

Derleme

Subaraknoid Kanama: Epidemiyoloji ve Genetik

Subarachnoid Hemorrhage: Epidemiology and Genetics

Mehmet SEÇER

Atakent Hastanesi, Nöroşirüri Kliniği, Yalova, Türkiye

ÖZ

Spontan subaraknoid kanama (SAK); genellikle intrakranial anevrizma rüptürü sonrası oluşur. SAK'ın en önemli risk faktörleri; hipertansiyon, sigara kullanımı ve aşırı alkol tüketimidir. Epidemiyolojik çalışmalarda SAK hastalarının birinci derece yakınlarında genel topluma oranla 3 ila 7 kat arasında daha yüksek SAK gelişim riski saptanmıştır. SAK ve anevrizma gelişiminde çevresel ve genetik faktörlerin rolü vardır. Bu nedenle, kompleks hastalık olarak isimlendirilmektedir. SAK ve anevrizma gelişiminde genetik bir belirleyicinin saptanması durumunda taramanın yapılması, erken tanı ve tedavide kolaylık sağlayacaktır. Ancak genetik hastalıkların kompleks yapısı, birden çok gen lokasyonunun etkilenmesi, genler arasındaki etkileşim ve transmisyon özelliği bilinmediği için böyle bir tarama yapmak zordur. Bu yazıda, anevrizma rüptürü sonrası ortaya çıkan SAK epidemiyolojisi ve genetik bilgilerin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Anevrizma, Epidemiyoloji, Genetik, Subaraknoid Kanama

ABSTRACT

Spontaneous subarachnoid hemorrhage (SAH); usually occurs after intracranial aneurysm rupture. The most important risk factors of SAH are hypertension, smoking and excessive alcohol consumption. In epidemiologic studies, first-degree relatives of SAH patients were found to have a 3- to 7-fold higher risk compared to the general population. Environmental and genetic factors play a role in the development of SAH and aneurysms and it is therefore called a complex disease. If a genetic determinant is detected in the development of SAH and aneurysms, it will facilitate screening and early treatment. However, such screening is difficult because of the complex structure of genetic diseases and the influence of multiple gene locations, the interaction between genes and the unknown transmission characteristics. The aim of this article was to review the epidemiology and the genetics of SAH.

KEYWORDS: Aneurysm, Epidemiology, Genetic, Subarachnoid hemorrhage

■ GİRİŞ

Spontan subaraknoid kanama (SAK); genellikle intrakranial anevrizma rüptürü sonrası oluşur, prognozu kötü olup ciddi sosyoekonomik sorunlara yol açmaktadır (27). Arterial dallanma bölgesindeki hemodinamik stresin anevrizma gelişiminde etkili olduğu bilinmektedir (15). Ancak neden bazı erişkinlerde anevrizma gelişirken, çoğunluğunda anevrizma gelişmeme nedeni bilinmemektedir. Bunun için arter duva-

rında konjenital defekte bağlı olarak kas tabakasındaki zayıf noktadan anevrizma geliştiği hipotezi ileri sürülmüştür. Arter iç tabakası buradan dışarıya doğru genişleyerek anevrizma oluşumuna neden olur. Ayrıca kas tabakasındaki defekt anevrizma kesesinde bulunurken anevrizma boynunda bulunmamaktadır. Anevrizma oluşumunda intimal kalınlaşma ve damar elastik kısmının gerginliğinin artması risk faktörü olarak gösterilmiştir. Anevrizma duvarında; ekstraselüler matriksin yapısal proteinlerinde anormallikler ortaya konulmuştur. Bilgisayarlı



Yazışma adresi: Mehmet SEÇER

E-posta: memetsecer@yahoo.com

morfolojik analizler anevrizmalı hastaların arterlerinin media tabakasında retiküler liflerin belirgin olarak azaldığını göstermiştir. Ancak buna rağmen anevrizma gelişiminin tam nedeni bilinmemektedir (Şekil 1) (18,32).

SAK ve anevrizma gelişiminde çevresel ve genetik faktörlerin rolü vardır. Bu nedenle kompleks hastalık olarak isimlendirilmektedir. Bu kompleks hastalıkta bazı gen çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalar hipotez temellidir ve genler, bilinen fonksiyonları ve hastalığın gelişimine neden olduğu varsayımına dayanarak seçilir. Hastalık ve fonksiyonel aday genler içindeki tek bir nükleotid polimorfizminin spesifik bir alleli arasındaki ilişki, hastalar ve kontrol grupları arasında analiz edilmiştir. İntrakranial anevrizmalarda bu çalışmaların çoğunda nispeten az sayıda hasta ve kontrol grubu mevcuttur. Bu nedenle, sonuçlar çelişkili veya genelleştirilememiştir (18,22,26).

■ EPİDEMİYOLOJİ VE ÇEVRESEL FAKTÖRLER

SAK insidansı 100.000'de 9-10 olup coğrafi farklılıklar göstermektedir (6). Kadınlarda daha çok görülmesine rağmen cinsiyet dağılımı yaş ile farklılık göstermektedir. Genç yaşta erkek insidansı yüksek iken, 55 yaşından sonra kadınlarda daha sık görülmektedir. SAK'nın oluşması mevsimsel (kış ve ilkbahar), diüurnal (sabah geç saatler) ve günlük (en çok pazar) patern gösterir (5).

SAK'ın en önemli risk faktörleri; hipertansiyon, sigara kullanımı ve aşırı alkol tüketimidir. Asya-Pasifik kohort çalışma grubu değerlendirmesinde sigara ve hipertansiyon önemli risk faktörü olarak saptanmıştır (10,11). Haftalık 150 gr üzeri alkol tüketenlerde SAK riskinin %1,1 oranında arttığı izlenmiştir (5). Aşırı alkol tüketimi Asya için olmasa da bazı İskandinav çalışmalarında risk faktörü olarak kabul edilmiştir (2). İlginç olarak beyaz olmayan ırkda daha düşük bir risk faktörü olarak etnisite; 1,8 oranında rölatif risk olarak saptanmıştır (5,7).

Epidemiyolojik çalışmalarda SAK hastalarının birinci derece yakınlarında genel topluma oranla 3 ila 7 kat arasında daha yüksek risk saptanmıştır. İkinci derece yakınlarındaki risk

genel toplumla eşit bulunmuştur (3,18). Spontan SAK'nın en sık nedeni olan anevrizmaların %80-90 sporadik, %12-15'i ailevi olup sıklıkla otozomal dominant geçişlidir (7,35). Ayrıca Japonya ve Finlandiya'da SAK insidansının yüksek olması genetik faktörlerin etkili olduğunu düşündürmüştür (6,34).

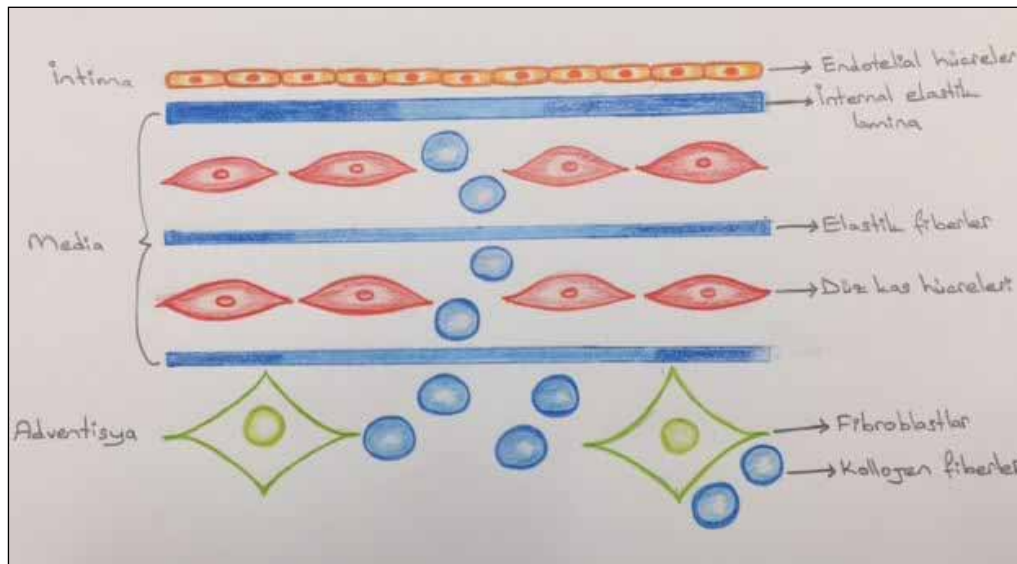
■ SAK İLE İLİŞKİLİ KALITSAL HASTALIKLAR

SAK ve anevrizma gelişimine yol açan kalıtsal birçok neden vardır. Bunlardan en yaygın olanı "otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı" (Odpkbh)'dir. Böbrek kistleri, karaciğer, pankreas, dalak ve overde kistler ile karakterizedir. Prevalansı 1/1000 dir. Genetik olarak; protein kinaz (PK) D1 (kromozom 16p13.3) ve PKD2 (4q21) olmak üzere 2 heterojen gen tespit edilmiştir. PKD1 ve PKD2 polikistik karaciğer kistleri ile ilişkili olup, özellikle PKD1 PKD2 göre vasküler anormalliklerle daha ilişkilidir (4,33).

Odpkbh hastalarında normal popülasyonla karşılaştırıldığında anevrizma rüptürü daha genç yaşta ortaya çıkmakta ve mortalitesi daha yüksek seyretmektedir. Bu nedenle Odpkbh takip hastalarında anevrizma saptanması önemlidir. Diğer önemli sorun; Odpkbh hasta takiplerinde radyolojik olarak anevrizma olmaması durumunda radyolojik görüntülemenin gelecek yıllarda tekrar edilmesi durumudur. Odpkbh olan hastaların ilk görüntülemesinde anevrizma saptanmazken, takiplerinde %2,6'sında anevrizma geliştiği bildirilmiştir. Bu düşük oran ve maliyet göz önüne alınarak Odpkbh olan hastalarda ailesel SAK izlenenlerde radyolojik kontrol yapılması önerilmektedir (4,31).

SAK ile ilişkili diğer kalıtsal bağ dokusu hastalıkları: Nörofibromatozis tip 1, Marfan Sendromu, Multipl Endokrin Neoplazi, Psödoksantoma Elastikum, Hereditör Hemorajik telenjektazi, Ehler Danlos Sendromu Tip 2 ve 4, α 1 Antitripsin Eksikliğidir (6,14,16,20,30).

Von Recklinghausen NF-1 17 kromozom üzerindeki NF-1 mutasyonu sonucu ortaya çıkan otozomal dominant sistemik bir hastalıktır. Yaklaşık olarak 3500 kişiden bir kişi etkilenmektedir.



Şekil 1: İntrakranial damar duvarının hücresel ve moleküler yapısı.

Sfenoid kanat displazisi, tibial psödoartrozis gibi iskelet sistemi displazileri, ciltte Cafe-au-lait lekeleri, sinir sisteminde; optik gliom, nörofibrom, astrositom, ve menenjioma yol açmaktadır. NF-1'de renal, gastrointestinal, koroner damarlar, serebral vasküler bulguları iyi bilinmektedir. Serebral vasküler yapılarda (%2,5 oranında) tortiozite, majör damarlarda stenoz ve oklüzyon, AV fistül, arteriovenöz malformasyon, intrakranial anevrizma oranında artışa yol açmaktadır (14,30). NF-1'de özellikle internal karotid arter lokalizasyonunda, kadın cinste ve multipl anevrizma olma eğilimi vardır. NF-1'de vasküler anormalliklerin kesin patogenezi bilinmemektedir (21-23). NF-1'de optik kiazma gliomlarına yapılan radyoterapi anevrizma gelişimine yol açabilir. NF-1 geni nörofibromin üretimini azaltarak konnektif doku değişikliklerine ve vasküler anomalilere yol açmaktadır (Tablo I) (13,23,25).

■ GENETİK ÇALIŞMALAR

Anevrizma ve buna bağlı gelişen SAK'da; ailesel anevrizma, kalıtsal hastalıklarla olan ilişkisi göz önüne alındığında genetik faktörlerin rol alacağı düşünülerek son yıllarda genetik birçok çalışma yapılmıştır. SAK ve anevrizma gelişiminde genetik bir belirleyicinin saptanması durumunda, taramanın yapılması ve erken tedavide kolaylık sağlayacaktır. Ancak genetik hastalıkların kompleks yapısı, birden çok gen lokasyonunun etkilenmesi, genler arasındaki etkileşim ve transmisyon özelliği bilinmediği için böyle bir tarama yapmak zordur (4,18).

SAK ve anevrizma gibi kompleks hastalıklardan sorumlu genetik faktörlerin saptanmasında birçok yöntem kullanılsa da; bağlantı analizi ve birliktelik analizi en sık kullanılan yöntemlerdir. Bağlantı analizinin amacı etkilenmiş ailelerde etkilenmiş gen lokusunun yerini belirlemektir. Yani anevrizmalı ailelerin genomunda yerleşmiş bilinen DNA belirteçleri olup olmadığı analiz edilir.

Birliktelik analizi ise anevrizma gelişiminde rol alan fonksiyonel aday genlerin (elastin gibi) özelliklerinin belirlenmesini sağlar. Temel olarak anevrizma ve kontrol grubu hastalarında fonksiyonel aday genler içerisindeki spesifik alleller ile anevrizma arasındaki birliktelik değerlendirilir. Bağlantı analizi; Mendelian Hastalıklarındaki yüksek riskli alleller etkilenmiş lokusun saptanması için güçlü bir yöntem iken, birliktelik analizi ise anevrizma gibi kompleks hastalıklarda genetik varyasyonları saptamada en iyi yöntemdir. Ancak SAK ve anevrizma genetiğinin anlaşılması için her iki yöntem de gereklidir (18,26).

Ailesel ve kardeşinde anevrizma olanlarda; yapılan genom bağlantı analizlerinde kromozomlar üzerinde genetik geçiş olduğunu gösteren birçok lokus saptanmıştır. Özellikle ailesel anevrizma olan farklı toplumlarda; 1p34.3-p36.13, 7q11, 19q13.3 ve Xp22 kromozomları üzerindeki gen lokusları en sık saptanan değişikliklerdir (1,12,26). Anevrizma ile ilgili yapılan genetik çalışmalarda arter duvarındaki ekstraselüler matriksin devamlılığını sürdürmesini sağlayan yapısal proteinlerde anormallikler (arterin media tabakasındaki retiküler liflerin azalması veya kılınması gibi) tespit edilmiştir (4,18,26). Perlecan genini 1p lokusu arter duvarındaki ekstraselüler matriks devamını sağlayan heparan sulfat proteoglikanını kodlar (26). Elastin geni; elastin'i kodlar ve belirleyicisi 7q11 bölgesine yakındır (24). Elastin; arter duvarının dilatasyonu ve vazokonstriksiyonundan sorumludur. Kromozomun 7q11 bölgesi aynı zamanda arter duvarının mukavemetini sağlayan kollojen tip 1 A2, ve tip 3 fiberlerini kodlar. Versican gen ekstraselüler matriks yapısında önemli rol oynar. Bu gen 5q22-31 yakınında yerleşmiştir (4,26).

Endotelial nitrik oksid sentetaz (eNOS) single nükleotid polimorfizmleri (SNPs) anevrizma riskini artırırken, interlökin-6 (İL-6) G174C koruyucu etki gösterir. Araştırmalarda Angiotensin koneverting enzim (ACE), endoglin, apolipoprotein E, elastin, matriks metalloproteinaz-3, serin proteaz inhibitör (SERPİN) A3 belirli bir bağlantı gösterilememiştir (4).

572C alleli plazma İL-6 düzeyini artırarak anevrizma riskini artırırken, 174C alleli plazma düzeyini azaltarak anevrizmaya karşı koruyucudur. İL-6 düzeyinin anevrizma patogenezinde; kemokin salınımı ve adhezyon moleküllerini etkilemesi sonucu endotelial disfonksiyona yol açtığı gösterilmiştir (28). eNOS nitrik oksit sentezini katalize ederek; vasküler tonus, serebral kan akımını ve arteryal endoteldeki düz kas proliferasyonunu sağlar. Birçok deneysel ve klinik subaraknoid kanamada NO düzeyinin beyin omurilik sıvısında arttığı gösterilmiştir (8,21,29).

Japon toplumunda anevrizma ile ilişkili 4q31.22 ve 9p21.3 kromozomlarında yerleşmiş EDNRA ve CDKN2BAS genomik lokus bulunmuştur. Endotelin-1 (EDN-1); endotel hücrelerinde EDNRA ve EDNRB reseptörleri aracılığı ile etki gösteren güçlü bir vazokonstriktör ajandır. SAK hastalarında şiddetli vazospazmda EDN-1'in beyin-omurilik sıvısı ve plazma düzeyinin artmış olduğu gösterilmiştir. EDN-1/EDRNA ve EDNRB yolakları hemodinamik strese karşı vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon dengesini sürdürmek için önemlidir (Tablo II) (9,19,17).

Tablo I: SAK ve Anevrizma Oluşumuna Neden Olan Kalıtsal Hastalıklar ve Sorumlu Genler

Kalıtsal Hastalık	Sorumlu Gen	Kromozomal Bölge
Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı	Polikistin(PKD1)	16p13
NF-1	Nörofibromin	17q11
Marfan sendromu	Fibrilin(FBN1)	15q21
Herediter Hemorajik telenjektazi	Endoglin (ENG)	9q3
Ehler Danlos Sendromu Tip2, 4	Kollojen 3	2q31
α 1 Anti-tripsin Eksikliği	α 1 Anti-tripsin	14q32

Tablo II: Anevrizma ile ilişkili Aday Genler

Gen	Polimorfizm	Bölge	Genetik Model	Biyolojik Mekanizma
ACE	rs4646994	17q23.3	Ressesif	Vasküler endotel
COL1A2	rs42524	7q21	Dominant	Ekstraselüler matriks
COL3A1	rs1800255	2q32	Dominant	Ekstraselüler matriks
ELN	rs8326	7q11.2	Allelik	Vasküler endotel
HSPG2	rs3767137	1p36.1	Additif	Ekstraselüler matriks
İL6	rs1088796	7p15	Ressesif	İnflamatuar mediatör
JDP2	rs175646	14q24	Allelik	Apopitozis
KLK8	rs1722561	19q13.3	Additif	Ekstraselüler matriks
LIMK1	rs6460071	7q11.2	Dominant	Aktin depolimerizasyon
SERPINA3	rs4934	14q32	Dominant	Ekstraselüler Matriks
TCN2	rs1801198	22q12	Genotipik	Metionin metabolizması
TNFRSF13B	rs4985754	17p11.2	Haplotip	İmmünite
		17p11.2		
		17p11.2		
VCAN	rs173686	5q14	Additif	Ekstraselüler matriks
VCAN	rs251125	5q14	Additif	Ekstraselüler matriks

■ SONUÇ

İntrakranial anevrizma rüptürü; morbidite ve mortalitesi yüksek olan subaraknoid kanamaya yol açmaktadır. SAK oluşumunda sigara, alkol, hipertansiyon gibi çevresel faktörlerin yanı sıra genetik mekanizmaların da etkili olduğu gösterilmiştir. Böyle kompleks bir hastalığı bir tek gen hastalığı ile açıklamak mümkün değildir. Yapılan genetik çalışmalarda; birden çok gen lokasyonunun etkilenmesi, genler arasındaki etkileşim ve transmisyon özelliği bilinmediğinden SAK etiyojisi tam aydınlatılamamıştır. Anevrizma ve SAK gelişiminin patolojik mekanizmalarının anlaşılabilmesi için farklı etnik kökenleri içeren çok merkezli genetik çalışmalara ihtiyaç vardır.

■ KAYNAKLAR

- Baldauf J, Kiwit J, Synowitz M: Cerebral aneurysms associated with von Recklinghausen's neurofibromatosis: Report of a case and review of the literature. *Neurol India* 53(2): 213-215, 2005
- Ballard J, Kreiter KT, Claassen J, Kowalski RG, Connolly ES, Mayer SA: Risk factors for continued cigarette use after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 34: 1859-1863, 2003
- Bromberg JE, Rinkel GJ, Algra A, Greebe P, van Duyn CM, Hasan D, Limburg M, ter Berg HW, Wijdicks EF, van Gijn J: Subarachnoid haemorrhage in first and second degree relatives of patients with subarachnoid haemorrhage. *BMJ* 311: 288-289, 1995
- Caranci F, Briganti F, Cirillo L, Leonardi M, Muto M: Epidemiology and genetics of intracranial aneurysms. *Eur J Radiol* 82(10): 1598-1605, 2013
- Clarke M: Systematic review of reviews of risk factors for intracranial aneurysms. *Neuroradiology* 50: 653-664, 2008
- de Rooij NK, Linn FHH, van der Plas JA, Algra A, Rinkel GJE: Incidence of subarachnoid haemorrhage: A systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78: 1365-1372, 2007
- Evlıyaoğlu Ç: İntrakraniyal anevrizma patofizyolojisi ve genetiği. *Türk Nöroşir Derg* 22(3): 189-196, 2012
- Faraci FM, Brian JE Jr: Nitric oxide and the cerebral circulation. *Stroke* 25: 692-703. 1994
- Fassbender K, Hodapp B, Rossol S, Bertsch T, Schmeck J, Schütt S, Fritzing M, Horn P, Vajkoczy P, Wendel-Wellner M, Ragoschke A, Kuehl S, Brunner J, Schürer L, Schmiedeck P, Hennerici M: Endothelin-1 in subarachnoid hemorrhage: An acute-phase reactant produced by cerebrospinal fluid leukocytes. *Stroke* 31: 2971-2975. 2000
- Feigin V, Parag V, Lawes CM, Rodgers A, Suh I, Wood Wward M, Jamrozik K, Ueshima H, Asian-Pacific Cohort Studies Collaboration: Smoking and elevated blood pressure are the most important risk factors for subarachnoid hemorrhage in the Asia-Pacific region: An overview of 26 cohorts involving 306,620 participants. *Stroke* 36: 1360-1365, 2005
- Feigin VL, Anderson CS, Rodgers A, Bennett DA: Subarachnoid haemorrhage occurrence exhibits a temporal pattern - evidence from meta-analysis. *Eur J Neurol* 9: 511-516, 2002

12. Grobelny TJ: Brain aneurysms: Epidemiology, treatment options, and milestones of endovascular treatment evolution. *Disease-a-Month* 57:647–55, 2011
13. Hamilton SJ, Friedmann JM: Insights into the pathogenesis of neurofibromatosis 1 vasculopathy. *Clin Genet* 58: 341–344, 2000
14. Hoffmann KT, Hosten N, Liebig T, Schwarz K, Felix R: Giant aneurysm of the vertebral artery in neurofibromatosis type 1: Report of a case and review of the literature. *Neuroradiology* 40: 245–248, 1989
15. Ingebrigtsen T, Morgan MK, Faulder K, Ingebrigtsen L, Sparr T, Schirmer H: Bifurcation geometry and the presence of cerebral artery aneurysms. *J Neurosurg* 101: 108–113, 2004
16. Jakubowski J, Kendall B: Coincidental aneurysms with tumours of pituitary origin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 41(11): 972–979, 1978
17. Juvela S: Plasma endothelin concentrations after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 92: 390–400, 2000
18. Krischek B, Inoue I: The genetics of intracranial aneurysms. *J Hum Genet* 51(7): 587–594, 2006
19. Low SK, Takahashi A, Cha PC, Zembutsu H, Kamatani N, Kubo M, Nakamura Y: Genome-wide association study for intracranial aneurysm in the Japanese population identifies three candidate susceptible loci and a functional genetic variant at EDNRA. *Hum Mol Genet* 21(9): 2102–2110, 2012
20. Maher CO, Piepgras DG, Brown RD Jr, Friedman JA, Pollock BE: Cerebrovascular manifestations in 321 cases of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Stroke* 32(4): 877–882, 2001
21. McColgan P, Zayar Thant K, Sharma P: The genetics of sporadic ruptured and unruptured intracranial aneurysms: A genetic meta-analysis of 8 genes and 13 polymorphisms in approximately 20,000 individuals. *J Neurosurg* 25: 1–8, 2009
22. Nahed BV, Bydon M, Ozturk AK, Bilguvar K, Bayrakli F, Gunel M: Genetics of intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 60: 213–225, 2007
23. Norton KK, Xu J, Gutmann DH: Expression of the neurofibromatosis 1 gene product, neurofibromin, in blood vessel endothelial cells and smooth muscle. *Neurobiol Dis* 2: 13–21, 1995
24. Onda H, Kasuya H, Yoneyama T, Takakura K, Hori T, Takeda J, Nakajima T, Inoue I: Genomewide-linkage and haplotype association studies map intracranial aneurysm to chromosome 7q11. *Am J Hum Genet* 69: 804–819, 2001
25. Poli P, Peillon C, Ladha E, Watelet J, Testart J: Anurysmes intracranels multiples en rapport avec une maladie de Recklinghausen. *J Mal Vasc* 19: 253–255, 1994
26. Ruigrok YM, Rinkel GJE: Genetics of intracranial aneurysms. *Stroke* 39: 1049–1055, 2008
27. Ruigrok YM, Rinkel GJE: From GWAS to the clinic risk factors for intracranial aneurysms. *Genome Med* 2(9): 61, 2010
28. Sablotzki A, Ebel H, Muhling J, Dehne MG, Nopens H, Giesselmann H, Hempelmann G: Dysregulation of immune response following neurosurgical operations. *Acta Anaesthesiol Scand* 44: 82–87, 2000
29. Sadamitsu D, Kuroda Y, Nagamitsu T, Tsuruta R, Inoue T, Ueda T, Nakashima K, Ito H, Maekawa T: Cerebrospinal fluid and plasma concentrations of nitric oxide metabolites in postoperative patients with subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 29: 77–79, 2001
30. Schievink WI, Riedinger M, Marcel Maya M: Frequency of incidental intracranial aneurysms in neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet* 134A: 45–48, 2005
31. Schrier RW, Belz MM, Johnson AM, Kaehny WD, Hughes RL, Rubinstein D, Gabow PA: Repeat imaging for intracranial aneurysms in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease with initially negative studies: A prospective ten-year follow-up. *J Am Soc Nephrol* 15: 1023–1028, 2004
32. Stehbens WE: Etiology of intracranial berry aneurysms. *J Neurosurg* 70: 823–831, 1989
33. Torres VE, Harris PC: Autosomal dominant polycystic kidney disease: The last 3 years. *Kidney Int* 76(2): 149–168, 2009
34. Wermer MJ, van der Schaaf IC, Algra A, Rinkel GJ: Risk of rupture of unruptured intracranial aneurysms in relation to patient and aneurysm characteristics: A meta-analysis. *Stroke* 38: 1404–1410, 2007
35. Zhang B, Fugleholm K, Day LB, Ye S, Weller RO, Day IN: Molecular pathogenesis of subarachnoid haemorrhage. *Int J Biochem Cell Biol* 35: 1341–1360, 2003