

Derleme

Kanamamış Anevrizmaların Doğal Seyri, Erken Tedavi ve Yönetimi

Unruptured Aneurysms: Natural History, Early Treatment and Management

Ethem GÖKSU

Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

ÖZ

Kanamamış anevrizmalar toplumda %0,4-6 sıklıktadır. Görüntüleme yöntemlerinin sık kullanımıyla kanamamış anevrizmaların tespiti artmaktadır. Bununla birlikte, kanamamış anevrizmaların büyük çoğunluğunda kanama olmayacağı bilinmektedir. Tahminlere göre her 200-400 anevrizmanın sadece bir tanesinde kanama gözlenmektedir. Bu hastalarda tedavi ya da izlem kararı almak hekim açısından sıklıkla bir ikilem oluşturur. Kanamamış bir anevrizmayla karşılaşıldığında, kısa ve uzun vadede kanama oranları ile yapılacak cerrahi ya da endovasküler tedavinin muhtemel riskleri iyi irdelenmelidir. Tedavi kararı alırken, anevrizmanın boyutu, yerleşimi, hastanın tıbbi özgeçmişi, aile öyküsü, uygulanacak girişimin kabul edilebilir risk oranlarıyla yapılabilir olması gibi faktörler dikkate alınmalıdır. Ayrıca hastanın anevrizma varlığını biliyor olmasının getirebileceği ilave stres ve anksiyete de göz önünde bulundurulmalıdır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Doğal seyir, Hasta yönetimi, Kanamamış anevrizma

ABSTRACT

The incidence of unruptured aneurysms is 0.4-6% in the population. Unruptured intracranial aneurysms are increasingly detected with the frequent use of imaging techniques in clinical practice. However, the large majority of unruptured aneurysms will never rupture and only 1 in 200 to 400 is estimated to rupture. Physicians are now often faced with the dilemma of whether to treat patients who present with an incidental finding of an unruptured aneurysm or to manage them conservatively. Once an unruptured intracranial aneurysm is detected, comparison of the short-term and long-term risks of aneurysmal rupture with the risk associated with the intervention itself should be carefully evaluated. Several factors need to be considered, including aneurysm size and location, the patient's family history and medical history, and the availability of an interventional option that has an acceptable risk. Furthermore, the patient's knowledge that they have an unruptured intracranial aneurysm can lead to substantial stress and anxiety.

KEYWORDS: Management, Natural history, Unruptured aneurysm

■ GİRİŞ

Kanamamış anevrizmaların sıklığına dair farklı çalışmalarda, çalışmanın retrospektif ya da prospektif, otopsi yahut anjiyografi çalışması oluşuna göre %0,4-6 aralığında oranlar verilmektedir (55). Büyük anevrizmalar kitle

etkisiyle kranial sinir felci, epileptik nöbet, motor ya da duyuşsal belirtiler verebilirken, 7 mm'nin altındaki küçük anevrizmalar sıklıkla tesadüfi olarak teşhis edilirler (54,68,70). Kanamamış anevrizmalar kadınlarda erkeklere oranla üç misli daha siktir ve yaşlı nüfusta sıklığı artmaktadır (12,23,24).



Yazışma adresi: Ethem GÖKSU

E-posta: ethemgoksu@myynet.com

■ KANAMAMIŞ ANEVRIZMALARIN DOĞAL SEYRİ

Bu bölümde kanamamış intrakranial anevrizmaların doğal seyrine dair literatürdeki geniş hasta serisi ve uzun süreli takip içeren retrospektif ve prospektif çalışma örnekleri sunulacaktır.

Wiebers ve ark.nın 130 hastayı ortalama 8,3 yıl izleminde 10 mm'nin altındaki hiçbir anevrizmada rüptür gözlenmezken, yıllık rüptür riski 10-15 mm arasındaki anevrizmalarda %3,3, 25 mm'nin üzerindeki ise %8,9 bulunmuş, anevrizma boyutunun rüptür için en önemli belirleyici olduğu vurgulanmıştır (69,70).

Juvela ve ark.'ları, 142 hastanın ortalama 19,7 yıllık sonuçlarını bildirmişlerdir. Buna göre yıllık kanama oranları 10 mm'nin altındaki anevrizmalarda %1,1 iken, 10 mm'nin üzerindeki %2,8 bulunmuş, anevrizma boyutuyla birlikte sigara kullanımı ve ters orantılı olarak yaşın rüptür için önemli belirleyiciler olduğu vurgulanmıştır (30). Aynı serinin 21 yıla uzanan takibinde ise yıllık ortalama rüptür riski %1,1 bulunmuş, sigara kullanımı, anterior komunikan arter yerleşimi, boyutun 7 mm'nin üzerinde olması ve ters olarak yaşın rüptür için önemli risk faktörleri olduğu ifade edilmiştir. Aynı seride, 25 yılın üzerindeki hiçbir olguda rüptür gelişmediği, kanama riskinin çok uzun süreli takipte azaldığı belirtilmiştir (32).

1998 yılında, Uluslararası kanamamış anevrizma çalışma grubu (ISUIA) 1449 hastanın 8,3 yıllık takip sonuçlarını yayımlamıştır. Buna göre hastalar iki gruba ayrılarak incelenmiş, ilk grup başka bir anevrizma nedeniyle subaraknoid kanama (SAK) öyküsü olup, tedavi edilen, diğer grup ise SAK öyküsü olmayanlar olarak sınıflandırılmıştır. Kümülatif rüptür oranları 10 mm'nin altındaki anevrizmalar için ilk grupta %0,5, diğer grupta %0,005, 10 mm'nin üzerindeki için ise her iki grupta da %1'in altında bildirilmiştir. Bu çalışmada, SAK öyküsü dışında anevrizma boyutu ve yerleşimi (posterior komunikan arter ve posterior sirkülasyon) kanama için bağımsız risk faktörleri olarak ifade edilmiştir (24). 2003 yılında, aynı çalışma grubu, 4060 hastanın prospektif verilerini yayımlamıştır. Buna göre de; 5 yıllık tümünden kanama oranları, SAK öyküsü olmayıp, ön sirkülasyon yerleşimli anevrizmalar için boyut aralıklarına göre sırasıyla; 7 mm'nin altında %0, 7-12 mm arasında %2,6, 13-24 mm arası için %14,5, 25 mm'nin üzerinde ise %40 bulunmuştur. Aynı boyut aralıkları için posterior komunikan arter ve posterior sirkülasyon yerleşimli anevrizmalar için ise sırasıyla %2,5, 14,5, 18,4 ve 50 olarak verilmiştir (25). Kanamamış intrakranial anevrizmaların doğal seyrine dair en kapsamlı çalışmalardan biri olmakla birlikte ISUIA için yapılan en önemli eleştirinin hasta seçimindeki olası yanlış tutum olduğu vurgulanmaktadır. Hastaların gözlem ya da tedavi için bir nöroşirürjiyen konsültasyonu sonrası seçildiği, böylelikle de kanama açısından yüksek riskli görülen grubun başta tedaviye yönlendirilmiş olabileceği ifade edilmektedir (17,31,53,71,72).

Bir diğer prospektif, geniş kohort çalışması, kanamamış serebral anevrizma çalışmasında (UCAS) Japon popülasyonundan 5720 hasta ortalama 1,7 yıl süreyle izlenmiş ve yıllık kanama oranı %0,95 olarak verilmiştir. Kanama oranı, 3-4 mm çaplı anevrizmalar için %0,36 iken, 25 mm üstü olanlarda ise %33,4 bulunmuştur. Boyut dışında anterior ya da posterior komunikan arter yerleşimi, anevrizma duvarında

lobülasyon bulunması kanama açısından risk faktörleri olarak ifade edilmiştir. Bununla birlikte, araştırmacılar Japon toplumunda kanama oranının yüksek olduğunu ve bunun diğer toplumlara genellenemeyeceğini de belirtmişlerdir (48). Aynı seriye ait küçük kanamamış anevrizma doğrulama (SUAVE) çalışmasında 374 hastada, 5 mm'nin altındaki 448 anevrizma ortalama 41 ay süresince izlenmiş ve yıllık ortalama kanama oranı %0,34 bulunmuştur. Anevrizma boyutuyla birlikte, 50 yaş üzeri, hipertansiyon, çoğul anevrizma kanama açısından bağımsız risk faktörleri olarak ifade edilmiştir (64). Yine aynı seriden çoğul anevrizmalı 25 hasta bir alt grup olarak çalışılmış ve boyutu en büyük anevrizmanın en yüksek kanama ihtimaline sahip olduğu ifade edilmiştir (63).

Güney Kore toplumunu içeren retrospektif bir çalışmada ise 5963 hasta ortalama 3,3 yıl süreyle izlenmiş ve yıllık ortalama kanama oranı %0,9 olarak verilmiştir. Çalışmada ayrıca teşhis sonrası ilk yılda kanama oranının en yüksek olduğu ve ileri yaşın bir risk faktörü olduğu ifade edilmiştir (39).

Japon toplumundan, 2252 hastayı içeren 10 yıllık bir diğer kohort çalışmasında ise yıllık tümünden kanama oranı %0,76 bulunmuş, anevrizma boyutu, posterior komunikan arter, posterior dolaşım yerleşimi, anevrizmanın lobül içermesi ve SAK öyküsünün bulunması bağımsız risk faktörleri olarak ifade edilmiştir. Ayrıca 5 mm'nin üzerindeki anevrizmaların daha küçük olanlarla mukayese edildiğinde kanama oranlarının anlamlı ölçüde yüksek olduğu, daha büyük anevrizmaların daha kötü klinik sonuçları olduğu da vurgulanmıştır (49).

Özetle; bu geniş serilerde verilen farklı oranlarla birlikte çapı yaklaşık 10 mm olan anevrizmalar için yıllık kanama oranını %1 civarında düşünmek yanlış olmayacaktır. Ayrıca, anevrizmanın büyük boyutta olması, anterior, posterior komunikan arter veya posterior dolaşım yerleşimi, lobülasyon içermesi, çoğul anevrizma mevcudiyeti, sigara kullanımı, hipertansiyon varlığı ve SAK öyküsü kanama açısından risk faktörleri olarak düşünülmelidir.

■ RİSK FAKTÖRLERİ

Kanamamış anevrizmaların yıllık prevalansı 2000-4000/100.000 iken, yıllık SAK sıklığı 10/100.000 olarak bildirilmektedir. Bu oran, her yıl 200-400 hastanın sadece bir tanesinin kanadığı anlamına gelmektedir. İntrakranial anevrizmalarla ilişkili risk faktörleri; anevrizma gelişimi, anevrizmanın büyümesi ya da şekil değişikliğine uğraması ve kanamasına dair risk faktörleri olarak tasnif edilebilir. Ayrıca bu risk faktörleri değiştirilebilir veya değiştirilemez nitelikte olabilir. Bu risk faktörlerinin çoğu retrospektif ve prospektif klinik seriler, ayrıca riskli toplumların taranması sonucu tanımlanmıştır (60).

Değiştirilemez Risk Faktörleri

İleri yaş, kadın cinsiyet, bir takım kalıtsal hastalıklar ve aile öyküsü değiştirilemez risk faktörleri olarak tanımlanmaktadır.

Prevalans çalışmaları intrakranial anevrizma sıklığının yaşla arttığı, 5 ve 6. dekatta ise zirve yaptığını göstermektedir. Ayrıca kadınlarda sıklığın arttığı görülmektedir (7,11,22,26,29,45,50,52,59,60,67).

Intrakranial anevrizmaların bir bölümü bir takım kalıtsal hastalıklar ile ilişkili olabilmektedir. Başta otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, Ehler-Danlos sendromu tip 4 ve Marfan sendromu olmak üzere anevrizma gelişimi sıklığının arttığı bir dizi kalıtsal hastalık tanımlanmıştır. Anevrizma hastalarında bu grup hastalıkların gerçek sıklığı net olarak bilinmemektedir (65).

Ailede birinci derece akrabalar arasında en az iki anevrizmalı bireyin bulunması ve bilinen kalıtsal hastalıkların olmaması ailesel anevrizma tanımına uymaktadır. Anevrizmal SAK'lı hastaların %7-20'sinde birinci ya da ikinci derece akrabalarda serebral anevrizma varlığı gösterilmiştir (36,56). Ayrıca normal popülasyona göre birinci derece akrabalarda anevrizma kanaması riski dört, kardeşlerde ise altı kat yüksek bulunmuştur (58,61). Sporadik olgularla karşılaştırıldığında ailesel anevrizmaların daha genç yaşta ve daha küçük boyutta kanadığı, sıklıkla orta serebral arter (MCA) yerleşimi gösterdiği, özellikle kardeşler arasında benzer lokalizasyon ve kanama yaşı bulunduğu vurgulanmıştır (9,38,57). Ailesel intrakranial anevrizma (FIA) çalışmasında, anevrizma tanılı, 30 yaş üstü, sigara kullanımı ya da hipertansiyon öyküsü bulunan bireylerin birinci derece yakını 304 birey manyetik rezonans anjiyografi (MRA) ile taranmıştır. Tarama sonucunda bireylerin %19,1'inde en az bir anevrizma varlığı ortaya konmuştur (10). Ailede anevrizmal SAK öyküsü ya da kanamamış anevrizma öyküsü bulunan, iki ve daha fazla etkilenmiş bireyin bulunduğu aile bireylerinin mükerrer taramalarında 10 yıla uzanan takiplerde ilk taramalar negatif dahi olsa anlamlı riskin sürdüğü vurgulanmıştır (4). Kendi çalışmamızda, iki ve daha fazla etkilenmiş bireyin bulunduğu beş ailede, birinci derece akraba 95 bireyin %9,4'ünde anevrizma tespit edilmişti. Ayrıca etkilenmiş bireylerin çoğunluğunun kadın, en sık anevrizma yerleşiminin de MCA olduğu bildirilmişti (18).

Değiştirilebilir Risk Faktörleri

Anevrizmal SAK'da olduğu gibi kanamamış anevrizmalı hastalarda sigara kullanımı prevalansının yüksek olduğu kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir (3,24,25,28,30,35,48,51,69). Geniş serilerde ise kanamamış anevrizmalı olgularda sigara kullanımı oranı aktif ve eski içiciler birleştirildiğinde %17-80 aralığında farklılık göstermektedir (24,25,48,69). Sigara bırakma çalışmalarında anevrizmal SAK için değiştirilebilir bir risk faktörü olduğu gösterilse de kanamamış anevrizmalar için böylesine bir veri bulunmamaktadır (35,42,62).

Kan basıncı kontrolünün anevrizma gelişimini önlediğine dair prospektif çalışma bulunmamaktadır. Finlandiya çalışmasında, antihipertansif ilaç kullanımının kanamamış anevrizma grubunda, tedavisiz hipertansiyonun ise kanamış anevrizma grubunda daha sık olması antihipertansif tedavinin önleyici etkinliğine dair dolaylı bir kanıt olarak sunulabilir (41). Ayrıca aşırı alkol tüketimi anevrizma gelişimi için bir risk faktörü olabilir (34). Yüksek doz östrojen içeren doğum kontrol haplarının anevrizma gelişimi ile ilişkisini gösterir birkaç çalışma mevcuttur (13,27,40).

Anevrizmal Değişimle İlişkili Risk Faktörleri

Anevrizmanın Büyümesi: Anevrizmanın büyümesi, yüksek kan basıncı, hemodinamik stres ve inflamasyonla ilişkili

görünmektedir (65). Yirmi bir çalışmanın gözden geçirildiği bir meta-analizde anevrizmaların büyüme oranı yıllık %2,5 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada; büyük anevrizma boyutu, posterior dolaşım yerleşimi, düzensiz şekil yapısı, sigara kullanımı ve kadın cinsiyet anevrizma büyümesiyle ilişkili, istatistiksel olarak anlamlı risk faktörleri olarak bildirilmiştir. Ayrıca büyüyen anevrizmaların, stabil olanlara göre kanama riskinin 30 misli yüksek olduğu vurgulanmıştır (8).

Anevrizmanın Rüptürü: Fin toplumundan kanamamış anevrizmalı 118 hasta, teşhis konulup, SAK geçirene ya da ölene dek izlenmiş ve yıllık kanama riski %1,6 bulunmuştur. Ayrıca hastaların % 29'unun yaşamları süresince SAK geçirdiği, kadın cinsiyet, aktif sigara kullanımı ve 7 mm'nin üzerindeki anevrizma boyutunun yaşam boyu SAK için risk faktörleri olarak bildirilmiştir (37). Prospektif çalışmalarda, anevrizma boyutu ve yerleşiminin kanama için önemli risk faktörleri olduğu ortaya konulmuştur (24,25,30,48,69). Bunun dışında genç yaş, sigara kullanımı, hipertansiyon, anevrizma büyümesi, düzensiz şekil yapısı, kadın cinsiyet, öncesinde SAK ve pozitif aile öyküsünün bulunması universal olarak ortaya konulmasa da potansiyel risk faktörleri olarak kabul edilmektedir (14,44).

■ TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Geçmişte kanamamış anevrizmalar için endovasküler tedavi yalnızca cerrahi için yüksek riskli hastalara uygulanmaktaydı. Ancak geçtiğimiz dekat boyunca endovasküler teknolojiye gelişmeler, bu yöntemle tedavi edilen hasta sayısında belirgin artışla neticelenmiştir. Ulusal hasta bankası (NIS) kayıtlarına göre 2001-2008 yılları arasında Amerika'da, kanamamış anevrizma nedeniyle 34059 hasta endovasküler yolla tedavi edilirken, 29866 hastaya cerrahi tedavi uygulanmıştır (6). İki tedavi şeklinin klinik sonuçları ve uzun dönem etkinliğini karşılaştıran pekçok klinik çalışma yürütülmüştür.

ISUIA kanamamış anevrizmaların doğal seyri dışında cerrahi ve endovasküler tedavi sonuçlarına dair veriler ortaya koymuştur. 2003 yılında yayımlanan raporda cerrahi tedavi edilen 1917, endovasküler tedavi edilen 451 hastanın sonuçları sunulmuştur. Buna göre; birinci yılda tümünden morbidite ve mortalite oranları, SAK öyküsü olan ve olmayan grup olmak üzere sırasıyla cerrahide %10,1-12,6, endovasküler tedavide ise %7,1-9,8 bulunmuştur. Bununla birlikte, endovasküler tedavi uygulanan anevrizmaların % 55'inde tam kapama sağlanabilmiş, ancak cerrahi sonrası rutin değerlendirmenin bulunmadığı da ifade edilmiştir. Yine cerrahi grubun aksine, endovasküler tedavi edilenlerde morbidite ve mortalite oranlarının yaştan daha bağımsız olduğu da vurgulanmıştır (25). Bu veriler, kanamamış anevrizma tedavisindeki endovasküler lehine dönüşüme bir dayanak teşkil etmiştir.

Geçtiğimiz 10 yıl süresince ulusal hasta bankası kaynaklı, geniş ölçekli bir takım çalışmalar, kanamamış anevrizmaların cerrahi ve endovasküler tedavi sonuçlarına dair önemli sonuçlar ortaya koymuştur. Bu çalışmaların sonuçlarına göre; endovasküler tedavi edilen olgularda iskemik, hemorajik komplikasyonlar daha az sıklıkta, klinik sonuçlar daha olumlu, hastanede kalış süresi daha kısa ve tedavi maliyeti daha düşük

bulunmuştur (1,2,5,20,21,43). Ancak bu çalışmalarda uzun dönem klinik sonuçlar ve anevrizmaya ait özelliklerin eksikliği de vurgulanmıştır (65). Yakın zamanda yayımlanan, prospektif, randomize bir çalışmada, Darsaut ve ark.ları, cerrahi kliplleme ve endovasküler koil embolizasyonla tedavi edilen kanamamış anevrizmaların birinci yıl klinik sonuçlarında anlamlı farkın bulunmadığını ortaya koymuştur (15). Kanamış anevrizmalar temelinde olmakla birlikte ISAT (Uluslararası Subaraknoid Anevrizma Çalışması) raporları endovasküler tedavi grubunda birinci yıl klinik sonuçların daha iyi ancak anevrizma kapanma oranlarının daha düşük, yeni kanama atakları ve tekrar tedavi oranlarının ise daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur (47). ISAT'a göre tedavi sonrası birinci yılda, endovasküler tedavi grubundaki anevrizmaların %66'sı anjiyografik olarak tam kapalı izlenmiştir (46). Oysa ki kliplleme tam kapama sağlanan anevrizmaların uzun dönem takiplerinde rekürensiz %0-2,4 gibi oldukça düşük oranlarda olduğu bilinmektedir (16,19,66). Ayrıca kanamamış anevrizmalar açısından bakıldığında endovasküler tedavi sonrası anevrizmal rezidü ve rekürensiz, takip görüntüleme, olası yeni tedaviler ve ilave riskler açısından daha az kabul edilebilir olduğu da bir gerçektir. Bununla birlikte, stent yardımcı koil embolizasyon ya da sadece akım yönlendirici stentlerle yapılan endovasküler tedavilerde tam kapanma oranlarının arttığı, rekanalizasyon ve yeni tedavi ihtiyacının azaldığı ifade edilmektedir (33). Hasta seçimi, komplikasyonları ve uzun dönem sonuçları ilgili bölümlerde etraflıca bahsedilecek bu yeni tedavi yöntemleri kanamamış anevrizmalı seçilmiş hasta grubunda önemli bir tedavi seçeneği oluşturabilir.

Özetle; müdahale kararı alınan kanamamış anevrizmalar için tedavi seçiminde, hastanın yaşı, tıbbi durumu, anevrizmanın boyutu, yerleşimi, şekli, merkezin deneyimi ve hastanın ilgili tüm riskler hususunda bilgilendirilmesi neticesinde vereceği karar dikkate alınmalıdır.

■ HASTA YÖNETİMİ

Kanamamış bir anevrizma olgusuyla karşılaşıldığında müdahale kararı almak veya hangi tedavinin seçilmesi gerektiğine dair net bir algoritma oluşturmak güçtür. Kanıta dayalı verilere göre; genç yaş, 7 mm'nin üzerinde, anterior, posterior komünikan arter ya da posterior dolaşım yerleşimli, lobüle, takipte büyüme gösteren, semptomatik anevrizmalar, çoğul anevrizma mevcudiyeti, sigara kullanımı, hipertansiyon, öncesinde SAK hikayesi ve ailesel serebral anevrizma öyküsünün bulunması kanama için risk faktörleridir. 65 yaş altında ve risk faktörleri varlığında tedavi kaçınılmazdır. Tedavi seçiminde anevrizmaya dair faktörler, merkezin deneyimi ve hastanın tercihi esas alınmalıdır. Ayrıca uygulanacak tedavi, uzun dönemde tam anevrizma kapanması sağlayabilmeli ve kümülatif kanama riskinin altında morbidite, mortalite oranlarına sahip olmalıdır. 65 yaşın üzerinde, eşlik eden ciddi hastalığı bulunmayan ve risk faktörleri nedeniyle tedavi kararı alınmışsa endovasküler tedavi öncelikli düşünülebilir. Zira endovasküler tedavi edilen olgularda yaşın morbidite ve mortalite ile güçlü bir ilişkisinin olmadığı bilinmektedir. İzlem planlanan hastalarda başlangıçta yıllık, değişiklik yoksa sonrasında daha uzun aralıklarla görüntüleme takibi yapılmalı, sigara bırakılmalı, kan basıncı kontrolü sağlanmalıdır. Akılda tutulması gereken başka bir

nokta da kendisinde anevrizma varlığını bilen kişinin gündelik olağan aktiviteleri ve hobilerinden uzaklaşabileceği, yaşayacağı anksiyete ve depresyon sebebiyle yaşam kalitesinin düşebileceğidir.

■ SONUÇ

Görüntüleme yöntemlerinin giderek artan sıklıkta kullanımıyla kanamamış anevrizma görülme sıklığı da artmaktadır. Kanamamış anevrizmalar için müdahale kararı ve tedavi seçiminde birçok faktör göz önünde bulundurulmalı, hasta yönetimi bireysel bazda yapılmalıdır.

■ KAYNAKLAR

1. Alsheklee A, Mehta S, Edgell RC, Vora N, Feen E, Mohammadi A, Kale SP, Cruz-Flores S: Hospital mortality and complications of electively clipped or coiled unruptured intracranial aneurysm. *Stroke* 41: 1471-1476, 2010
2. Barker FG 2nd, Amin-Hanjani S, Butler WE, Hoh BL, Rabinov JD, Pryor JC, Ogilvy CS, Carter BS: Age-dependent differences in short term outcome after surgical or endovascular treatment of unruptured intracranial aneurysms in the United States, 1996-2000. *Neurosurgery* 54:18-28, 2004
3. Bonita R: Cigarette smoking, hypertension and the risk of subarachnoid hemorrhage: A population-based case-control study. *Stroke* 17: 831-835, 1986
4. Bor AS, Rinkel GJ, van Norden J, Wermer MJ: Long-term, serial screening for intracranial aneurysms in individuals with a family history of aneurysmal subarachnoid haemorrhage: A cohort study. *Lancet Neurol* 13: 385-392, 2014
5. Brinjikji W, Rabinstein AA, Nasr DM, Lanzino G, Kallmes DF, Cloft HJ: Better outcomes with treatment by coiling relative to clipping of unruptured intracranial aneurysms in the United States, 2001-2008. *AJNR Am J Neuroradiol* 32: 1071-1075, 2011
6. Brinjikji W, Rabinstein AA, Lanzino G, Kallmes DF, Cloft HJ: Effect of age on outcomes of treatment of unruptured cerebral aneurysms: A study of the national inpatient sample 2001-2008. *Stroke* 42: 1320-1324, 2011
7. Brinjikji W, Rabinstein AA, Lanzino G, Cloft HJ: Racial and ethnic disparities in the treatment of unruptured intracranial aneurysms: A study of the nationwide inpatient sample 2001-2009. *Stroke* 43: 3200-3206, 2012
8. Brinjikji W, Zhu YQ, Lanzino G, Cloft HJ, Murad MH, Wang Z, Kallmes DF: Risk factors for growth of intracranial aneurysms: A systematic review and meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 37(4): 615-620, 2016
9. Bromberg JE, Rinkel GJ, Algra A, van Duyn CM, Greebe P, Ramos LM, van Gjin J: Familial subarachnoid hemorrhage: Distinctive features and patterns of inheritance. *Ann Neurol* 38(6): 929-934, 1995
10. Brown RD Jr, Huston J, Hornung R, Foroud T, Kallmes DF, Kleindorfer D, Meissner I, Woo D, Sauerbeck L, Broderick J: Screening for brain aneurysm in the familial intracranial aneurysm study: Frequency and predictors of lesion detection. *J Neurosurg* 108: 1132-1138, 2008
11. Brown RD: Unruptured intracranial aneurysms. *Semin Neurol* 30: 537-544, 2010

12. Chason JL, Hindman WM: Berry aneurysms of the circle of Willis; results of a planned autopsy study. *Neurology* 8: 41–44, 1958
13. Chen M, Ouyang B, Goldstein-Smith L, Feldman L: Oral contraceptive and hormone replacement therapy in women with cerebral aneurysms. *J Neurointerv Surg* 3: 163–166, 2011
14. 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. *J Neurosurg* 119: 190–197, 2013
15. Darsaut TE, Findlay JM, Magro E, Kotowski M, Roy D, Weill A, Bojanowski MW, Chaalala C, Iancu D, Lesiuk H, Sinclair J, Scholtes F, Martin D, Chow MM, O’Kelly CJ, Wong JH, Butcher K, Fox AJ, Arthur AS, Guilbert F, Tian L, Chagnon M, Nolet S, Gevry G, Raymond J: Surgical clipping or endovascular coiling for unruptured intracranial aneurysms: A pragmatic randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 88(8): 663–668, 2017
16. David CA, Vshteh AG, Spetzler RF, Lemole M, Lawton MT, Partowi S: Late angiographic follow-up review of surgically treated aneurysms. *J Neurosurg* 91: 396–401, 1999
17. Dumont AS, Lanzino G, Kassell NF: Unruptured aneurysms. *J Neurosurg* 96: 52–56, 2002
18. Göksu E, Akyuz M, Tuncer R: The results of radiological screening in asymptomatic at-risk members of intracranial aneurysm families from the Turkish population. *Turk Neurosurg* 22(1): 55–61, 2012
19. Göksu E, Korkmaz E, Akyuz M, Ozgur O, Sindel T, Tuncer R: The analysis of long-term follow-up screening in patients with surgically treated intracranial aneurysms. *Turk Neurosurg* 25(3): 404–409, 2015
20. Higashida RT, Lahue BJ, Torbey MT, Hopkins LN, Leip E, Hanley DF: Treatment of unruptured intracranial aneurysms: A nationwide assessment of effectiveness. *AJNR Am J Neuroradiol* 28: 146–151, 2007
21. Hoh BL, Chi YY, Lawson MF, Mocco J, Barker FG 2nd: Length of stay and total hospital charges of clipping versus coiling for ruptured and unruptured adult cerebral aneurysms in the Nationwide Inpatient Sample Database 2002 to 2006 [published correction appears in *Stroke*. 2011;42:e356]. *Stroke* 41: 337–342, 2010
22. Horikoshi T, Akiyama I, Yamagata Z, Nukui H: Retrospective analysis of the prevalence of asymptomatic cerebral aneurysm in 4518 patients undergoing magnetic resonance angiography: When does cerebral aneurysm develop? *Neurol Med Chir (Tokyo)* 42: 105–112, 2002
23. Inagawa T, Hirano A: Autopsy study of unruptured incidental intracranial aneurysms. *Surg Neurol* 34: 361–365, 1990
24. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators: Unruptured intracranial aneurysms—risk of rupture and risks of surgical intervention. *N Engl J Med* 339: 1725–1733, 1998
25. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators: Unruptured intracranial aneurysms: Natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* 362(9378): 103–110, 2003
26. Jeon TY, Jeon P, Kim KH: Prevalence of unruptured intracranial aneurysm on MR angiography. *Korean J Radiol* 12: 547–553, 2011
27. Johnston SC, Colford JM Jr, Gress DR: Oral contraceptives and the risk of subarachnoid hemorrhage: A meta-analysis. *Neurology* 51: 411–418, 1998
28. Juvela S, Hillbom M, Numminen H, Koskinen P: Cigarette smoking and alcohol consumption as risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 24: 639–646, 1993
29. Juvela S, Porras M, Heiskanen O: Natural history of unruptured intracranial aneurysms: A long-term follow-up study. *J Neurosurg* 79: 174–182, 1993
30. Juvela S, Porras M, Poussa K: Natural history of unruptured intracranial aneurysms: Probability of and risk factors for aneurysm rupture. *J Neurosurg* 93: 379–387, 2000
31. Juvela S: Unruptured aneurysms [editorial]. *J Neurosurg* 96: 58–60, 2002
32. Juvela S, Poussa K, Lehto H, Porras M: Natural history of unruptured intracranial aneurysms: A long-term follow-up study. *Stroke* 44: 2414–2421, 2013
33. Kallmes DF, Brinjikji W, Boccardi E, Ciceri E, Diaz O, Tawk R, Woo H, Jabbour P, Albuquerque F, Chapot R, Bonafe A, Dashti SR, Delgado Almandoz JE, Given C 2nd, Kelly ME, Cross DT 3rd, Duckwiler G, Razack N, Powers CJ, Fischer S, Lopes D, Harrigan MR, Huddle D, Turner R 4th, Zaidat OO, Defreyne L, Pereira VM, Cekirge S, Fiorella D, Hanel RA, Lylyk P, McDougall C, Siddiqui A, Szikora I, Levy E: Aneurysm Study of Pipeline in an Observational Registry (ASPIRe). *Interv Neurol* 5(1-2): 89–99, 2016
34. Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD: Alcohol use and subsequent cerebrovascular disease hospitalizations. *Stroke* 20: 741–746, 1989
35. Knekt P, Reunanen A, Aho K, Heliövaara M, Rissanen A, Aromaa A, Impivaara O: Risk factors for subarachnoid hemorrhage in a longitudinal population study. *J Clin Epidemiol* 44: 933–939, 1991
36. Kojima M, Nagasawa S, Lee YE, Takeichi Y, Tsuda E, Mabuchi N: Asymptomatic familial cerebral aneurysms. *Neurosurgery* 43(4): 776–781, 1998
37. Korja M, Lehto H, Juvela S: Lifelong rupture risk of intracranial aneurysms depends on risk factors: A prospective Finnish cohort study. *Stroke* 45: 1958–1963, 2014
38. Leblanc R: The risk of intracranial aneurysms in families with subarachnoid hemorrhage. *Can J Neurol Sci* 22(4): 333, 1995
39. Lee EJ, Lee HJ, Hyun MK, Choi JE, Kim JH, Lee NR, Hwang JS, Kwon JW: Rupture rate for patients with untreated unruptured intracranial aneurysms in South Korea during 2006–2009. *J Neurosurg* 117: 53–59, 2012
40. Lindegård B, Hillbom M, Brody S: High-dose estrogen-progestagen oral contraceptives: A risk factor for aneurysmal subarachnoid hemorrhage? *Acta Neurol Scand* 76:37–45, 1987
41. Lindgren AE, Kurki MI, Riihinen A, Koivisto T, Ronkainen A, Rinne J, Hernesniemi J, Eriksson JG, Jääskeläinen JE, von und zu Fraunberg M: Hypertension predisposes to the formation of saccular intracranial aneurysms in 467 unruptured and 1053 ruptured patients in Eastern Finland. *Ann Med* 46: 169–176, 2014
42. Longstreth WT Jr, Nelson LM, Koepsell TD, van Belle G: Cigarette smoking, alcohol use, and subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 23: 1242–1249, 1992

43. McDonald JS, McDonald RJ, Fan J, Kallmes DF, Lanzino G, Cloft HJ: Comparative effectiveness of unruptured cerebral aneurysm therapies: Propensity score analysis of clipping versus coiling. *Stroke* 44: 988-994, 2013
44. Mehan WA Jr, Romero JM, Hirsch JA, Sabbag DJ, Gonzalez RG, Heit JJ, Schaefer PW: Unruptured intracranial aneurysms conservatively followed with serial CT angiography: Could morphology and growth predict rupture? *J Neurointerv Surg* 6: 761-766, 2014
45. Menghini VV, Brown RD Jr, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO: Incidence and prevalence of intracranial aneurysms and hemorrhage in Olmsted County, Minnesota, 1965 to 1995. *Neurology* 51: 405-411, 1998
46. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, Sandercock P: International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: A randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet* 366(9488): 809-817, 2005
47. Molyneux AJ, Kerr RS, Birks J, Ramzi N, Yarnold J, Sneade M, Rischmiller J: ISAT Collaborators. 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. *Lancet Neurol* 8(5): 427-433, 2009
48. Morita A, Kirino T, Hashi K, Aoki N, Fukuhara S, Hashimoto N, Nakayama T, Sakai M, Teramoto A, Tominari S, Yoshimoto T, UCAS Japan Investigators: The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. *N Engl J Med* 366: 2474-2482, 2012
49. Murayama Y, Takao H, Ishibashi T, Saguchi T, Ebara M, Yuki I, Arakawa H, Irie K, Urashima M, Molyneux AJ: Risk analysis of unruptured intracranial aneurysms: Prospective 10-year cohort study. *Stroke* 47(2): 365-371, 2016
50. Nakagawa T, Hashi K: The incidence and treatment of asymptomatic, unruptured cerebral aneurysms. *J Neurosurg* 80: 217-223, 1994
51. Patterson JM, Eberly LE, Ding Y, Hargreaves M: Associations of smoking prevalence with individual and area level social cohesion. *J Epidemiol Community Health* 58: 692-697, 2004
52. Phan TG, Huston J 3rd, Brown RD Jr, Wiebers DO, Piepgras DG: Intracranial saccular aneurysm enlargement determined using serial magnetic resonance angiography. *J Neurosurg* 97: 1023-1028, 2002
53. Piepgras DG: Unruptured aneurysms. *J Neurosurg* 96: 63, 2002
54. Raps EC, Rogers JD, Galetta SL, Solomon RA, Lennihan L, Klebanoff LM, Fink ME: The clinical spectrum of unruptured intracranial aneurysms. *Arch Neurol* 50: 265-268, 1993
55. Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, van Gijn J: Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: A systematic review. *Stroke* 29: 251-256, 1998
56. Ronkainen A, Hernesniemi J, Ryyanen M: Familial subarachnoid hemorrhage in east Finland, 1977-1990. *Neurosurgery* 33(5): 787-796, 1993
57. Ronkainen A, Hernesniemi J, Tromp G: Special features of familial intracranial aneurysms: Report of 215 familial aneurysms. *Neurosurgery* 37(1): 43-46, 1995
58. Ronkainen A, Hernesniemi J, Puranen M, Niemitukia L, Vanninen R, Ryyänen M, Kuivaniemi H, Tromp G: Familial intracranial aneurysms. *Lancet* 349(9049): 380-384, 1997
59. Ronkainen A, Miettinen H, Karkola K, Papinaho S, Vanninen R, Puranen M, Hernesniemi J: Risk of harboring an unruptured intracranial aneurysm. *Stroke* 29: 359-362, 1998
60. Rooij NK, Linn FH, van der Plas JA, Algra A, Rinkel GJ: Incidence of subarachnoid haemorrhage: A systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78: 1365-1372, 2007
61. Schievink WI, Schaid DJ, Michels VV, Piepgras DG: Familial aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A community-based study. *J Neurosurg* 83(3): 426-429, 1995
62. Shue I, Arima H, Hankey GJ, Anderson CS; ACROSS Group: Modifiable lifestyle behaviours account for most cases of subarachnoid haemorrhage: A population-based case-control study in Australasia. *J Neurol Sci* 313: 92-94, 2012
63. Shojima M, Morita A, Nakatomi H, Tominari S: Size is the most important predictor of aneurysm rupture among multiple cerebral aneurysms: Post hoc subgroup analysis of unruptured cerebral aneurysm study Japan. *Neurosurgery* 2017 Jun 20. doi: 10.1093/neuros/nyx307. [Epub ahead of print]
64. Sonobe M, Yamazaki T, Yonekura M, Kikuchi H: Small unruptured intracranial aneurysm verification study: SUAVE study, Japan. *Stroke* 41: 1969-1977, 2010
65. Thompson BG, Brown RD Jr, Amin-Hanjani S, Broderick JP, Cockcroft KM, Connolly ES Jr, Duckwiler GR, Harris CC, Howard VJ, Johnston SC, Meyers PM, Molyneux A, Ogilvy CS, Ringer AJ, Torner J; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and Council on Epidemiology and Prevention; American Heart Association; American Stroke Association: Guidelines for the management of patients with unruptured intracranial aneurysms: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 46(8): 2368-2400, 2015
66. Tsutsumi K, Ueki K, Morita A, Usui M, Kirino T: Risk of aneurysm recurrence in patients with clipped cerebral aneurysms: Results of long-term follow-up angiography. *Stroke* 32(5): 1191-1194, 2001
67. Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, Vincent AJ, Hofman A, Krestin GP, Niessen WJ, Breteler MM, van der Lugt A: Incidental findings on brain MRI in the general population. *N Engl J Med* 357: 1821-1828, 2007
68. Wardlaw JM, White PM: The detection and management of unruptured intracranial aneurysms. *Brain* 123(pt 2): 205-221, 2000
69. Wiebers DO, Whisnant JP, O'Fallon WM: The natural history of unruptured intracranial aneurysms. *N Engl J Med* 304: 696-698, 1981
70. Wiebers DO, Whisnant JP, Sundt TM Jr, O'Fallon WM: The significance of unruptured intracranial saccular aneurysms. *J Neurosurg* 66: 23-29, 1987
71. Winn H: Section overview: Unruptured aneurysms. *J Neurosurg* 96: 1-2, 2002
72. Winn HR, Jane JA Sr, Taylor J, Kaiser D, Britz GW: Prevalence of asymptomatic incidental aneurysms: Review of 4568 arteriograms. *J Neurosurg* 96: 43-49, 2002