % bolesnika nakon SAH-a ima trajni neurološki deficit, što znači da tek jedna trećina bolesnika ima zadovoljavajući oporavak (60). Smatra se da oko 10-15 % bolesnika ne doživi dolazak u bolnicu što čini incidenciju SAH-a još i većom (61). Za razliku od drugih vrsta moždanog udara, obolijevaju mlađe i radno sposobne dobne skupine s prosjekom dobi oko 55 godina.

1.2.1. Patofiziologija SAH-a

Prsnuće krvne žile i izljev krvi u subrahnoidalni prostor izaziva porast intrakranijskog tlaka koji može dovesti do direktnog oštećenja moždanog tkiva uslijed hernijacije mozga što rezultira komom ili čak naglom smrću. Povišenje intrakranijskog tlaka dovodi do narušavanja moždanog protoka krvi, a elementi krvi koji ulaze u subrahnoidalni prostor, prvenstveno fibrin, fibrinogen i raspadni produkti eritrocita dovode do aktivacije proupalnih stanica, migroglije i astrocita što rezultira vazokonstrikcijom, upalom i edemom (62).

Patofiziološke promjene koje nastaju mogu se podijeliti na ranu fazu koja se događa u prva tri dana ili rano oštećenje mozga i kasna ili odgođena moždana ozljeda koja se razvija od 3-7 dana. U prvoj ili akutnoj fazi uslijed narušenog moždanog protoka dolazi do prolazne globalne i fokalne ishemije (eng. *early brain ischemia*). Kasna ili odgođena moždana ishemija (eng. *delayed brain ischemia*, DCI) rezultat je upalnih zbivanja, prokoagulantnog stanja, mikrotromboza kortikalnih arterija i kortikalne šireće depresije te razvoja vazospazma, koji mogu rezultirati prolaznom, ali i trajnom ishemijom mozga (63).

1.2.2. Klinička slika

Kao korelat naglog porasta intrakranijskog tlaka javlja se glavobolja koja se najčešće opisuje „kao najjača u životu“ koja najčešće postiže svoj maksimum intenziteta u manje od jedne minute. Pored glavobolje česti simptom je mučnina s ili bez povraćanja, bolovi u vratu i ukočenost, epileptički napadi te žarišni neurološki znakovi poput klijenuti kranijalnih živaca (57, 64). Oko 40 % bolesnika može imati prolazni ili trajni poremećaj svijesti (65) i obično je povezan s lošijom prognozom, većom količinom krvi vidljivom na CT-u mozga ili razvojem

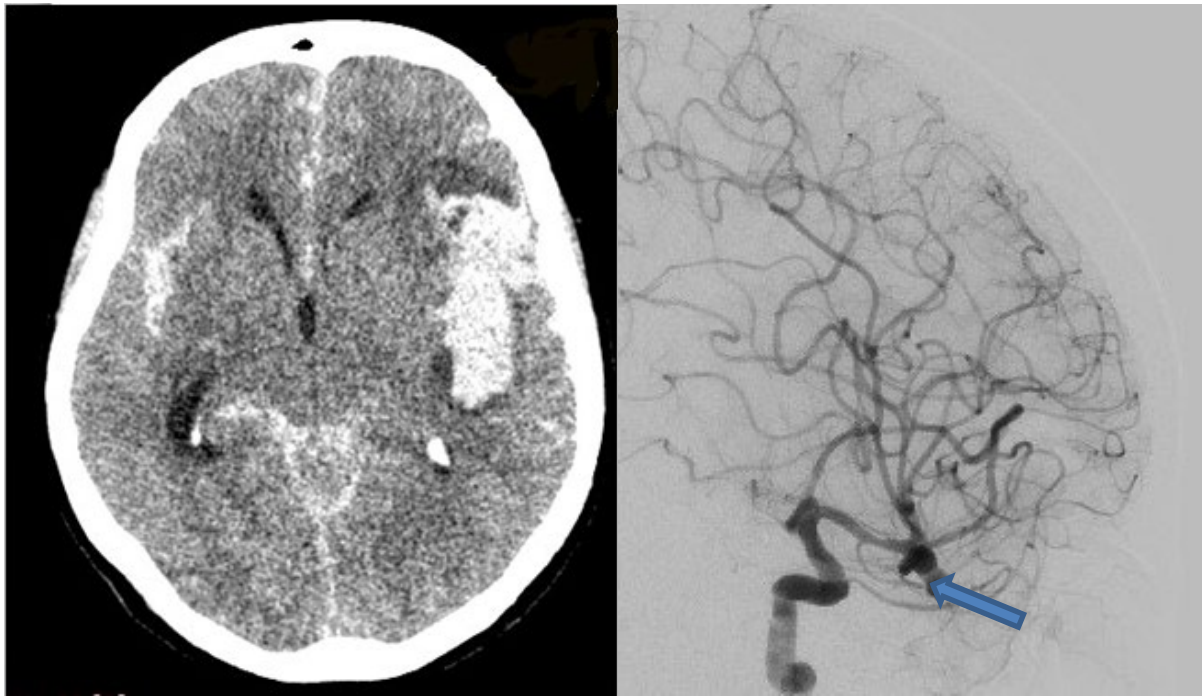
edema mozga. Uredan neurološki status ne isključuje dijagnozu te je u slučaju postavljene sumnje nužna žurna dijagnostička obrada.

Upozoravajuća ili „sentinel“ glavobolja se može javiti u 10-43 % bolesnika i znak je manjeg curenja krvi iz aneurizme (64). Radi se o prolaznoj glavobolji trajanja nekoliko sati. Može se javiti i nekoliko dana prije potpunog prsnuća, može biti blažeg intenziteta, ali je od velikog značaja i ne smije se podcijeniti u dijagnostičkom smislu.

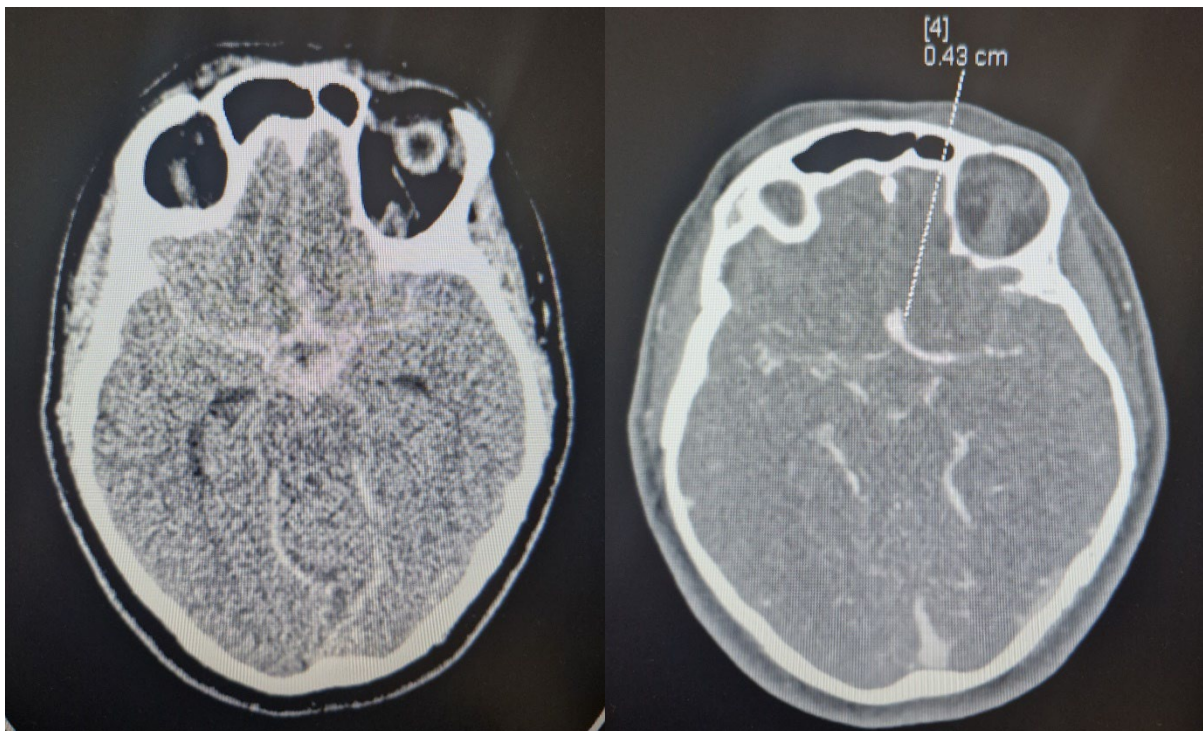
1.2.3. Dijagnostika

Osnova dijagnostike subarahnoidalnog krvarenja je nativna kompjutorizirana tomografija (MSCT) mozga, koja ukoliko se primjeni unutar 6h od početka simptoma ima osjetljivost do 98.7% (66). S vremenom ta osjetljivost pada te je nakon 7 dana praktički nevidljivo MSCT-om. Kod negativnog MSCT-a mozga, a prisutnom kliničkom sumnjom uputno je učiniti lumbalnu punkciju te laboratorijsku analizu likvora. Nalaz eritrocita u likvoru i kasantokromije govori u prilog SAH-a pod uvjetom da se ne radi o tzv. traumatskoj punkciji. MR mozga nije od velike praktične vrijednosti u akutnoj fazi, dijelom i zbog tehničkih poteškoća uslijed nesuradljivost bolesnika koji su često agitirani ili poremećene svijesti, ali u postakutnoj fazi MR mozga ima značaj kao i u kliničkom praćenju razvoja mogućih komplikacija.

Nakon postavljene dijagnoze SAH-a, unutar 24 sata poželjno je učiniti angiografiju radi prikaza krvnih žila mozga. Zlatni standard je digitalna subtrakcijska angiografija (DSA), ali zbog neinvazivnosti i praktičnosti primjene najčešće se inicijalno učini MSCT angiografija, koja ima osjetljivost oko 95 % aneurizme veće od 3 mm (67).



Slika 3. MSCT prikaz subarahnoidalnog krvarenja (lijevo) uslijed ruptуре aneurizme srednje cerebralne arterije (desno). Iz vlastite arhive.



Slika 4. MSCT prikaz subarahnoidalnog krvarenja (lijevo) uslijed ruptуре aneurizme prednje komunikantne arterije vidljive na MSCT angiografiji mozga (desno). Iz vlastite arhive.

Oko 15 % bolesnika sa SAH-om može imati negativnu inicijalnu angiografiju (68). Kod oko polovine takvih bolesnika kod ponovljene angiografije se utvrdi aneurizma, iako je prva bila negativna te se preporuča za svaki MCTA negativan SAH savjetuje učiniti kontrolno snimanje sa odmakom od 14-28 dana (58). Kod druge polovine bolesnika obično se radi o perimezencefaličkom SAH-u koji ima blažu kliničku sliku, manju količinu krvi vidljivu na MSCT-u mozga koja se nalazi oko perimezencefaličkih i prepontinih cisterni te u Silvijevoj pukotini dok se angiografijom isključuje postojanje aneurizme. Ima povoljan klinički tijek s rijetkim razvojem komplikacija poput hidrocefalusa ili ponovnih krvarenja (69).

1.2.4. Liječenje

Postupak s bolesnikom sa SAH-om u akutnoj fazi uključuje zbrinjavanje dišnog puta i održavanje stabilnih hemodinamskih parametara s ciljem održavanja normovolemije i stabilnog moždanog protoka. Hipertenzija se smatra čimbenikom rizika ponovne ruptуре te se savjetuje održavati vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka ispod 160 mmHg uz oprez od hipotenzije kojom se može dodatno pogoršati moždani krvni protok zbog nefunkcioniranja moždane autoregulacije (58).

Poželjno je da se bolesnici liječe u neurološkim jedinicama za intenzivno liječenje uz nadzor od strane neurologa intenziviste uz dostupnost multimodalnog pristupa liječenja. Osobito u centrima sa godišnjim obrtajem više od 35 bolesnika sa SAH-om što dokazano povećava šansu za povoljan ishod (58, 70)

Kod procjene težine kliničkog stanja bolesnika sa SAH-om koristimo se ocjenskim ljestvicama. U najširoj uporabi su Hunt-Hess ljestvica (71), ljestvica Svjetskog udruženja neurokirurga (eng. World Federation of Neurological Surgeons, WFNS) (72) te Fisherova ljestvica (73).

Hunt-Hess i WFNS ljestvica imaju značaj u prognostičkom smislu (veći broj bodova znači veću smrtnost) dok Fisherova ljestvica opisuje količinu krvi u subarahnoidalnom prostoru i postojanje krvi u ventrikularnom sustavu na osnovi MSCT-a mozga te pomaže u predviđanju vazospazma kao česte komplikacije SAH-a (Tablica 1.).

Stupanj	Ljestvica svjetskog udruženja neurokirurga (WFNS)	HUNT – Hess ljestvica (HH)	Fisherova ljestvica
1	GCS 15, bez žarišnih neuroloških ispada	Blaga glavobolja	Bez krvi u subarahnoidalnom prostoru
2	GCS 13-14, bez žarišnih neuroloških ispada	Umjerena do teška glavobolja, nuhalna rigidnost, klijenut kranijjskih živaca	Difuzni ili tanki sloj krvi, bez ugruška
3	GCS 13-14 uz žarišne neurološke ispade	Pospanost, smetenost, blagi žarišni deficit	Deblji sloj SAH-a
4	GCS 7-12	Stupor, hemipareza	ICH/IVH uz difuzni sloj SAH-a ili bez njega
5	GCS 3-6	Koma, decerebracijska postura	-

Tablica 1. Usporedba ocjenskih ljestvica: Hunt i Hess ljestvica (prema Hunt & Hess 1968 (62)), ljestvica Svjetskog udruženja neurokirurga (prema Drake et al. 1988 (63)) i Fisherova ljestvica (prema Fisher i sur. 1980. (64)).

Najteža komplikacija SAH-a je ponovno krvarenje iz aneurizme koja može imati smrtnost i do 80 %, a koja se prezentira naglim pogoršanjem neurološkog statusa (74). Javlja se najčešće unutar prva 24 sata, a čak trećina ponovnih krvarenja događa se u prva tri sata. Češće je u bolesnika s inicijalno težom kliničkom slikom, većim aneurizmama, gubitkom svijesti te kod bolesnika s povišenim sistemskim krvnim tlakom. Najbolja metoda sprečavanja ponovljenog krvarenja je rano isključenje aneurizme iz cirkulacije jednom od metoda, endovaskularno ili neurokirurški. Iako studije nisu potvrdile je li bolje obaviti zahvat u prvih 12 ili 72 h, ipak se savjetuje operaciju napraviti što je ranije moguće (58).

U slučajevima intracerebralnog hematoma i edema mozga može doći do porasta intrakranijskog tlaka koji može narušiti moždani protok. Medikamentna terapija otopinom manitola ili 3 % otopinom NaCl-a može biti učinkovita (75), a u nekim slučajevima potrebno je učiniti neurokiruršku evakuaciju hematoma ili dekompresijsku kraniotomiju.

Vazospazam je najčešća komplikacija SAH-a, najizraženiji je između 7. i 10. dana, a zatim se postupno smanjuje i nestaje nakon 21. dana bolesti. Radiološki prikaz suženja krvne žile koji upućuje na razvoj vazospazma se može pronaći i u do 40 % slučajeva iako često nema klinički značaj. Najvažnija posljedica vazospazma je odgođena moždana ishemija (76) koja je značajan prediktor lošeg ishoda kod bolesnika sa SAH-om. Obzirom da znaci DCI mogu nastati i u odsustvu vazospazma, pretpostavlja se da u patofiziologiji vjerojatno sudjeluju i drugi mehanizmi poput već spomenutih mikrotromboza kortikalnih arterija, upalne reakcije i kortikalne šireće depresije. One mogu izazvati prolazno ili trajno neurološko pogoršanje koje se na CT-u verificira kao ishemijske lezija mozga. U prevenciji i liječenju vazospazma prema važećim smjernicama koristi se primjena nimodipina u trajanju od 21 dan. Prema ranijim preporukama koristila se i tzv. trostruka H terapija (hipervolemija, hipertenzija i hemodilucija) međutim zbog opasnosti od volumenog opterećenja srca sadašnje preporuke idu u smislu održavanja euvolemije te induciranja hipertenzije. U odrabranim slučajevima primjenjuje se intraarterijska primjena vazodilatatora, balon angioplastika i statini (58). Transkranijски dopler, MSCT angiografija te CT i MR perfuzija su dijagnostičke metode kojima se može pratiti razvoj vazospazma.

Hidrocefalus nastaje u oko 15-85 % slučajeva kod bolesnika sa SAH-om, a otprilike polovica bolesnika zahtijeva vanjsku ventrikularnu drenažu. Češće nastaje kod bolesnika s intraventrikularnim krvarenjem ili u slučaju aneurizmi stražnje cirkulacije. Pretpostavljeni mehanizam je stvaranje ugrušaka u ventrikularnom sustavu mozga potaknutih upalom koji opstruiraju cirkulaciju likvora (77).

Simptomatske epileptičke atake se mogu javiti kod oko jedne četvrtine bolesnika, bilo da su inicijalni simptom ili se događaju tijekom liječenja. Međutim, rutinska preventivna antikonvulzivna terapija obično nije opravdana. Poželjno je 72h monitoriranje putem EEG-a, osobito za bolesnike koji imaju povećan rizik razvoja epileptičkih napadaja kao što su bolesnici koji imaju neki stupanj poremećaja svijesti, ako je krvareća aneurizma smještena na srednjoj moždanoj arteriji te u slučaju hidrocefalusa. U ovim situacijama dolazi u obzir i preventivno

uvođenje antiepileptika (58). Čini se da endovaskularno liječene aneurizme pokazuje nižu stopu epileptičkih napada u odnosu na one liječene neurokirurški (78).

Bolesnici sa SAH-om nerijetko razvijaju kardiološke i pulmonalne komplikacije. Na primjer, neurogeni plućni edem može biti uzrokom smrti kod oko 12 % bolesnika sa SAH-om a do jedne trećine bolesnika može imati aritmije i/ili povišene vrijednosti troponina I (79, 80). Kontinuiranim praćenjem EKG-a i redovnim kontrolama laboratorijskih nalaza u sklopu zbrinjavanja bolesnika u jedinicama intenzivnog liječenja omogućava se pravodobno prepoznavanje i liječenje ovih stanja.

1.3. Neurokirurško liječenje aneurizmi

Kirurško liječenje intrakranijskih aneurizmi postavljanjem kopče na vrat aneurizme poznata je metoda dugi niz godina, a prvi slučaj je opisan 1937. godine (81). Metoda podrazumijeva otvorenu kraniotomiju s prikazom aneurizme te postavljanjem metalne kopče na vrat iste čime se ona isključuje iz cirkulacije. Uvođenjem mikroskopije 1960-ih smanjuje se do tad veliki broj komplikacija zahvata (82). S vremenom se mijenja pristup aneurizmama skraćujući udaljenost od mjesta incizije do mjesta aneurizme kao i materijali od kojih su napravljene kopče, primjenjujući bolje podnošljive legure (83-85). Ovim promjena u tehnici značajno se smanjio do tada visoki mortalitet i morbiditet, a postupak trajne okluzije aneurizme raste čak do 95 % (86). Na efikasnost metode utječe i iskustvo operatera te centri s više od 20 bolesnika godišnje imaju bolje rezultate od onih koji imaju na primjer manje od 5 bolesnika godišnje (87). Korištenjem ultrazvučne fluorimetrije tijekom operacije i Doppler sonografije kojom se kontrolira prohodnost krvne žile intraoperativno kao i monitoriranje moždane funkcije poboljšavaju ishode (88).

Prednost neurokirurškog zbrinjavanja aneurizmi je mogućnost evakuiranja intracerebralnog hematoma te pristup periferno smještenim aneurizmama. Zbog velikog postotka trajne okluzije preporuča se kod mlađih bolesnika te kod aneurizmi koje vrše kompresiju na moždane strukture.

Međutim, neurokirurško liječenje postavljanjem metalnih kopči je i dalje invazivan zahvat koji zahtjeva dobar prikaz aneurizme te ostavlja mogućnost oštećenja moždanog tkiva kao i krvne žila izazivajući bilo krvarenje ili trombozu. Prema studiji Taha, NM et al (89)

postotak komplikacija je značajnih 19 %. Postotak komplikacija je još i veći kod aneurizmi u stražnjoj cirkulaciji, kod starijih bolesnika te bolesnika lošijeg kliničkog stanja.

1.4. Endovaskularno liječenje aneurizmi

Endovaskularno umetanje zavojnica je relativno novija metoda liječenja intrakranijskih aneurizmi. Metoda obuhvaća prolazak kateterom kroz perifernu arteriju, najčešće femoralnu, do moždane cirkulacije i precizno umetanje zavojnice u aneurizmu, gdje se onda događa tromboza posljedično stazi krvi (90). Godine 1991. Guglielmi opisuje okluziju aneurizme upotrebom odvojivih platinastih zavojnica, što se smatra početkom liječenja endovaskularnom metodom, dok FDA odobrava kliničku primjenu 1995.godine (91). Zavojnice se sastoje od tanke platinaste žice koja je spojena s žicom guralicom. Mehanizam odvajanja može biti po elektrolitskom, termalnom, mehaničkom ili hidrauličkom principu.

U svojim počecima nastala je kao nadopuna neurokirurškom liječenju rizičnih bolesnika kao što su oni starije dobi i težeg kliničkog stanja te teško dostupnih aneurizmi, ali se metoda od svojih početaka ubrzano razvijala i usavršavala (92).

Zahvat embolizacije zavojnicama se provodi u općoj anesteziji da bi se osigurala imobilizacija pacijenta te omogućilo praćenje vitalnih parametara uz sistemsku primjenu heparina. Preduvjet uspješnog postavljanja zavojnice je postavljanje mikrokatetera i mikrožice u fundus aneurizme. Nakon odvajanja zavojnica može poprimiti različit oblik unutar aneurizme manipulacijama od strane operatera (91). Prilagodba zavojnica malog promjera od 1 mm uz veću mekoću se smanjila pojavnost periproceduralne ruptуре kao komplikacije i omogućilo se uspješnije liječenja čak i vrlo malih aneurizmi. S druge strane, zavojnice šireg promjera su se pokazale pogodnije za veće aneurizme.

Parcijalno „koilanje“ aneurizmi se koristi kod embolizacije aneurizmi širokog vrata kod bolesnika sa SAH-om (93). Da bi se izbjeglo postavljanje potpornice (eng. „stent“) koje zahtjeva pripremu bolesnika i dvojni antiagregacijsku terapiju, a koja je potencijalno rizična kod bolesnika sa SAH-om jer može otežavati naknadne kirurške zahvate drenaže hidrocefalusa i slično, može se primjeniti djelomično umetanje zavojnica radi zaštite od ponovnog krvarenja. Potom se u odgođenoj fazi uz antiagregacijsku pripremu postavi potpornica.

Jedna od novina su i bioaktivne zavojnice koje su zahvaljujući premazu bioaktivnim materijalom trebale pokazivati bolje pakiranje i manju stopu recidiva punjenja aneurizme. Međutim, provedene studije nisu uspjele potvrditi superiornost bioaktivnih u odnosu za obične platinaste zavojnice (94).

Tzv. širokobazne aneurizme su one koje imaju omjer visine kupole i širine vrata manje od 2:1. Za uspješnu embolizaciju ovakvih aneurizmi potrebna je endovaskularna tehnika remodeliranja poput balon angioplastike. Postavljanje balonskog katetera u matičnu krvnu žilu i njegovo napuhivanje omogućuje da zavojnice zauzmu bolji položaj unutar aneurizme čime se dobija na njihovoj stabilnosti. Po rezultatima većine studija ovom metodom nema povećanja proceduralnih komplikacija u odnosu na klasično „koilanje“ (95, 96).

Nadalje, embolizacija širokobaznih aneurizmi se može postići postavljanjem potpornice u lumen arterije. Intrakranijska potpornica sprječava pomicanje zavojnica u lumen arterije, ali također potiče endotelizaciju te dodatno reducira dotok krvi u aneurizmu, što doprinosi trombozi aneurizme (97). Primjena potpornice je prvenstveno namijenjena nerupturiranim aneurizmama jer zahtjeva primjenu dvojne antiagregacijske terapije, a iznimno se može primjeniti kod bolesnika sa SAH-om. Najmanje tri dana prije procedure potrebno je svakodnevno uzimati 75mg klopidozola i 100mg acetilsalicilne kiseline (ASK). Može se primjeniti i tzv. *loading* doza 300mg klopidozola i 325mg ASK dan prije zahvata ili minimalno 5 sati prije zahvata uz gastroprotekciju. Tijekom zahvata može se primjeniti infuzija GP IIb/IIIa inhibitora da se premosti vremenski period do početka djelovanja dvojne terapije.

Potpornica za preusmjerenje protoka (eng. „*flow diverter*“) je novijeg datuma. Tubularnog je izgleda ima ima nešto veću metalnu površinu od standardne potpornice te preusmjerava i reducira protok u aneurizmi izazivajući stazu krvi i trombozu (98). Potrebna je također prethodna priprema bolesnika dvojnomo antiagregacijskom terapijom radi sprječavanja tromboembolijskih incidenata koja se nastavlja uzimati 6 mjeseci nakon zahvata, a potom se ASK nastavlja uzimati doživotno.

Upotreba stentova dovela je do većeg postotka potpunog zatvaranja aneurizme i manje učestalosti rekanalizacije.



Slika 4. DSA prikaz intrakranijske aneurizme (označeno strelicom) prije i poslije endovaskularnog liječenja uz pomoć zavojnica. Iz vlastite arhive.

Komplikacije endovaskularnog liječenja možemo podijeliti na tromboembolijske i hemoragijske incidente te komplikacije vezane za endovaskularni materijal. Tromboembolijski incidenti mogu biti klinički vidljivi u smislu neurološkog deficita ili asimptomatski tj. samo radiološki utvrđeni što je puno češće. Izvor embolusa može biti endovaskularni materijal (kateteri, zavojnice, mikrokater), ruptura aterosklerotskog plaka ili disekcija krvne žile. Primjenom intraarterijske trombolize ili mehaničke trombektomije u nekim slučajevima može se ugrušak ukloniti. Da bi smanjili incidenciju tromboembolijskih događaja kod nerupturiranih aneurizmi preporuča se intraproceduralna heparinizacija, te dvojna antiagregacijska terapija. Najteža komplikacija endovaskularnog zahvata je intraproceduralna ruptura aneurizme. Uzrok je obično perforacija stijenke aneurizme mikrožicom ili zavojnicom, ali također je moguća i spontana ponovljena ruptura aneurizme tijekom zahvata (99).

Ako govorimo o komplikacijama vezanim uz endovaskularni materijal, postoji mogućnost da dio zavojnice protrudira ili migrira iz aneurizme u lumen matične krvne žile te tako može činiti podlogu za formiranje tromba (100). Manipulacijama uz pomoć mikrožice može se postići povlačenje zavojnice, a u pojedinim slučajevima se postavi potpornica, dok u najtežim slučajevima dolazi u obzir mikrokirurško uklanjanje (101).

Razvoj potpornica i preusmjerivača protoka doprinosi uspješnom liječenju sve većeg broja aneurizmi različitih oblika i širine vrata endovaskularnim putem. Jedan od nedostataka

endovaskularnog liječenja prema brojnim dosadašnjim studijama je relativno nizak postotak potpunog zatvaranja aneurizme koji se postiže u prosjeku u oko 60-70 % slučajeva te rekanalizacije aneurizmi što dovodi do ponavljanja zahvata u nekih pacijenata (102, 103). U modernije varijante ove tehnike spadaju korištenje tekućih embolizacijskih sredstava koje se za sada koriste u samo pažljivo odabranim slučajevima (104, 105).

1.5. Problematika istraživanja

Još uvijek nije određen jedinstven pristup liječenju nerupturiranih aneurizmi kao što nije do kraja poznat njihov prirodni tijek. Budući se nerupturirane aneurizme relativno često nalaze u općoj populaciji (0.2 do 10 %), svaki doprinos u predviđanju njihovog daljnjeg razvoja može pomoći pri donošenju odluke o liječenju. Također, kriteriji za izbor tehnike liječenja rupturiranih i nerupturiranih nije do kraja jasan čak i u onim ustanovama koje imaju na raspolaganju obje tehnike. Dosadašnje randomizirane studije koje su uspoređivale rezultate liječenja bolesnika sa rupturiranim aneurizmama endovaskularnom embolizacijom i neurokirurškom operacijom, daju prednost endovaskularnoj metodi u smislu manjeg mortaliteta i morbiditeta.

Nadalje, obzirom da se često radi o bolesnicima mlade i srednje životne dobi, potrebni su dugoročni rezultati liječenja, odnosno dokazi u smislu trajnosti i sigurnosti endovaskularnog liječenja. Koliko na odluku o liječenju kao i tehniku liječenja utječu karakteristike bolesnika te aneurizmi još je predmet rasprava.

2. CILJEVI RADA I HIPOTEZE:

CILJEVI:

Ciljevi ovog istraživanja su:

Primarni cilj:

- utvrditi povezanost veličine i lokalizacije intrakranijske aneurizme s rizikom rupture intrakranijske aneurizme

Sekundari ciljevi:

- utvrditi demografske (dob i spol) te kliničke (pušenje, hipertenzija) značajke bolesnika i povezati ih sa rizikom rupture

- utvrditi učinkovitost i sigurnost endovaskularnog liječenja intrakranijskih aneurizmi

- ispitati učinkovitost i trajnost rezultata liječenja nakon prosječno 5.5 - godišnjeg praćenja endovaskularno liječenih aneurizmi.

HIPOTEZE:

7.1. Karakteristike aneurizmi kao što su veličina i smještaj na pojedinoj krvnoj žili utječu na rizik rupture aneurizmi.

7.2. Starija dob bolesnika, ženski spol, hipertenzija i pušenje povećavaju rizik rupture aneurizmi.

7.3. Endovaskularno liječenje je sigurno i učinkovito za liječenje rupturiranih i nerupturiranih aneurizmi.

3. ISPITANICI I METODE ISTRAŽIVANJA

3.1. Ispitanici

Prikazali smo rezultate 318 bolesnika sa ukupno 402 aneurizme koje su dijagnosticirane u ESO certificiranom centru za moždani udar Kliničkog bolničkog centra Zagreb između siječnja 2011. godine i lipnja 2016. godine. Uključeni su svi bolesnici kojima je dijagnosticirana intrakranijska aneurizma, bilo rupturirana ili nerupturirana koji su liječeni endovaskularnom tehnikom u našem centru. Bolesnici koji su liječeni neurokirurški su isključeni iz studije, kao i bolesnici koji su izgubljeni iz praćenja. Isključili smo također bolesnike koji su imali aneurizme kombinirane sa arteriovenskom malformacijom, fistulom ili sindromom moyamoya kao i bolesnike koji nisu imali potpunu dokumentaciju (npr. bolesnici kojima nedostaje digitalna subtrakcijska angiografija jer su umrli prije procedure).

3.2. Metode

Svi podaci o pacijentima su prikupljeni i obrađeni uz odobrenje Etičkog povjerenstva KBC-a Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu u skladu s Helsinškom deklaracijom (klasa: 8.1-24 /82-2, broj odobrenja: 02 /013 AG).

Analizirali smo karakteristike aneurizmi (lokalizaciju, promjer, status rupture te morfološke promjene tijekom perioda praćenja), karakteristike bolesnika (dob, spol i dva čimbenika rizika: hipertenziju i pušenje) te ishode liječenja (morbidity i mortalitet). Dobiveni podaci su podijeljeni u dvije skupine - rupturiranih i nerupturiranih aneurizmi, te su međusobno analizirani i uspoređivani. Praćena je pojavnost i tip periproceduralnih komplikacija (ishemijske, hemoragijske, migracija endovaskularnog materijala i hidrocefalus).

Uspješnim endovaskularnim zahvatom smatrali smo kompletnu okluziju aneurizme uz očuvanu prohodnost matične krvne žile. Funkcionalni klinički ishod je definiran modificiranom Rankin skalom (mRS) koja se sastoji od sedam stupnjeva invalidnosti (0 označava stanje potpune neovisnosti, bez invalidnosti, a 6 smrt). Morbidity smo definirali kao mRS 4-5, a mortalitet kao mRS 6.

Pacijenti su praćeni između 3 i 82 mjeseca. Redovno praćenje se sastojalo od kliničkog pregleda i angiografije. Kontrolna magnetska angiografija (MRA) se provodila nakon 3 mjeseca od zahvata. Nakon nje slijedila je digitalna subtrakcijska angiografija (DSA) koja se provodila u razmaku 6-12 mjeseci, ovisno o nalazu MRA. Rupturirane kao i nerupturirane aneurizme su potom praćene jednom godišnje nekom od neinvazivnih angiografskih metoda, obično MRA. U slučaju rasta aneurizme ili promjene u morfologiji, učinila bi se DSA, nakon

koje bi slijedio endovaskularni zahvat na praćenju aneurizmi. Klinički status pacijenta se pratio pomoću mRS skale tijekom redovnog posjeta neurologu.

U ovoj disertaciji prikazat će se i preliminarni rezultati praćenja 88 konzervativno liječenih aneurizmi kojima smo također analizirali karakteristike aneurizmi (lokalizaciju, promjer i status rasta tijekom perioda praćenja). Dobiveni rezultati su podijeljeni u tri skupine: solitarne, konzervativno liječene aneurizme kod bolesnika sa nerupturiranim aneurizmama i konzervativno liječene kod bolesnika sa rupturiranim aneurizmama te su međusobno analizirani i uspoređivani.

3.3. Statistički postupci

Skupovi podataka analizirani su ovisno o korištenoj mjernoj ljestvici. Univarijatna analiza provedena je korištenjem hi-kvadrat testa (χ^2) i Fisherovog egzaktnog testa (p) za kategoričke varijable. Pretpostavke za ove testove uključuju kategoričke podatke, međusobno isključive kategorije i neovisnost ispitivanih skupina. Osim toga, za kontinuirane podatke korišten je Studentov t-test s prihvatljivim vrijednostima za zakrivljenost i kurtozu. Za ordinalne skupove podataka koristili smo neparametrijski Mann–Whitneyev U test, izražen kao Z-rezultat. Spearmanova korelacija ranga (Spearmanov ρ) korištena je za usporedbu odnosa između rednih ili rangiranih varijabli. Točkaste biseralne korelacije (rpb) provedene su kako bi se usporedio odnos između dviju varijabli kada je jedna od varijabli bila dihotomna. Binarna logistička regresijska analiza koja pretpostavlja povezanost između skupa nezavisnih varijabli i binarne ovisne varijable korištena je za testiranje prediktora ponovne embolizacije (loš ishod - mRS ≥ 4 , komplikacije i ponovno liječenje). Rezultati su izraženi kao omjeri izgleda (ORs) s 95% intervalima pouzdanosti (CI) i p-vrijednostima. Deskriptivna statistika sažeta je kao N, postotak, srednja vrijednost i standardna odstupanja. Za određivanje razine značajnosti učinka korišten je prag od $p < 0,05$. Analiza podataka obavljena je programom Statistica 12.

4. RESULTATI

4.1. Demografska i klinička obilježja ispitanika

Od 318 pacijenata s aneurizmom koji su sudjelovali u ovoj studiji, 73.58 % su bile žene, a 26.42 % muškarci. Srednja dob sudionika bila je 54.13 ± 12.31 godina (Mžene = 55.61 ± 12.08 ; Mmuškarci = 50.56 ± 10.81), a dobni raspon bio je od 18 do 89 godina. Ukupno 56.71 % pacijenata imalo je nerupturirane intrakranijalne aneurizme, a 43.28 % imalo je rupturirane aneurizme. Većina intrakranijalnih aneurizmi zabilježenih kod pacijenata bila je solitarna (57.96 %), dok je 42.03 % bilo multiplih.

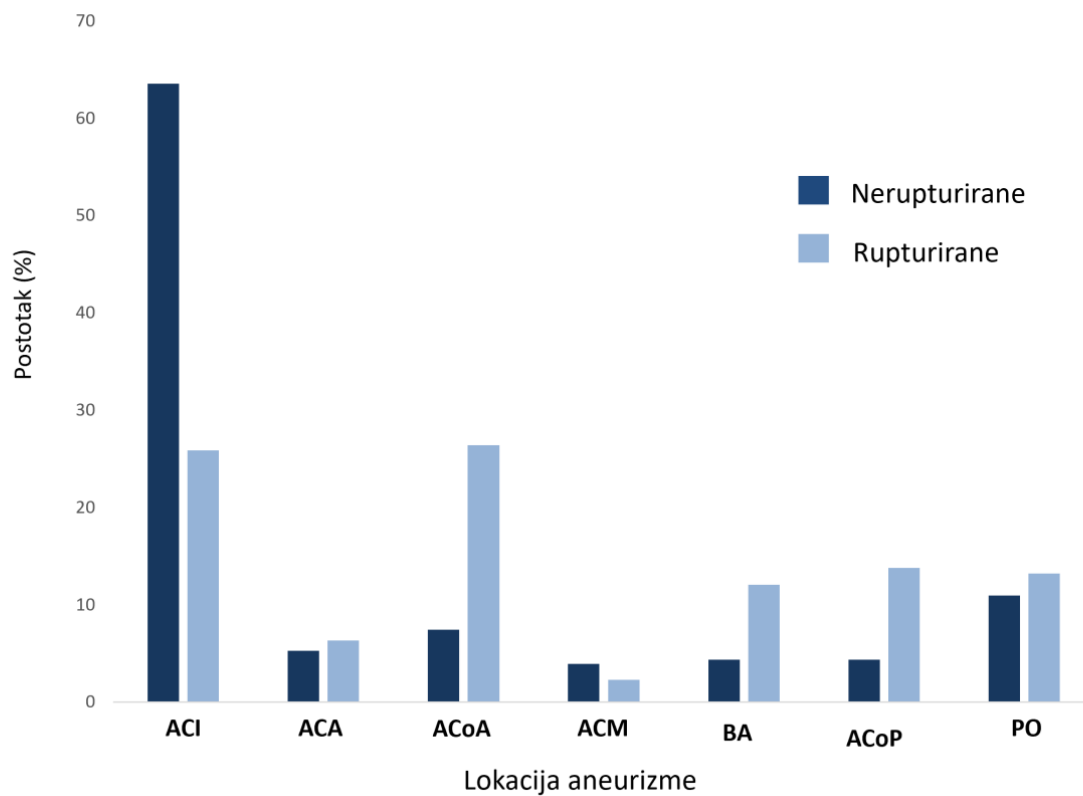
4.2. Rezultati

Ukupno je zabilježeno 228 nerupturiranih aneurizmi (UA) i 174 rupturiranih aneurizmi (RA) kod pacijenata. Nije pronađena značajna razlika u srednjoj vrijednosti dobi između pacijenata s UA i RA ($t = 0.31$; $p = 0.75$). U omjeru spolova, značajno više žena ($\chi^2 = 12.7$; $p < 0.001$) pronađeno je u skupini RA (UA = 50.78 %; RA = 68.60 %). Razlika između skupina UA i RA u vezi s hipertenzijom ($\chi^2 = 0.58$; $p = 0.44$) i pušačkim navikama ($\chi^2 = 2.23$; $p = 0.32$) nije bila značajna.

Usporedili smo karakteristike 228 zabilježenih UA i 174 RA. Značajne razlike između dviju skupina pronađene su u tipu aneurizme (solitarna/višestruka) ($\chi^2 = 16.88$; $p < 0.001$) i mjestu aneurizme ($Z = -6.12$; $p < 0.001$). Višestruke aneurizme bile su zastupljenije kod UA (50.88 %) nego kod RA (30.46 %).

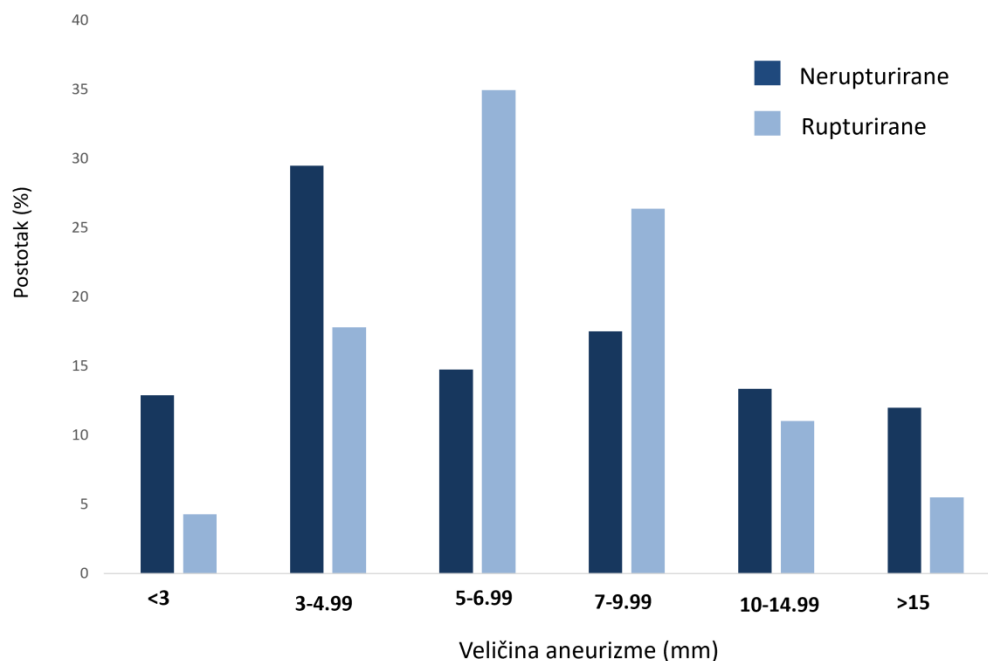
Što se tiče lokacije, većina aneurizmi kod UA nalazi se na ACI (63.59 %) i PO (10.96 %). Kod RA, lokacija aneurizme najčešće je bila na ACoA (26.43 %) i ACI (25.86 %) (Graf 1.).

Najviše rupturiranih aneurizmi bilo je promjera 5-7 mm, ali razlike u rasponu veličina aneurizmi između dviju skupina nisu bile značajne ($Z = -1.38$; $p = 0.16$) (Graf 2.).



Graf 1. Prikaz učestalost aneurizmi na pojedinoj krvnoj žili za UA i RA.

Skraćenice: ACI—unutarnja karotidna arterija; ACA—prednja cerebralna arterija; ACoA—prednja komunikantna arterija; ACM—srednja cerebralna arterija; BA—bazilarna arterija; ACoP—stražnja komunikantna arterija; PO—ostale arterije stražnje cirkulacije.



Graf 2. Prikaz učestalosti aneurizmi ovisno o veličini (promjer) u skupini UA i RA.

Ishod endovaskularne embolizacije između skupina UA i RA nije bio značajan ($\chi^2 = 1.15$; $p = 0.28$). Većina pacijenata imala je dobar rezultat u smislu kompletne okluzije aneurizme bez okluzije matične krvne žile (UA = 66.67 %; RA = 61.49 %). Vezano za ishod aneurizmi, pronađena je značajno viša stopa ponovnog tretmana (doembolizacije) kao parametra uspješnog embolizacijskog liječenja ($\chi^2 = 5.04$; $p = 0.02$) u skupini RA (UA = 9.21%; RA = 16.66 %) (Tablica 1.)

Tablica 1. Prikaz ishoda endovaskularnog liječenja UA i RA.

Aneurizme	Nerupturirane (N = 228)	Rupturirane (N = 174)	Test	<i>p</i> Value
Ishod embolizacije n (%)				
Dobar rezultat	152 (66.67)	107 (61.49)	$\chi^2 = 1.15$	0.28
Doembolizacija	21 (9.21)	29 (16.66)	$\chi^2 = 5.04$	0.02 *
Rekanalaziacija do 3 mm	56 (24.56)	36 (20.68)	$\chi^2 = 0.84$	0.35
Rast aneurizme	4 (1.75)	0 (0)	$\chi^2 = 3.08$	0.07

Skraćenice: * $p < 0.05$; ** $p < 0.001$

Tijekom embolizacije bez periproceduralnih komplikacija je prošlo 87.7% slučajeva UA 80.4% RA, a najčešća komplikacija je bila ishemija uz značajne razlike među skupinama. Periproceduralna ruptura se dogodila tijekom 2.29 % embolizacija UA i 0.87 % RA (Tablica. 2.).

Tablica 2. Postotak periproceduralnih komplikacija tijekom embolizacije UA i RA.

Aneurizme	Nerupturirane (N = 228)	Rupturirane (N = 174)	Test	p Value
Periproceduralne komplikacije, n (%)				
Nema	200 (87.71)	140 (80.45)		
Migracija end.materijala	8 (3.50)	4 (2.29)		
Ishemija	11 (4.82)	14 (8.04)	Z = -2.01	0.04 *
Ruptura	2 (0.87)	4 (2.29)		
Hidrocefalus	2 (0.87)	0 (0)		

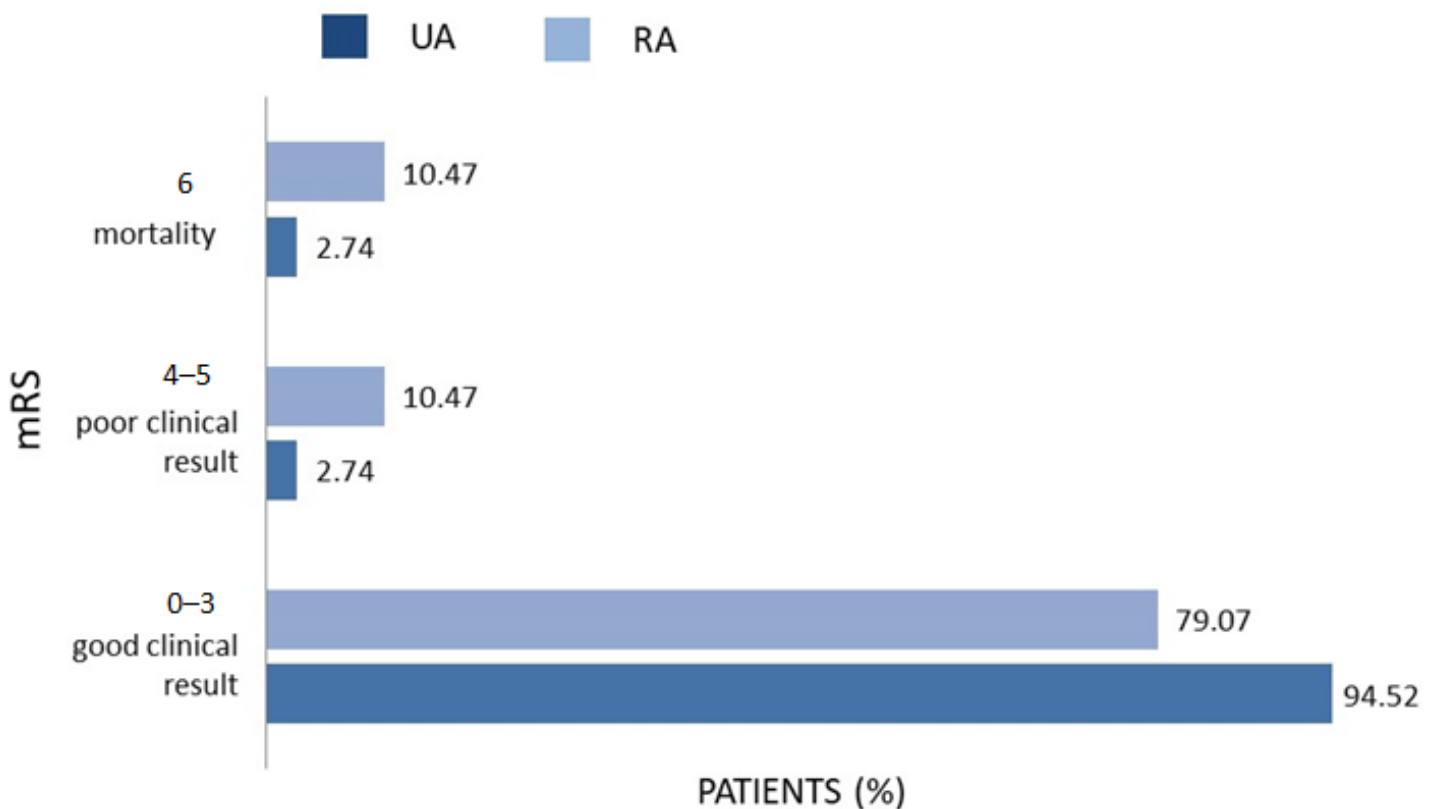
U liječenju rupturiranih aneurizmi najviše su se koristile samo zavojnice u više od 88% slučajeva, a u liječenju nerupturiranih zavojnice (77.5 %) i zavojnice u kombinaciji sa potpornicom (29.82%) uz statistički značajnu razliku (Z = 6.57; p < 0.001) (Tablica 3.)

Tablica 3. Prikaz vrste korištenog endovaskularnog materijala tijekom embolizacije UA i RA.

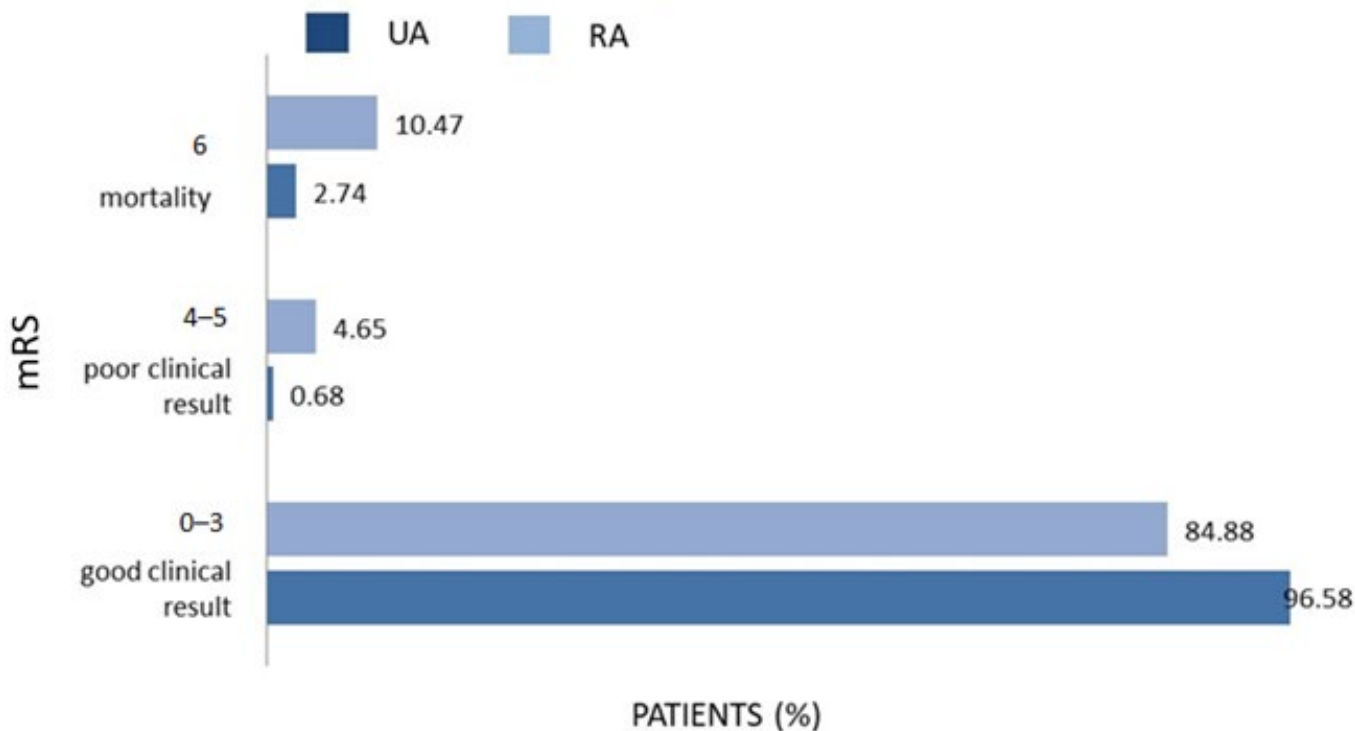
Aneurizme	Nerupturirane (N = 228)	Rupturirane (N = 174)	Test	p Value
Vrsta endov.materijala, n (%)				
Samo zavojnica	135 (77.58)	154 (88.50)		
Zavojnica + potpornica	68 (29.82)	18 (10.34)	Z = 6.57	<0.001 **
Samo potpornica	25 (10.96)	2 (1.14)		

Skraćenice: * p < 0.05; ** p < 0.001

Pacijenti s rupturiranim aneurizmama (RA) imali su značajno viši udio bolesnika mRS skupini 6 (smrtni ishod) prilikom otpusta (10.47 %) i na kraju praćenja pacijenata (10.47 %) u usporedbi s grupom nerupturiranih aneurizmi (UA) koja je imala 2.74 %. Dobar klinički rezultat pri otpustu (mRs skor 0-3) je imao 79 % bolesnika u RA skupini i 94.5 % bolesnika u UA skupini, a na kraju praćenja 96.5 % u UA, odnosno 85 % u RA skupini. Na grafovima 1 i 2 prikazana je distribucija mRS rezultata prilikom otpusta i na kraju praćenja.



Graf 3. Raspodjela mRs skorova pri otpustu kod UA (N=228) i RA (N=174) mRS—modificirani Rankin skor (0–6).



Graf 4. Raspodjela mRS skorova na kraju praćenja u skupini UA (N=228) i RA (N=174)

mRS- modificirana Rankinova skala (0–6).

U Tablici 4 prikazane su korelacije između relevantnih kliničkih varijabli za sve pacijente (N = 318). Pronađena je značajna, ali slaba korelacija između spola i ruptur aneurizme ($r = 0.12$; $p < 0.05$). Osim toga, ruptura aneurizme značajno je korelirala s lokalizacijom aneurizme ($r = 0.30$; $p < 0.05$), mRS pri otpustu ($r = 0.21$; $p < 0.05$) i mRS na kraju praćenja pacijenata ($r = 0.18$; $p < 0.05$). Rezultati ne ukazuju na značajnu korelaciju između doembolizacije ($r = 0.11$; $p > 0.05$) i perioperativnih komplikacija s rupturom aneurizme ($r = 0.09$; $p = 0.08$; $p > 0.05$).

Tablica 4. Korelacije (ρ , rpb) između važnih kliničkih varijabli (N=318).

	UA/RA
Spol	0.12 *
Pušenje	-0.05
Hipertenzija	-0.00
Solitarne/Multiple	0.07
Lokalizacija	0.30 *
Promjer	-0.11
Kasne komplikacije	-0.02
Doembolizacije	0.11
mRS otpust	0.21 *
mRS kraj praćenja	0.18 *
Periproceduralne komplikacije	0.10 *

Skraćenice: * $p < 0.05$.

4.3. Prediktori kliničkog ishoda

U analizi binarne logističke regresije, ruptura aneurizme (OR = 2.20; $p = 0.04$; CI = 1.01–4.82), spol (OR = 2.41; $p = 0.03$; CI = 1.06–5.44) i tip aneurizme (solitarna/multipla) (OR = 3.47; $p = 0.001$; CI = 1.63–7.39) ostali su značajni prediktori doembolizacije (parametar uspješnosti embolizacijskog liječenja) (Tablica 5).

Ruptura aneurizme bila je značajan prediktor lošeg kliničkog ishoda (OR = 0.02; $p < 0.001$; CI = 0.01–0.10). Nadalje, dobili smo da je promjer utvrđen kao značajan prediktor lošeg ishoda (OR = 1.82; $p < 0.001$; CI = 1.43–2.31), komplikacija (OR = 1.33; $p = 0.05$; CI = 1.09–1.63) i ponovnog tretmana (OR = 1.49; $p < 0.001$; CI = 1.19–1.86) (Tablica 5).

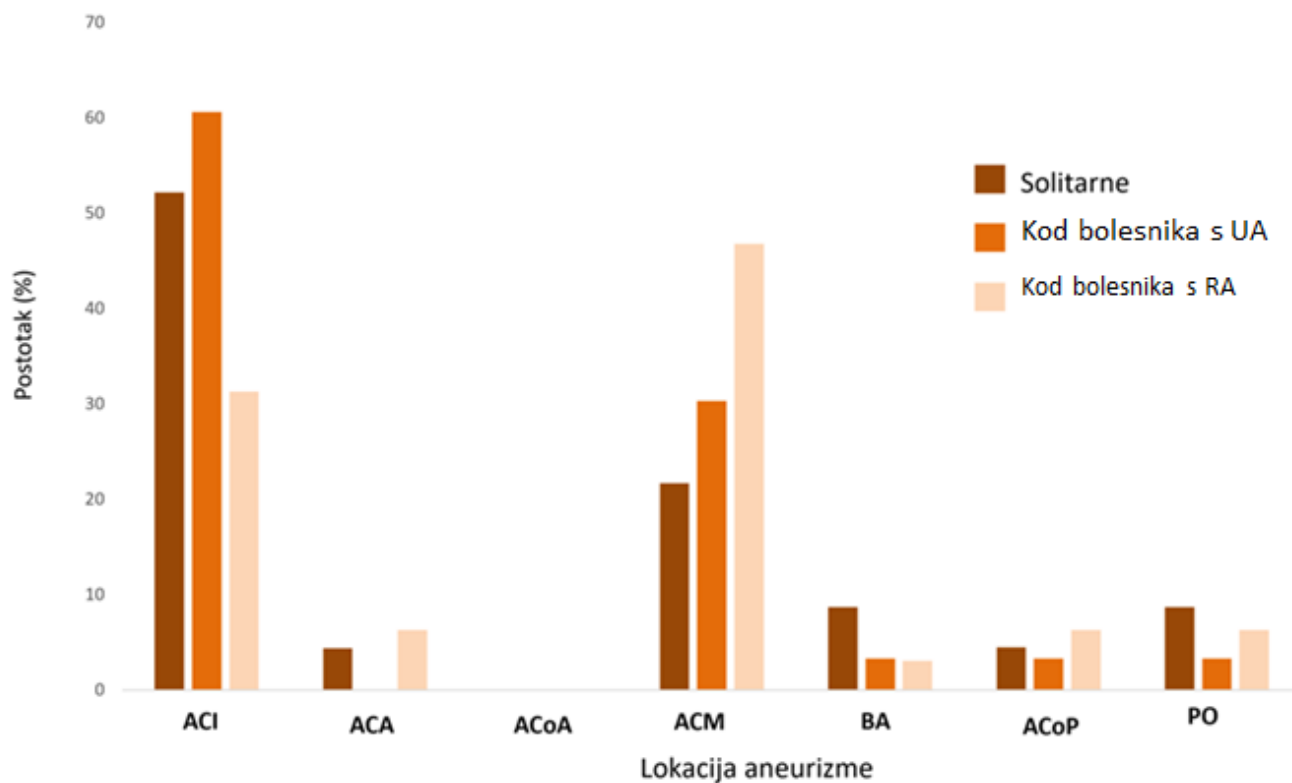
Tablica 5. Jednostavne analize binarne logističke regresije s lošim ishodom ($mRs \geq 4$), komplikacijama i ponovnim tretmanima kao zavisnim varijablama.

Predictor	mRs ≥ 4			Komplikacija			Doembolizacija		
	OR	<i>p</i> Value	95% CI	OR	<i>p</i> Value	95% CI	OR	<i>p</i> Value	95% CI
Ruptura	0.02	<0.001 **	0.01–0.10	0.59	0.06	0.34–1.02	2.20	0.04 *	1.01–4.82
Spol	0.57	0.09	0.29–1.11	0.68	0.20	0.37–1.23	2.41	0.03 *	1.06–5.44
Dob	0.99	0.73	0.97–1.02	1.01	0.93	0.97–1.02	1.0	0.53	0.97–1.04
Solit/Multiple	-	0.99	-	1.22	0.48	0.69–2.15	3.47	<0.001 **	1.63–7.39
Pušenje	0.79	0.29	0.51–1.22	0.80	0.35	0.49–1.28	1.2	0.59	0.63–2.23
Hipertenzija	1.22	0.45	0.73–2.04	1.56	0.11	0.89–2.76	0.86	0.72	0.38–1.95
Lokalizacija	1.09	0.15	0.96–1.23	1.07	0.26	0.95–1.20	0.87	0.18	0.72–1.06
Promjer	1.82	<0.001 **	1.43–2.31	1.33	0.05 *	1.09–1.63	1.49	<0.001 **	1.19–1.86

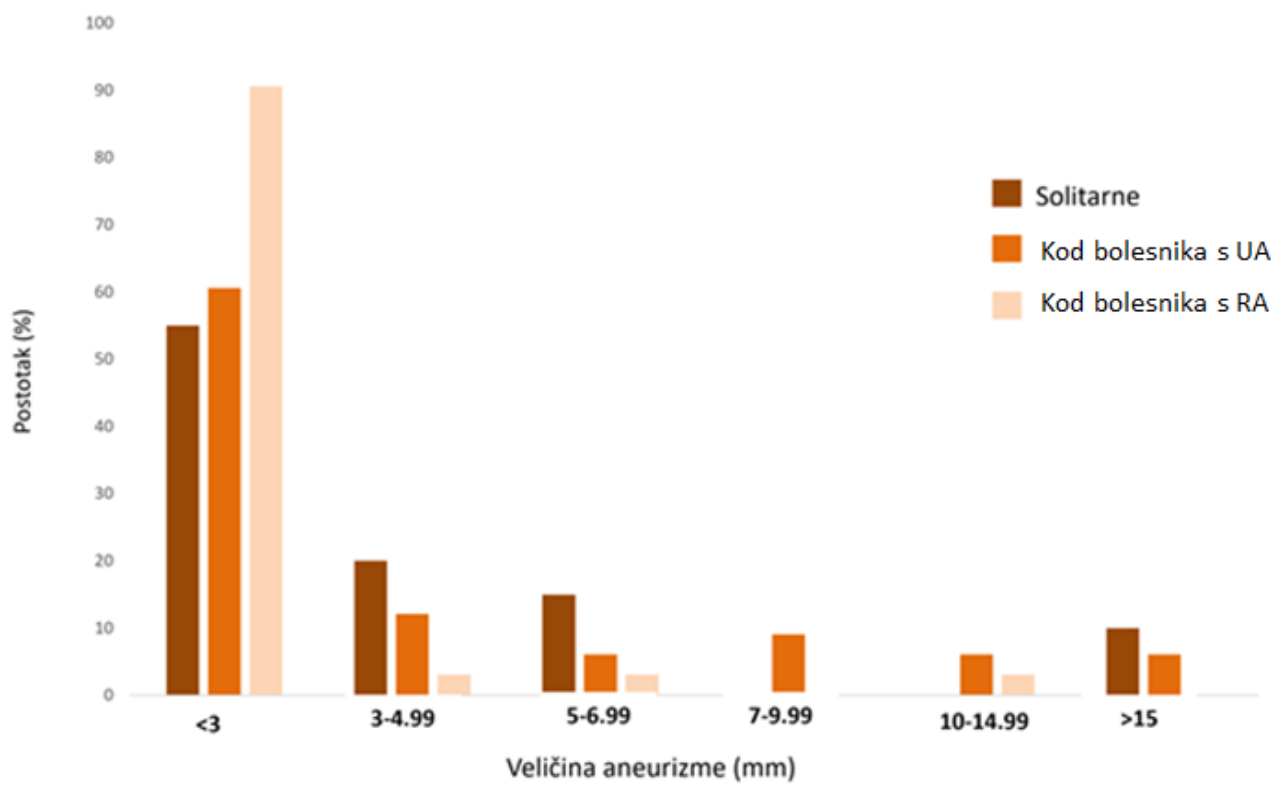
Skraćenice: * $p < 0.05$; ** $p < 0.001$

4.4. Konzervativno liječene aneurizme

Ukupno 88 aneurizmi je predviđeno za konzervativno liječenje, 26 % su bile solitarne aneurizme, 37 % su aneurizme kod bolesnika koji su imali dodatnu emboliziranu UA i 35 % aneurizme kod bolesnika koji su imali dodatnu emboliziranu RA. Najviše konzervativno liječenih aneurizmi je bilo promjera manjeg od 3mm (Graf 5). Najčešće su bile locirane na ACI i ACM (Graf 6.). Od ukupnog broja, 6.8 % aneurizmi je tijekom praćenja pokazivalo rast, ali nije bilo statistički značajne razlike među skupinama.



Graf 5. Prikaz zastupljenosti pojedinih aneurizmi po promjeru među konzervativno tretiranim aneurizmama.



Graf 6. Prikaz zastupljenosti konzervativno tretiranih aneurizmi na pojedinim krvnim žilama.

5. RASPRAVA

Demografski podaci iz prethodnih studija pokazuju da se aneurizme najčešće javljaju u populaciji staroj 50-55 godina, s blagim prevladavanjem žena, dok 20–30 % pacijenata ima multiple aneurizme (3, 6-8, 106). Naša kohorta pacijenata pokazala je slične karakteristike u pogledu starosti i prevladavanja žena, ali smo zabilježili nešto viši postotak multiplih aneurizama (42.03 %), što bi moglo biti rezultat karakteristika populacije ili detaljnijeg snimanja neuroradioloških pretraga.

Čimbenici rizika za nastanak i rupturu aneurizmi prethodno su identificirani kao dob, ženski spol, pušenje i hipertenzija (12). U našoj studiji takođe je bilo više pacijenata s hipertenzijom i navikama pušenja među pacijentima sa rupturiranim aneurizmama (RA) nego u grupi sa nerupturiranim aneurizmama (UA), ali statistička obrada nije pokazala značajnu razliku za ove čimbenika rizika između grupa. Dok su neke studije navele da su dob (47) i multiple aneurizme (107) čimbenici rizika za rupturu aneurizmi, naša studija nije potvrdila iste rezultate.

U velikoj prospektivnoj studiji nerupturiranih aneurizmi, Međunarodna studija nerupturiranih intrakranijalnih aneurizmi (ISIUA), aneurizme posteriorne cirkulacije su imale veći rizik od rupture (24). U našoj studiji, aneurizme u anteriornoj cirkulaciji, posebno ACoA i ACI, bile su sklonije rupturi. Ovo je u skladu sa UCAS studijom u japanskoj populaciji koju je izveo Morita et al., koja je navela da su aneurizme u prednjoj i posteriornoj komunikacijskoj arteriji imale veći rizik od rupture (45).

Dvije velike prospektivne studije su pokazale da aneurizme promjera manje od 10 mm (44) odnosno 7 mm (45) imaju nizak rizik od rupture. Suprotno tome, naša studija nije pokazala značajne razlike u veličini između rupturiranih i nerupturiranih aneurizmi. Također, više od polovine (57.04 %) rupturiranih aneurizmi u našoj kohorti bilo je manjih od 7 mm u promjeru. Ova razlika između veličina rupturiranih aneurizmi u prospektivnim i retrospektivnim studijama može biti rezultat drugih faktora koji utječu na rizik od rupture, kao što su morfologija, oblik i lokalizacija. U svakom slučaju, jasno je da veličina ne bi trebala biti jedini odlučujući faktor prilikom izbora terapijske opcije za nerupturiranu aneurizmu, jer nije presudna za određivanje rizika od rupture.

5.1. Ishodi liječenja

Ishodi liječenja u našoj studiji uglavnom su u skladu s prethodno objavljenim randomiziranim studijama (108). Postotak smrtnosti tokom jedne godine za rupturirane aneurizme tretirane endovaskularnim pristupom bila je 9 % u ovoj recenziji, što je nešto niže od 10.4 % u našoj grupi pacijenata.

Meta-analiza 22 studije koje uspoređuju neurokirurški „clipping“ i endovaskularni „coiling“ rupturiranih aneurizmi pokazala je da neurokirurška metoda liječenja pruža bolje ishode u pogledu smrtnosti, ponovne rupture i potrebe za ponovljenim tretmanom, dok endovaskularna metoda ima manje postoperativnih komplikacija (109). U studiji iz jednog centra od Henkesa, od ukupno 1811 aneurizmi, kako RA tako i UA, 72.2 % UA i 64.5 % RA nije imalo neuroloških simptoma. Blagi i teški trajni deficit dogodili su se u 2.5 odnosno u 2.7 % UA. Nisu zabilježene komplikacije povezane sa procedurom kod 81.1% pacijenata sa UA i 83.7 % pacijenata sa RA (93).

Gledajući rane ishode liječenja u našoj studiji, dobar rani klinički ishod postignut je kod 95.3 % pacijenata s UA i 78.5 % pacijenata s RA. Kako je klinički ishod RA snažno pod utjecajem komplikacija same bolesti, treba uzeti u obzir postproceduralni protokol liječenja u našem centru. Naš pristup liječenju vazospazma je više konzervativan (neuroprotektivni agensi i izbjegavanje nestabilnosti krvnog tlaka održavanjem srednjeg arterijskog tlaka između 80 i 100 mmHg) nego intervencijski (koji se koristi samo ako se dokaže vazospazam velikih intrakranijalnih krvnih žila). Iako su pristupi različiti, još uvijek ne postoje dokazi o najboljem pristupu liječenju (110).

I na kraju, ishodi su ostali stabilni ili su se čak poboljšali kod većine pacijenata tijekom prosječnog razdoblja praćenja od 5.5 godina. Tako je udio pacijenata s lošim ishodom kod UA na kraju praćenja iznosio 2.7%, što je u okviru prethodno navedenih 2 - 4% (111).

5.2. Periproceduralne komplikacije

Usprkos napretku u endovaskularnim materijalima i sve većem kliničkom iskustvu, endovaskularno liječenje intrakranijalnih aneurizmi i dalje nosi rizik od neuroloških komplikacija. Najčešće komplikacije su ishemijski događaji i intraproceduralna ruptura aneurizme (112-114).

Vezano za ishemijske događaje tijekom liječenja RA, naša studija pokazuje niži postotak (8.04%) u odnosu na 12.5% kao što je ranije objavljeno od strane Pierota i suradnika (99). Intraproceduralna ruptura zabilježena je kod 2.29% pacijenata u našoj studiji za RA, nasuprot 5% u CARAT studiji Elijevicha i suradnika (115) i slična je onoj od 2.5% koju su objavili Sluzewski i sur. (116). Mnogi drugi autori također su objavili postotak periproceduralnih komplikacija manji od 10% i dobar klinički ishod u 80% ili više (117-120). Brilstra i sur. naveli su postotak komplikacija od 12 %, rupture aneurizme od 2.4 % i ishemijskih događaja od 8.5 % u seriji od 1256 endovaskularno liječenih RA aneurizmi (108).

Jiang i sur. su objavili rezultate neurokirurškog i endovaskularnog liječenja UA i RA u meta-analizi (121). Rezultati ove meta-analize su donekle kontradiktorni. Neurokirurški tretman može biti superioran u odnosu na endovaskularni kod RA, ali „clipping“ je, s druge strane, bio povezan s većom učestalošću loših ishoda i krvarenja u usporedbi s „coilingom“ kod UA. Ponovno liječenje učinjeno je u 56 slučajeva (3.5 %) nakon „clippinga“ i 258 puta (16.0 %) nakon „coilinga“, što je viši postotak nego što je objavljeno u našoj studiji. Međutim, u ovoj meta-analizi, karakteristike aneurizmi kao što su veličina i lokacija nisu analizirane, što je moglo utjecati na izbor tretmana i periproceduralne komplikacije te na kraju i na same rezultate. Još jedno moguće objašnjenje je da su rezultati liječenja RA u našoj studiji mogli biti zamagljeni gubitkom pacijenata iz studije tijekom perioda praćenja. Ako usporedimo naše rezultate sa već objavljenim, možemo zaključiti da je endovaskularni pristup sigurna i efikasna metoda za rupturirane aneurizme.

Za nerupturirane aneurizme, situacija je kontroverznija jer ne postoje randomizirane kontrolirane studije. Izveštaji iz opservacijskih studija većinom su otkrili niže postotke morbiditeta i mortaliteta nego kod kirurškog liječenja (119, 121-123). U meta-analizi 114 studija o endovaskularnim i neurokirurškim tretmanima UA, periproceduralne komplikacije koje su dovele do privremenog ili trajnog kliničkog pogoršanja iznosile su 4.96 % za endovaskularni i 8.34 % za neurokirurški tretman. Čimbenici povezani s komplikacijama u endovaskularnom liječenju bili su ženski spol, dijabetes, hiperlipidemija, širok vrat, posteriorna cirkulacija, „coiling“ uz pomoć stenta i stentiranje (124).

Postotak ishemijskih događaja u UA u našoj studiji iznosio je 4.82 %, a postotak rupture aneurizme 0.87 %, što je također niže nego u prethodnim studijama (125-127). Dvije meta-analize sa dugoročnim praćenjem (>3 godine), jedna od Kraga i sur. za RA i UA i jedna od

Huselberga i sur. za UA, objavile su o boljoj dugotrajnoj izdržljivosti „clippinga“ u usporedbi s „coilingom“ (128, 129). Ovo je u suprotnosti s trenutnom studijom, koja pokazuje niži postotak ponovnog liječenja u usporedbi sa podacima iz ovih meta-analiza. Jedno moguće objašnjenje za ovu razliku je da su obje meta-analize ispitivale samo endovaskularno liječenje uz pomoć zavojnica, dok suvremene EVT tehnike nisu analizirane.

Kang i sur. su objavili nižu stopu recidiva kod UA tretiranih neurokirurškim „clippingom“ u usporedbi s endovaskularnim „coilingom“ (8.3 % nasuprot 19.0 %) i nižu učestalost periproceduralnih komplikacija (4.60 % nasuprot 7.0 %) (130). Međutim, vrijeme praćenja u ovoj meta-analizi bilo je jedna godina, a karakteristike pacijenata nisu analizirane. Obje ove činjenice mogle bi dovesti do različitih rezultata usporedbi s našom studijom.

Otkrili smo da je veličina aneurizme (promjer) čimbenik rizika povezan s periproceduralnim komplikacijama u našoj kohorti. Pierot i suradnici (127) su otkrili slične rezultate: veće aneurizme su povezane sa povećanim rizikom od periproceduralnog ishemijskog udara. Moguće objašnjenje je da su veće aneurizme sklonije sadržavanju ugrušaka koji se mogu pomjeriti u distalne ogranke tijekom procedure i izazvati embolizam (126).

Studija Yanga i sur. također je utvrdila lošiji klinički ishod kod starijih osoba s većim aneurizmama (131). U skladu s ovim rezultatima, možemo pretpostaviti da endovaskularno liječenje možda nije preferirano za velike i gigantske aneurizme. S druge strane, meta-analiza Denglera i sur. pokazuje slične rezultate za i neurokirurške i endovaskularne vrste liječenja za gigantske aneurizme (132). Studija Santorea i sur. pokazala je slične rezultate, ali viši postotak periproceduralnih komplikacija u neurokirurškoj grupi u usporedbi sa endovaskularnom grupom (133), tako da su potrebna daljnja istraživanja o odnosu između veličine aneurizme i izbora tretmana kako bi se donijeli precizniji zaključci.

5.3. Ponovno liječenje (doembolizacija)

Glavni razlog za dugotrajno praćenje nakon endovaskularnog lečenja aneurizme je mogućnost rekanalizacije i rizik od pojave ili rasta nove aneurizme. Stope recidiva nakon EVT objavljene u prethodnim studijama kreću se od 10 do 30 % (134-141). U našoj kohorti, dodatna endovaskularna intervencija bila je potrebna kod 12.4 % aneurizmi, što je na donjem kraju ovog raspona. Također, rupturirane aneurizme imale su veći postotak ponovnog liječenja u usporedbi s nerupturiranim aneurizmama (9.21 % nasuprot 16.6 %). Ovo je u skladu sa

rezultatima prethodnih studija (130, 136, 142). Naša kohorta pacijenata pokazala je veći postotak ponovnog liječenja kod žena, pacijenata s multiplim aneurizmama te kod pacijenata s većim aneurizmama.

Prema ranije objavljenoj meta-analizi Froelich et al. (142), viši postotak ponovnog liječenja pronađen je za aneurizme u vertebrobazilarnom slivu i PCA. Sistematska analiza Ferns i sur. (134) također je objavila da su aneurizme u posteriornoj cirkulaciji češće ponovo liječene. Moguće je da su aneurizme posteriorne cirkulacije sa složenom anatomijom češće tretirane endovaskularnim, a manje neurokirurškim metodama (134). U našoj studiji nije pronađena značajna korelacija između broja tretmana i lokalizacije aneurizmi. Posebnost ove studije je u tome da je većina aneurizmi bila locirana u prednjoj cirkulaciji, što bi moglo biti jedan od razloga za to.

Rast aneurizme je jedan od predloženih mehanizama za rekanalizaciju aneurizme nakon uspješnog endovaskularnog liječenja (143-145). Tijekom praćenja, rast aneurizme zabilježen je samo kod 1.75 % u grupi UA, dok nije bilo rasta u grupi RA. Nizak postotak rasta aneurizme pretpostavlja da su drugi mehanizmi poput kompakcije zavojnice mogli igrati značajnu ulogu. Potrebna je detaljnija analiza morfologije aneurizme kako bi se ispitala ova tema.

U dodatnoj skupini 88 konzervativno liječenih aneurizmi podijeljenih u skupinu dodatnih aneurizmi kod bolesnika s nerupturiranim aneurizmama, skupinu s dodatnim aneurizmama kod bolesnika sa SAH-om i treću skupinu konzervativno liječenih pojedinačnih aneurizmi, rast je zabilježen u 6.8 % slučajeva. Nije bilo statistički značajnih razlika među skupinama. Aneurizme kod kojih je zabilježen rast su podvrgnute embolizaciji.

Kod analize podgrupa, pronašli smo statistički značajne razlike u periproceduralnim komplikacijama i postotcima ponovnog liječenja između skupina RA i UA. Možemo pretpostaviti da je više tromboemboličkih događaja u RA grupi, moglo biti uzrokovano promjenama u sustava koagulacije u sklopu SAH-a, kao što je objavljeno od strane Jun i suradnika (146). Također, ponovno krvarenje iz rupturiranih aneurizama tijekom procedure je također češće u skupini RA (99). S druge strane, potpornice i „coiling“ uz pomoć potpornice, koji su inače povezani s više tromboemboličkih događaja, korišteni su većinom u UA grupi. Adekvatna antitrombocitna terapija prije tretmana smanjuje postotak ovih komplikacija. Slični rezultati pronađeni su u studiji Ihn i suradnika (126). Ovi rezultati mogu implicirati različite terapijske modalitete za RA i UA.

6. ZAKLJUČAK

Rezultati liječenja aneurizmi endovaskularnom embolizacijom u našoj studiji pokazuju povoljan klinički ishod uz malo periproceduralnih komplikacija kako kod RA tako i kod UA aneurizmi. Pored toga, naša studija je potvrdila da treba razmotriti nekoliko parametara prilikom procjene rizika od rupture ili endovaskularnog liječenja, dok veličina aneurizme vjerovatno ne igra odlučujuću ulogu.

Iako veličina nije korelirala s rizikom od rupture, veće aneurizme su imale lošiji klinički ishod, imale više komplikacija tokom procedure i češće su ponovo liječene.

Bit će potrebno više strukturalnih prospektivnih studija u budućnosti koje uključuju dobro definiranu morfologiju aneurizme (oblik) zajedno s karakteristikama pacijenata. Ovi rezultati mogli bi dovesti do boljeg odabira pacijenata koji će najviše imati koristi od endovaskularnog liječenja. S druge strane, još uvijek postoje praznine u znanju u vezi sa suvremenim endovaskularnim tehnikama koje još treba procijeniti dugoročnim studijama kako bi se istražila njihova izdržljivost i potreba za dodatnim liječenjem, kao i da ih uporedimo sa neurokirurškim tretmanima.

Vjerujemo da rezultati naše studije, usprkos svojim ograničenjima, mogu biti korisni u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Aktualne smjernice predlažu kirurško liječenje za mlađe pacijente kako bi se izbjegli mogući rizici ponovnog liječenja tokom njihovog života i endovaskularno liječenje za starije pacijente sa komorbiditetima. Buduće istraživanje o izdržljivosti i sigurnosti endovaskularnog liječenja moglo bi implicirati promjene u budućim smjernicama za liječenje aneurizmi.

Podaci dobiveni ovom studijom mogli bi biti korisni u razgovorima s pacijentima i njihovim obiteljima o rizicima i koristima endovaskularnog liječenja u našem centru.

7. LITERATURA:

1. Darsaut TE, Estrade L, Jamali S, Bojanowski MW, Chagnon M, Raymond J. Uncertainty and agreement in the management of unruptured intracranial aneurysms. *Journal of neurosurgery*. 2014;120(3):618-23.
2. Asaithambi G, Adil MM, Chaudhry SA, Qureshi AI. Incidences of unruptured intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage: results of a statewide study. *Journal of vascular and interventional neurology*. 2014;7(3):14-7.
3. Vlak MH, Algra A, Brandenburg R, Rinkel GJ. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*. 2011;10(7):626-36.
4. Wermer MJ, van der Schaaf IC, Algra A, Rinkel GJ. Risk of rupture of unruptured intracranial aneurysms in relation to patient and aneurysm characteristics: an updated meta-analysis. *Stroke*. 2007;38(4):1404-10.
5. Etminan N, Rinkel GJ. Unruptured intracranial aneurysms: development, rupture and preventive management. *Nature reviews Neurology*. 2017;13(2):126.
6. Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, van Gijn J. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke*. 1998;29(1):251-6.
7. Shea AM, Reed SD, Curtis LH, Alexander MJ, Villani JJ, Schulman KA. Characteristics of nontraumatic subarachnoid hemorrhage in the United States in 2003. *Neurosurgery*. 2007;61(6):1131-7; discussion 7-8.
8. Stehens WE. Aneurysms and anatomical variation of cerebral arteries. *Archives of pathology*. 1963;75:45-64.
9. Brown RD. Unruptured intracranial aneurysms. *Seminars in neurology*. 2010;30(5):537-44.
10. Korja M, Kivisaari R, Rezai Jahromi B, Lehto H. Natural History of Ruptured but Untreated Intracranial Aneurysms. *Stroke*. 2017;48(4):1081-4.
11. Vlak MH, Rinkel GJ, Greebe P, Algra A. Risk of rupture of an intracranial aneurysm based on patient characteristics: a case-control study. *Stroke*. 2013;44(5):1256-9.
12. Teunissen LL, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke*. 1996;27(3):544-9.
13. Longstreth WT, Nelson LM, Koepsell TD, van Belle G. Subarachnoid hemorrhage and hormonal factors in women. A population-based case-control study. *Annals of internal medicine*. 1994;121(3):168-73.

14. Mhurchu CN, Anderson C, Jamrozik K, Hankey G, Dunbabin D. Hormonal factors and risk of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an international population-based, case-control study. *Stroke*. 2001;32(3):606-12.
15. Kim ST, Brinjikji W, Lanzino G, Kallmes DF. Neurovascular manifestations of connective-tissue diseases: A review. *Interventional neuroradiology : journal of peritherapeutic neuroradiology, surgical procedures and related neurosciences*. 2016;22(6):624-37.
16. Brown RD, Jr., Huston J, Hornung R, Foroud T, Kallmes DF, Kleindorfer D, et al. Screening for brain aneurysm in the Familial Intracranial Aneurysm study: frequency and predictors of lesion detection. *Journal of neurosurgery*. 2008;108(6):1132-8.
17. Ferns SP, Sprengers ME, van Rooij WJ, van den Berg R, Velthuis BK, de Kort GA, et al. De novo aneurysm formation and growth of untreated aneurysms: a 5-year MRA follow-up in a large cohort of patients with coiled aneurysms and review of the literature. *Stroke*. 2011;42(2):313-8.
18. Vlak MH, Rinkel GJ, Greebe P, Algra A. Independent risk factors for intracranial aneurysms and their joint effect: a case-control study. *Stroke*. 2013;44(4):984-7.
19. van den Berg JS, Limburg M, Hennekam RC. Is Marfan syndrome associated with symptomatic intracranial aneurysms? *Stroke*. 1996;27(1):10-2.
20. Bilgüvar K, Oztürk AK, Louvi A, Kwan KY, Choi M, Tatli B, et al. Whole-exome sequencing identifies recessive WDR62 mutations in severe brain malformations. *Nature*. 2010;467(7312):207-10.
21. Kremer PH, Koeleman BP, Pawlikowska L, Weinsheimer S, Bendjilali N, Sidney S, et al. Evaluation of genetic risk loci for intracranial aneurysms in sporadic arteriovenous malformations of the brain. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2015;86(5):524-9.
22. Alg VS, Sofat R, Houlden H, Werring DJ. Genetic risk factors for intracranial aneurysms: a meta-analysis in more than 116,000 individuals. *Neurology*. 2013;80(23):2154-65.
23. Lee RM. Morphology of cerebral arteries. *Pharmacology & therapeutics*. 1995;66(1):149-73.
24. Frösen J. Smooth muscle cells and the formation, degeneration, and rupture of saccular intracranial aneurysm wall--a review of current pathophysiological knowledge. *Translational stroke research*. 2014;5(3):347-56.
25. Steiger HJ. Pathophysiology of development and rupture of cerebral aneurysms. *Acta neurochirurgica Supplementum*. 1990;48:1-57.

26. Kurki MI, Häkkinen SK, Frösen J, Tulamo R, von und zu Fraunberg M, Wong G, et al. Upregulated signaling pathways in ruptured human saccular intracranial aneurysm wall: an emerging regulative role of Toll-like receptor signaling and nuclear factor- κ B, hypoxia-inducible factor-1A, and ETS transcription factors. *Neurosurgery*. 2011;68(6):1667-75; discussion 75-6.
27. Starke RM, Chalouhi N, Ali MS, Jabbour PM, Tjoumakaris SI, Gonzalez LF, et al. The role of oxidative stress in cerebral aneurysm formation and rupture. *Current neurovascular research*. 2013;10(3):247-55.
28. Chalouhi N, Hoh BL, Hasan D. Review of cerebral aneurysm formation, growth, and rupture. *Stroke*. 2013;44(12):3613-22.
29. Rowe AJ, Finlay HM, Canham PB. Collagen biomechanics in cerebral arteries and bifurcations assessed by polarizing microscopy. *Journal of vascular research*. 2003;40(4):406-15.
30. Sluijter JP, Smeets MB, Velema E, Pasterkamp G, de Kleijn DP. Increased collagen turnover is only partly associated with collagen fiber deposition in the arterial response to injury. *Cardiovascular research*. 2004;61(1):186-95.
31. Savastano LE, Bhambri A, Andrew Wilkinson D, Pandey AS. Chapter 2 - Biology of Cerebral Aneurysm Formation, Growth, and Rupture. In: Ringer AJ, editor. *Intracranial Aneurysms*: Academic Press; 2018. p. 17-32.
32. Giotta Lucifero A, Baldoncini M, Bruno N, Galzio R, Hernesniemi J, Luzzi S. Shedding the Light on the Natural History of Intracranial Aneurysms: An Updated Overview. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Jul 22;57(8):742.
33. Etminan N, Dreier R, Buchholz BA, Beseoglu K, Bruckner P, Matzenauer C, et al. Age of collagen in intracranial saccular aneurysms. *Stroke*. 2014;45(6):1757-63.
34. Hasan DM, Starke RM, Gu H, Wilson K, Chu Y, Chalouhi N, et al. Smooth Muscle Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ Plays a Critical Role in Formation and Rupture of Cerebral Aneurysms in Mice In Vivo. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2015;66(1):211-20.
35. Starke RM, Chalouhi N, Ding D, Raper DM, McKisic MS, Owens GK, et al. Vascular smooth muscle cells in cerebral aneurysm pathogenesis. *Translational stroke research*. 2014;5(3):338-46.
36. Nakayama Y, Tanaka A, Kumate S, Tomonaga M, Takebayashi S. Giant fusiform aneurysm of the basilar artery: consideration of its pathogenesis. *Surgical neurology*. 1999;51(2):140-5.

37. Tabuchi S. Relationship between Postmenopausal Estrogen Deficiency and Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Behavioural neurology*. 2015;2015:720141.
38. Shatri J, Bexheti D, Bexheti S, Kabashi S, Krasniqi S, Ahmetgjekaj I, et al. Influence of Gender and Age on Average Dimensions of Arteries Forming the Circle of Willis Study by Magnetic Resonance Angiography on Kosovo's Population. *Open access Macedonian journal of medical sciences*. 2017;5(6):714-9.
39. Turan N, Heider RA, Zaharieva D, Ahmad FU, Barrow DL, Pradilla G. Sex Differences in the Formation of Intracranial Aneurysms and Incidence and Outcome of Subarachnoid Hemorrhage: Review of Experimental and Human Studies. *Translational stroke research*. 2016;7(1):12-9.
40. Etminan N, de Sousa DA, Tiseo C, Bourcier R, Desal H, Lindgren A, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on management of unruptured intracranial aneurysms. *European stroke journal*. 2022;7(3):V.
41. Meng H, Tutino VM, Xiang J, Siddiqui A. High WSS or low WSS? Complex interactions of hemodynamics with intracranial aneurysm initiation, growth, and rupture: toward a unifying hypothesis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014;35(7):1254-62.
42. Backes D, Vergouwen MD, Tiel Groenestege AT, Bor AS, Velthuis BK, Greving JP, et al. PHASES Score for Prediction of Intracranial Aneurysm Growth. *Stroke*. 2015;46(5):1221-6.
43. Chien A, Liang F, Sayre J, Salamon N, Villablanca P, Viñuela F. Enlargement of small, asymptomatic, unruptured intracranial aneurysms in patients with no history of subarachnoid hemorrhage: the different factors related to the growth of single and multiple aneurysms. *Journal of neurosurgery*. 2013;119(1):190-7.
44. Unruptured intracranial aneurysms--risk of rupture and risks of surgical intervention. *The New England journal of medicine*. 1998;339(24):1725-33.
45. Morita A, Kirino T, Hashi K, Aoki N, Fukuhara S, Hashimoto N, et al. The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. *The New England journal of medicine*. 2012;366(26):2474-82.
46. Greving JP, Wermer MJ, Brown RD, Jr., Morita A, Juvela S, Yonekura M, et al. Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies. *The Lancet Neurology*. 2014;13(1):59-66.
47. Juvela S, Poussa K, Lehto H, Porras M. Natural history of unruptured intracranial aneurysms: a long-term follow-up study. *Stroke*. 2013;44(9):2414-21.
48. Korja M, Lehto H, Juvela S. Lifelong rupture risk of intracranial aneurysms depends on risk factors: a prospective Finnish cohort study. *Stroke*. 2014;45(7):1958-63.

49. Backes D, Rinkel GJ, Laban KG, Algra A, Vergouwen MD. Patient- and Aneurysm-Specific Risk Factors for Intracranial Aneurysm Growth: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2016;47(4):951-7.
50. Dandurand C, Parhar HS, Naji F, Prakash S, Redekop G, Haw CS, et al. Headache Outcomes After Treatment of Unruptured Intracranial Aneurysm: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2019;50(12):3628-31.
51. Date I. Symptomatic unruptured cerebral aneurysms: features and surgical outcome. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2010;50(9):788-99.
52. Park W, Park JC, Han K, Ahn JS, Kwun BD. Anterior Optic Pathway Compression Due to Internal Carotid Artery Aneurysms: Neurosurgical Management and Outcomes. *Journal of stroke*. 2015;17(3):344-53.
53. Hackett AM, Koester SW, Rhodenhiser EG, Scherschinski L, Rulney JD, Naik A, et al. A comprehensive assessment of self-reported symptoms among patients harboring an unruptured intracranial aneurysm. *Frontiers in surgery*. 2023;10:1148274.
54. Friedman JA, Piepgras DG, Pichelmann MA, Hansen KK, Brown RD, Jr., Wiebers DO. Small cerebral aneurysms presenting with symptoms other than rupture. *Neurology*. 2001;57(7):1212-6.
55. Raps EC, Rogers JD, Galetta SL, Solomon RA, Lennihan L, Klebanoff LM, et al. The clinical spectrum of unruptured intracranial aneurysms. *Archives of neurology*. 1993;50(3):265-8.
56. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2023 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2023;147(8):e93-e621.
57. Etminan N, Chang HS, Hackenberg K, de Rooij NK, Vergouwen MDI, Rinkel GJE, et al. 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*. 2019;76(5):588-97.
58. Hoh BL, Ko NU, Amin-Hanjani S, Chou S-Y, Cruz-Flores S, Dangayach NS, et al. 2023 Guideline for the Management of Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2023;54(7):e314-e70.
59. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *The Lancet Neurology*. 2009;8(4):355-69.

60. Nieuwkamp DJ, Setz LE, Algra A, Linn FH, de Rooij NK, Rinkel GJ. Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. *The Lancet Neurology*. 2009;8(7):635-42.
61. Connolly ES, Jr., Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2012;43(6):1711-37.
62. Zheng VZ, Wong GKC. Neuroinflammation responses after subarachnoid hemorrhage: A review. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2017;42:7-11.
63. Hall A, O'Kane R. The Extracranial Consequences of Subarachnoid Hemorrhage. *World neurosurgery*. 2018;109:381-92.
64. Rouanet C, Silva GS. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: current concepts and updates. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2019;77(11):806-14.
65. Suwatcharangkoon S, Meyers E, Falo C, Schmidt JM, Agarwal S, Claassen J, et al. Loss of Consciousness at Onset of Subarachnoid Hemorrhage as an Important Marker of Early Brain Injury. *JAMA neurology*. 2016;73(1):28-35.
66. Dubosh NM, Bellolio MF, Rabinstein AA, Edlow JA. Sensitivity of Early Brain Computed Tomography to Exclude Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2016;47(3):750-5.
67. Uysal E, Oztora F, Ozel A, Erturk SM, Yildirim H, Basak M. Detection and evaluation of intracranial aneurysms with 16-row multislice CT angiography: comparison with conventional angiography. *Emergency radiology*. 2008;15(5):311-6.
68. Mohan M, Islim AI, Rasul FT, Rominiyi O, deSouza RM, Poon MTC, et al. Subarachnoid haemorrhage with negative initial neurovascular imaging: a systematic review and meta-analysis. *Acta neurochirurgica*. 2019;161(10):2013-26.
69. Flaherty ML, Haverbusch M, Kissela B, Kleindorfer D, Schneider A, Sekar P, et al. Perimesencephalic subarachnoid hemorrhage: incidence, risk factors, and outcome. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*. 2005;14(6):267-71.
70. Neifert SN, Martini ML, Hardigan T, Ladner TR, MacDonald RL, Oermann EK. Trends in Incidence and Mortality by Hospital Teaching Status and Location in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World neurosurgery*. 2020;142:e253-e9.

71. Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *Journal of neurosurgery*. 1968;28(1):14-20.
72. Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a Universal Subarachnoid Hemorrhage Grading Scale. *Journal of neurosurgery*. 1988;68(6):985-6.
73. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery*. 1980;6(1):1-9.
74. Larsen CC, Astrup J. Rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a literature review. *World neurosurgery*. 2013;79(2):307-12.
75. Pasarikovski CR, Alotaibi NM, Al-Mufti F, Macdonald RL. Hypertonic Saline for Increased Intracranial Pressure After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review. *World neurosurgery*. 2017;105:1-6.
76. Galea JP, Dulhanty L, Patel HC. Predictors of Outcome in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Patients: Observations From a Multicenter Data Set. *Stroke*. 2017;48(11):2958-63.
77. Lu J, Ji N, Yang Z, Zhao X. Prognosis and treatment of acute hydrocephalus following aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2012;19(5):669-72.
78. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, et al. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet (London, England)*. 2005;366(9488):809-17.
79. Schmidt JM, Crimmins M, Lantigua H, Fernandez A, Zammit C, Falo C, et al. Prolonged elevated heart rate is a risk factor for adverse cardiac events and poor outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurocritical care*. 2014;20(3):390-8.
80. Wartenberg KE, Mayer SA. Medical complications after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery clinics of North America*. 2010;21(2):325-38.
81. Kretzer RM, Coon AL, Tamargo RJ, Walter E. Dandy's contributions to vascular neurosurgery. *Journal of neurosurgery*. 2010;112(6):1182-91.
82. Yasargil MG, Fox JL. The microsurgical approach to intracranial aneurysms. *Surgical neurology*. 1975;3(1):7-14.
83. Yasargil MG, Antic J, Laciga R, Jain KK, Hodosh RM, Smith RD. Microsurgical pterional approach to aneurysms of the basilar bifurcation. *Surgical neurology*. 1976;6(2):83-91.

84. Heros RC. Lateral suboccipital approach for vertebral and vertebrobasilar artery lesions. *Journal of neurosurgery*. 1986;64(4):559-62.
85. Hakuba A, Liu S, Nishimura S. The orbitozygomatic infratemporal approach: a new surgical technique. *Surgical neurology*. 1986;26(3):271-6.
86. Toccaceli G, Diana F, Cagnazzo F, Cannizzaro D, Lanzino G, Barbagallo GMV, et al. Microsurgical Clipping Compared with New and Most Advanced Endovascular Techniques in the Treatment of Unruptured Middle Cerebral Artery Aneurysms: A Meta-Analysis in the Modern Era. *World neurosurgery*. 2020;137:451-64.e1.
87. Barker FG, 2nd, Amin-Hanjani S, Butler WE, Ogilvy CS, Carter BS. In-hospital mortality and morbidity after surgical treatment of unruptured intracranial aneurysms in the United States, 1996-2000: the effect of hospital and surgeon volume. *Neurosurgery*. 2003;52(5):995-1007; discussion -9.
88. Akdemir H, Oktem IS, Tucer B, Menkü A, Başaslan K, Günaldi O. Intraoperative microvascular Doppler sonography in aneurysm surgery. *Minimally invasive neurosurgery : MIN*. 2006;49(5):312-6.
89. Taha MM, Nakahara I, Higashi T, Iwamuro Y, Iwaasa M, Watanabe Y, et al. Endovascular embolization vs surgical clipping in treatment of cerebral aneurysms: morbidity and mortality with short-term outcome. *Surgical neurology*. 2006;66(3):277-84; discussion 84.
90. Raftopoulos C. Is surgical clipping becoming underused? *Acta neurochirurgica*. 2005;147(2):117-23; discussion 23-4.
91. Eskridge JM, Song JK. Endovascular embolization of 150 basilar tip aneurysms with Guglielmi detachable coils: results of the Food and Drug Administration multicenter clinical trial. *Journal of neurosurgery*. 1998;89(1):81-6.
92. Guglielmi G, Viñuela F, Duckwiler G, Dion J, Lylyk P, Berenstein A, et al. Endovascular treatment of posterior circulation aneurysms by electrothrombosis using electrically detachable coils. *Journal of neurosurgery*. 1992;77(4):515-24.
93. Henkes H, Fischer S, Weber W, Miloslavski E, Felber S, Brew S, et al. Endovascular coil occlusion of 1811 intracranial aneurysms: early angiographic and clinical results. *Neurosurgery*. 2004;54(2):268-80; discussion 80-5.
94. McDougall CG, Johnston SC, Hetts SW, Gholkar A, Barnwell SL, Vazquez Suarez JC, et al. Five-year results of randomized bioactive versus bare metal coils in the treatment of intracranial aneurysms: the Matrix and Platinum Science (MAPS) Trial. *Journal of neurointerventional surgery*. 2021;13(10):930-4.

95. Shapiro M, Becske T, Sahlein D, Babb J, Nelson PK. Stent-supported aneurysm coiling: a literature survey of treatment and follow-up. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012;33(1):159-63.
96. Chalouhi N, Jabbour P, Tjoumakaris S, Dumont AS, Chitale R, Rosenwasser RH, et al. Single-center experience with balloon-assisted coil embolization of intracranial aneurysms: safety, efficacy and indications. *Clinical neurology and neurosurgery.* 2013;115(5):607-13.
97. Maldonado IL, Machi P, Costalat V, Mura T, Bonafé A. Neuroform stent-assisted coiling of unruptured intracranial aneurysms: short- and midterm results from a single-center experience with 68 patients. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011;32(1):131-6.
98. Al-Mufti F, Amuluru K, Gandhi CD, Prestigiacomo CJ. Flow Diversion for Intracranial Aneurysm Management: A New Standard of Care. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics.* 2016;13(3):582-9.
99. Pierot L, Cognard C, Anxionnat R, Ricolfi F. Ruptured intracranial aneurysms: factors affecting the rate and outcome of endovascular treatment complications in a series of 782 patients (CLARITY study). *Radiology.* 2010;256(3):916-23.
100. He C, Chen J, Hussain M, Ding Y, Zhang H. Retrieval of a migrated coil with a handmade microwire-snare device. *Acta neurochirurgica.* 2016;158(8):1539-43.
101. Shin YS, Lee KC, Kim DI, Lee KS, Huh SK. Emergency surgical recanalisation of A1 segment occluded by a Guglielmi detachable coil. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia.* 2000;7(3):259-62.
102. Gallas S, Drouineau J, Gabrillargues J, Pasco A, Cognard C, Pierot L, et al. Feasibility, procedural morbidity and mortality, and long-term follow-up of endovascular treatment of 321 unruptured aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008;29(1):63-8.
103. Bradac GB, Bergui M, Stura G, Fontanella M, Daniele D, Gozzoli L, et al. Periprocedural morbidity and mortality by endovascular treatment of cerebral aneurysms with GDC: a retrospective 12-year experience of a single center. *Neurosurgical review.* 2007;30(2):117-25; discussion 25-6.
104. Walcott BP, Koch MJ, Stapleton CJ, Patel AB. Blood Flow Diversion as a Primary Treatment Method for Ruptured Brain Aneurysms-Concerns, Controversy, and Future Directions. *Neurocritical care.* 2017;26(3):465-73.
105. Turk A, Turner RD, Tateshima S, Fiorella D, Jang KS, Chaudry I, et al. Novel aneurysm neck reconstruction device: initial experience in an experimental preclinical bifurcation aneurysm model. *Journal of neurointerventional surgery.* 2013;5(4):346-50.
106. Etminan N, Rinkel GJ. Unruptured intracranial aneurysms: development, rupture and preventive management. *Nature reviews Neurology.* 2016;12(12):699-713.

107. Sonobe M, Yamazaki T, Yonekura M, Kikuchi H. Small unruptured intracranial aneurysm verification study: SUAVe study, Japan. *Stroke*. 2010;41(9):1969-77.
108. Lindgren A, Vergouwen MD, van der Schaaf I, Algra A, Wermer M, Clarke MJ, et al. Endovascular coiling versus neurosurgical clipping for people with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2018;8(8):Cd003085.
109. Ahmed SI, Javed G, Bareeqa SB, Samar SS, Shah A, Giani A, et al. Endovascular Coiling Versus Neurosurgical Clipping for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cureus*. 2019;11(3):e4320.
110. Labeyrie MA, Simonato D, Gargalas S, Morisson L, Cortese J, Ganau M, et al. Intensive therapies of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: a propensity-matched comparison of different center-driven strategies. *Acta neurochirurgica*. 2021;163(10):2723-31.
111. Greving JP, Rinkel GJ, Buskens E, Algra A. Cost-effectiveness of preventive treatment of intracranial aneurysms: new data and uncertainties. *Neurology*. 2009;73(4):258-65.
112. Grunwald IQ, Kühn AL, Schmitt AJ, Balami JS. Aneurysmal SAH: current management and complications associated with treatment and disease. *The Journal of invasive cardiology*. 2014;26(1):30-7.
113. Zheng Y, Liu Y, Leng B, Xu F, Tian Y. Periprocedural complications associated with endovascular treatment of intracranial aneurysms in 1764 cases. *Journal of neurointerventional surgery*. 2016;8(2):152-7.
114. Park HK, Horowitz M, Jungreis C, Genevro J, Koebbe C, Levy E, et al. Periprocedural morbidity and mortality associated with endovascular treatment of intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005;26(3):506-14.
115. Eljovich L, Higashida RT, Lawton MT, Duckwiler G, Giannotta S, Johnston SC. Predictors and outcomes of intraprocedural rupture in patients treated for ruptured intracranial aneurysms: the CARAT study. *Stroke*. 2008;39(5):1501-6.
116. Sluzewski M, Bosch JA, van Rooij WJ, Nijssen PC, Wijnalda D. Rupture of intracranial aneurysms during treatment with Guglielmi detachable coils: incidence, outcome, and risk factors. *Journal of neurosurgery*. 2001;94(2):238-40.
117. Goddard AJ, Annesley-Williams D, Gholkar A. Endovascular management of unruptured intracranial aneurysms: does outcome justify treatment? *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2002;72(4):485-90.

118. Kwon BJ, Han MH, Oh CW, Kim KH, Chang KH. Anatomical and clinical outcomes after endovascular treatment for unruptured cerebral aneurysms. A single-center experience. *Interv Neuroradiol.* 2002;8(4):367-76.
119. Hwang JS, Hyun MK, Lee HJ, Choi JE, Kim JH, Lee NR, et al. Endovascular coiling versus neurosurgical clipping in patients with unruptured intracranial aneurysm: a systematic review. *BMC neurology.* 2012;12:99.
120. Johnston SC, Zhao S, Dudley RA, Berman MF, Gress DR. Treatment of unruptured cerebral aneurysms in California. *Stroke.* 2001;32(3):597-605.
121. Jiang Z, Chen Y, Zeng C, Feng J, Wan Y, Zhang X. Neurosurgical Clipping versus Endovascular Coiling for Patients with Intracranial Aneurysms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World neurosurgery.* 2020;138:e191-e222.
122. Pouratian N, Oskouian RJ, Jr., Jensen ME, Kassell NF, Dumont AS. Endovascular management of unruptured intracranial aneurysms. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry.* 2006;77(5):572-8.
123. McDonald JS, McDonald RJ, Fan J, Kallmes DF, Lanzino G, Cloft HJ. Comparative effectiveness of ruptured cerebral aneurysm therapies: propensity score analysis of clipping versus coiling. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014;35(1):164-9.
124. Algra AM, Lindgren A, Vergouwen MDI, Greving JP, van der Schaaf IC, van Doormaal TPC, et al. Procedural Clinical Complications, Case-Fatality Risks, and Risk Factors in Endovascular and Neurosurgical Treatment of Unruptured Intracranial Aneurysms: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA neurology.* 2019;76(3):282-93.
125. Ahn Y, Kim SK, Baek BH, Lee YY, Lee HJ, Yoon W. Predictors of Catastrophic Outcome after Endovascular Thrombectomy in Elderly Patients with Acute Anterior Circulation Stroke. *Korean journal of radiology.* 2020;21(1):101-7.
126. Ihn YK, Shin SH, Baik SK, Choi IS. Complications of endovascular treatment for intracranial aneurysms: Management and prevention. *Interv Neuroradiol.* 2018;24(3):237-45.
127. Pierot L, Spelle L, Vitry F. Immediate clinical outcome of patients harboring unruptured intracranial aneurysms treated by endovascular approach: results of the ATENA study. *Stroke.* 2008;39(9):2497-504.
128. Krag CH, Speiser L, Dalby RB. Long-term outcomes of endovascular simple coiling versus neurosurgical clipping of unruptured intracranial aneurysms: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the neurological sciences.* 2021;422:117338.
129. Hulsbergen AFC, Mirzaei L, van der Boog ATJ, Smith TR, Muskens IS, Broekman MLD, et al. Long-Term Durability of Open Surgical versus Endovascular Repair of Intracranial

Aneurysms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World neurosurgery*. 2019;132:e820-e33.

130. Pierot L, Wakhloo AK. Endovascular treatment of intracranial aneurysms: current status. *Stroke*. 2013;44(7):2046-54.

131. Yang H, Jiang H, Ni W, Leng B, Bin X, Chen G, et al. Treatment Strategy for Unruptured Intracranial Aneurysm in Elderly Patients: Coiling, Clipping, or Conservative? *Cell transplantation*. 2019;28(6):767-74.

132. Dengler J, Rüfenacht D, Meyer B, Rohde V, Endres M, Lenga P, et al. Giant intracranial aneurysms: natural history and 1-year case fatality after endovascular or surgical treatment. *Journal of neurosurgery*. 2021;134(1):49-57.

133. Santoro A, Armocida D, Paglia F, Iacobucci M, Berra LV, D'Angelo L, et al. Treatment of giant intracranial aneurysms: long-term outcomes in surgical versus endovascular management. *Neurosurgical review*. 2022;45(6):3759-70.

134. Ferns SP, Sprengers ME, van Rooij WJ, Rinkel GJ, van Rijn JC, Bipat S, et al. Coiling of intracranial aneurysms: a systematic review on initial occlusion and reopening and retreatment rates. *Stroke*. 2009;40(8):e523-9.

135. Molyneux AJ, Kerr RS, Birks J, Ramzi N, Yarnold J, Sneade M, et al. Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): long-term follow-up. *The Lancet Neurology*. 2009;8(5):427-33.

136. Spetzler RF, McDougall CG, Zabramski JM, Albuquerque FC, Hills NK, Russin JJ, et al. The Barrow Ruptured Aneurysm Trial: 6-year results. *Journal of neurosurgery*. 2015;123(3):609-17.

137. Jin J, Guo G, Ren Y, Yang B, Wu Y, Wang S, et al. Risk Factors for Recurrence of Intracranial Aneurysm After Coil Embolization: A Meta-Analysis. *Frontiers in neurology*. 2022;13:869880.

138. Qin F, Liu J, Zhao X, Wu D, Lai N, Zhang Z, et al. Endovascular Treatment of Ruptured Very Small Intracranial Aneurysms: Complications, Recurrence Rate, and Clinical Outcomes. *Frontiers in neurology*. 2021;12:767649.

139. Han Y, Liu J, Tian Z, Lv M, Yang X, Wu Z, et al. Factors affecting recurrence and management of recurrent cerebral aneurysms after initial coiling. *Interv Neuroradiol*. 2020;26(3):300-8.

140. Paganelli SL, Alejandro SA, Campos Filho JM, Dória-Netto HL, Chaddad-Neto F. Tips and Tricks in Microsurgical Treatment for Previously Embolized Aneurysms-Three-Dimensional Video. *World neurosurgery*. 2022;163:39.
141. Saqib R, Wuppalapati S, Sonwalkar H, Vanchilingam K, Chatterjee S, Roberts G, et al. Can further subdivision of the Raymond-Roy classification of intracranial aneurysms be useful in predicting recurrence and need for future retreatment following endovascular coiling? *Surgical neurology international*. 2022;13:170.
142. Froelich JJ, Cheung N, de Lange JA, Monkhorst J, Carr MW, DeLeacy R. Residuals, recurrences and re-treatment after endovascular repair of intracranial aneurysms: A retrospective methodological comparison. *Interv Neuroradiol*. 2020;26(1):45-54.
143. Hasan D, Hashimoto T, Kung D, Macdonald RL, Winn HR, Heistad D. Upregulation of cyclooxygenase-2 (COX-2) and microsomal prostaglandin E2 synthase-1 (mPGES-1) in wall of ruptured human cerebral aneurysms: preliminary results. *Stroke*. 2012;43(7):1964-7.
144. Lee J, Lim JW, Cho YD. Follow-Up Outcomes After Re-Embolization for Recanalized Aneurysms After Initial Coiling: Further Recurrence Rates and Related Risk Factors. *World neurosurgery*. 2018;114:e508-e17.
145. Kang HS, Han MH, Kwon BJ, Kwon OK, Kim SH. Repeat endovascular treatment in post-embolization recurrent intracranial aneurysms. *Neurosurgery*. 2006;58(1):60-70; discussion 60-70.
146. Jun HS, Ahn JH, Kim JH, Oh JK, Song JH, Chang IB. Thrombus remnant despite intra-arterial thrombolysis for thrombus formation during endovascular treatment of ruptured cerebral aneurysms: Does it harm? *Interv Neuroradiol*. 2016;22(4):407-12.

8. SAŽETAK

Intrakranijske aneurizme su patološka proširenja krvnih žila, najčešće okruglog oblika koje nalazimo u oko 2% opće populacije. Patogeneza nastanka aneurizmi nije do kraja razjašnjena. Pretpostavljeni mehanizam je genetska podloga u kombinaciji sa okolišnim čimbenicima. Jedan dio aneurizmi može tijekom života rupturirati i izazvati subarahnoidalno krvarenje (SAH), relativno rijedak, ali potencijalno fatalan oblik moždanog udara. Nakon postavljene dijagnoze SAH-a (nativnim CT-om mozga i/ili lumbalnom punkcijom), unutar 24 sata potrebno je učiniti angiografski prikaz krvnih žila mozga. Glavni cilj liječenja aneurizmi je prevencija rupture (odnosno rerupture) isključivanjem aneurizme iz cirkulacije. Liječenje aneurizmi se provodi endovaskularnom embolizacijom ili neurokirurškom operacijom postavljanja metalnih klipsi na vrat aneurizme. Usprkos velikom značaju prevencije rupture, niti jedan modalitet liječenja nije bez rizika iatrogenih komplikacija, stoga je predikcija rupture intrakranijskih aneurizmi još uvijek neostvareni cilj brojnih istraživanja.

Cilj našeg istraživanja bio je procijeniti rane i dugoročne kliničke i morfološke ishode endovaskularnog liječenja rupturiranih i nerupturiranih intrakranijalnih aneurizmi u kohorti bolesnika iz jednog centra. Retrospektivno smo analizirali ishode liječenja 402 endovaskularno liječene intrakranijalne aneurizme s prosječnim praćenjem od 5.5 godina. Svi uključeni pacijenti liječeni su endovaskularnim tehnikama (coill, stent ili oboje). Analizirali smo demografiju pacijenata, čimbenike rizika za rupturu aneurizme, karakteristike aneurizme te kliničke i angiografske komplikacije i ishode. Analizirali smo i usporedili podatke iz dvije skupine, rupturirane aneurizme (RA) i nerupturirane aneurizme (UA), zasebno. Od 318 uključenih bolesnika, dobar rani klinički ishod postignut je u 78.5 % RA i u 95.3 % UA. Nije bilo komplikacija u 87.71 % bolesnika s UA i u 80.45 % s RA. Periproceduralna stopa rupture za UA i RA bila je 0,8 % odnosno 2,2 %. Postotak tromboembolijskih događaja bila je 4.8 % odnosno 8% za UA i RA. Ponovno liječenje zbog rekanalizacije bilo je potrebno u 9.21 % bolesnika s UA i u 16.66 % bolesnika s RA. Rezultati našeg centra pokazali su sveukupno povoljan klinički ishod s prihvatljivim periproceduralnim komplikacijama i za RA i za UA aneurizme i dokazali su da je endovaskularna metoda sigurna i učinkovita u liječenju intrakranijalnih aneurizmi.

9. SUMMARY

Doctoral dissertation title:

The importance of clinical and morphological parameters in assessing the risk of rupture and the outcome of embolization treatment of intracranial aneurysms

Intracranial aneurysms are pathological dilatations of blood vessels that are usually round in shape and occur in about 2 % of the population. The pathogenesis of aneurysms is not yet fully understood. A genetic background in combination with environmental factors is suspected as the mechanism. Part of the aneurysm may rupture in the course of life and cause a subarachnoid hemorrhage (SAH), a relatively rare but potentially fatal form of stroke. Once the diagnosis of SAH has been made (via a native CT scan of the brain and/or a lumbar puncture), angiographic imaging of the blood vessels of the brain must be performed within 24 hours. The main goal of aneurysm treatment is to prevent rupture (or rerupture) by excluding the aneurysm from the circulation. Aneurysms are treated with endovascular embolization or neurosurgical procedures in which metal clips are attached to the neck of the aneurysm. Despite the great importance of preventing rupture, no treatment method is without the risk of iatrogenic complications. Therefore, the prediction of rupture of intracranial aneurysms is still an unfulfilled goal of numerous studies.

The aim of our study was to evaluate the early and long-term clinical and morphologic outcomes of endovascular treatment of ruptured and unruptured intracranial aneurysms in a single-centre patient cohort. We retrospectively analysed the treatment outcomes of 402 endovascularly treated intracranial aneurysms with a mean follow-up of 5.5 years. All included patients were treated with endovascular techniques (coil, stent or both). We analysed patient demographics, risk factors for aneurysm rupture, aneurysm characteristics, and clinical and angiographic complications and outcomes. We analysed and compared the data of the two groups, ruptured aneurysms (RAs) and unruptured aneurysms (UAs), separately. Of the 318 patients included, a good early clinical outcome was achieved in 78.5 % of RAs and in 95.3 % of UAs. No complications occurred in 87.71 % of patients with UAs and in 80.45 % with RAs. The periprocedural rupture rate for UAs and RAs was 0.8 % and 2.2 %, respectively. The rate of thromboembolic events was 4.8 % and 8 % for UAs and RAs, respectively. Retreatment due to recanalization was required in 9.21 % of patients with UAs and in 16.66 % of patients with RAs. The results from our centre showed an overall favourable clinical outcome with acceptable periprocedural complications for both RA and UR aneurysms, proving that the endovascular approach is safe and effective in the treatment of intracranial aneurysms.

10. ŽIVOTOPIS

Ana Repić Buličić, dr. med.

specijalist neurolog, subspecijalist intenzivne neurologije

Datum i mjesto rođenja: 05. 09. 1980. Livno, BiH

Adresa: Gospe kraj mora 7, 21220 Trogir

Mobitel: 091/7649047

email:arbulicic@gmail.com

Obrazovanje:

2004. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu.

2005.-2006. Poslijediplomski doktorski studij Klinička medicina utemeljena na dokazima, MF Split.

Posebni profesionalni tečajevi:

2010. završen poslijediplomski tečaj stalnog medicinskog usavršavanja I.kategorije “ Obojeni Dopler u ispitivanju ekstrakranijske i intrakranijske cirkulacije”, MF Zagreb.

Zaposlenja:

2004.-2005. pripravnički staž u KBC-u Split i Domu zdravlja Trogir.

2005. liječnik na Hitnoj medicinskoj pomoći u Trogiru.

2007.-2012. specijalizantica neurologije, Klinički bolnički centar Split

2012.-2018. specijalistica neurologije, Klinički bolnički centar Split

2018.- danas subspecijalistica intenzivne neurologije, Klinički bolnički centar Split

Materinski jezik: hrvatski jezik

Ostali jezici: engleski jezik (aktivno znanje)

Nastavna aktivnost: suradnik u nastavi iz predmeta Neurologija na Medicinskom fakultetu, Sveučilišta u Splitu.

Članstvo u profesionalnim udruženjima:

2005.Hrvatska liječnička komora

2005.Hrvatski liječnički zbor

2008.Hrvatsko neurološko društvo

1. **Repić Buličić, A.**; Ozretić, D.; Radoš, M.; Ljevak, J.; Bazina Martinović, A.; Poljaković Skurić, Z. A 5-Year Follow-Up after Endovascular Treatment of 402 Intracranial Aneurysms—A Single-Centre Experience. *Biomedicines* 2024, 12, 123. doi.org/10.3390/biomedicines12061231
2. **Repić-Buličić A**, Filipović-Grčić P, Jadrijević E, Jurinović P, Titlić M. [Successful Treatment of Acute Disseminated Encephalomyelitis \(ADEM\) by Prompt Usage of Immunoglobulins - a Case Report and Review of Literature.](#) 2019 Mar;58(1):173-179. doi: 10.20471/acc.2019.58.01.22.
3. Marendic M, **Bulicic AR**, Borovina T, Mise NI, Romac R, Suljic E, Titlic M, Milosevic M. Categorization of Ischemic Stroke Patients Compared with National Institutes of Health Stroke Scale. *Med Arch.* 2016 Apr;70(2):119-22. doi: 10.5455/medarh.2016.70.119-122.
4. Mihalj M, Janković Z, Jadrijević Kodžoman E, Veselica G, Katić Ćurković A, **Repić Buličić A**, Matijaca M. [Depression and Fatigue Are Due to Obstructive Sleep Apnea in Multiple Sclerosis.](#) *Acta Clin Croat.* 2022 Dec;61(4):599-604. doi: 10.20471/acc.2022.61.04.05.
5. Aleksic-Shihabi A, Jadrijevic E, Milekic N, **Bulicic AR**, Titlic M, Suljic E. [Spontaneous Splenic Rupture Following Intravenous Thrombolysis with Alteplase Applied as Stroke Therapy - Case Report and Review of Literature.](#) *Med Arch.* 2016 Feb;70(1):69-71. doi: 10.5455/medarh.2016.70.69-71.
6. Ivica Miše N, Jurinović P, Jurišić Z, **Repić Buličić A**, Filipović Grčić P, Titlić M. [Complete Atrioventricular Block and Asystole During Epileptic Seizure: a Case Report.](#) *Acta Clin Croat.* 2020 Sep;59(3):529-531. doi: 10.20471/acc.2020.59.03.18.
7. Jurinović P, Jadrijević E, **Repić-Buličić A**, Titlić M. Chorea Caused by Unruptured Arteriovenous Malformation: Case Report and Review of Literature. *Acta Clin Croat.* 2017 Sep;56(3):561-565. doi: 10.20471/acc.2017.56.03.25.
8. Jurinovic P, **Bulicic AR**, Marcic M, Mise NI, Titlic M, Suljic E. [Foramen Magnum Meningioma: a Case Report and Review of Literature.](#) *Acta Inform Med.* 2016 Feb;24(1):74-7. doi: 10.5455/aim.2016.24.74-77.

Sažetak objavljen sa međunarodnog skupa u zborniku:

1. Abstracts from the 17th World Congress on Controversies in Neurology, March 23-25, 2023, in Dubrovnik, Croatia'. 1 Jan. 2023: 1 – 82.
Hypercoagulability Associated With Covid-19 Infection: A Case Report Of Multiple Arterial Thromboembolism And Acute Ischemic Stroke A. Repic Bulicic, M. Gabelica, M. Marcic, J. Budisa, K. Caljkusic. Neurology Department, University Hospital of Split, Croatia