

## Derleme

# AVM'de Kanama Riskini Artıran Faktörler ve Anevrizma Birlikteliği Bakış Açısı ve Risk Artışı

## Factors that Increase the Risk of Bleeding in AVM and AVM and Aneurysm Coexistence and Risk Increase

Özhan Merzuk UÇKUN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Numune Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Ankara, Türkiye

## ÖZ

Arteriyovenöz malformasyonlar (AVM'ler), displastik dilate olmuş arterler ve venlerin oluşturduğu kapiller yatak ve arada nöral parankim içermeyen arteriel kanın direkt drene edici venlere boşaldığı anormal damarlardan oluşur. Bir AVM'nin en sık görülen klinik durumu intraserebral kanamadır. Enflamatuvar sitokin IL6'daki bir polimorfizm, beyin AVM'sinin İSK riskiyle ilişkili bulunmuştur. AVM'lerin doğal seyri yıllık %2-4 kanama riskini içerir. Serebellar ve pial beyin sapı AVM'leri supratentoryal AVM'lere kıyasla daha yüksek kanama riski taşıdığı görülmektedir. AVM'lerin anevrizmalarla ilişkisinin prevalansı % 2,7- 22,7 arasında değişmektedir. AVM ve anevrizma birlikte olan hastalarda kanama riskini 1 yılda % 7 iken, sadece AVM'si olanlarda % 3 olarak bulunmuştur. Küçük çaplı AVM'lerin kanama riski daha yüksek bulunmuştur. Tek bir drenaj damarına sahip AVM'lerin bazı çalışmalarda daha yüksek kanama riski altında olduğu bulunmuştur. Tüm AVM'lerin, kanamış olsun veya olmasın, semptomlara neden olsun veya olmasın tedavisi planlanırken, hastanın yaşı ve genel sağlığını doğrudan etkileyecek tedavi riski ile gelecekteki kanama veya progresif engellilik riski arasındaki dengeye dayanmalıdır.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Anevrizma, Arteriyovenöz malformasyon, Kanama

## ABSTRACT

Arteriovenous malformations (AVMs), dysplastic dilated arteries and veins are composed of capillary beds, occasional neural parenchyma-free and abnormal vessels in which the arterial blood is discharged into the draining veins. The most common clinical condition of an AVM is intracerebral hemorrhage. A polymorphism in the inflammatory cytokine IL6 was associated with an ICH risk of brain AVM. The natural course of AVMs involves a 2-4% annual bleeding risk. Cerebellar and pial brainstem AVMs have a higher risk of bleeding than supratentorial AVMs. The prevalence of the relationship between AVMs and aneurysm varies between 2.7 and 22.7%. In patients with AVM and aneurysm, the risk of bleeding was 7% in 1 year and 3% in those with AVM. There was a higher risk of bleeding in small-scale AVMs. AVMs with a single drainage vessel were found to be at higher risk of bleeding in some studies. All AVMs should be based on a balance between the risk of treatment that directly affects the patient's age and general health, and the risk of future bleeding or progressive disability when planning treatment, whether bleeding or not.

**KEYWORDS:** Aneurysm, Arteriovenous malformation, Bleeding



Yazışma adresi: Özhan Merzuk UÇKUN

E-posta: ozhanmerzuk@gmail.com

## ■ GİRİŞ

Ateriyovenöz malformasyonlar (AVM'ler), displastik dilate olmuş arterler ve venlerin oluşturduğu kapiller yatak ve arada nöral parankim içermeyen, arteriel kanın direkt drene edici venlere boşaldığı, anormal damarlardan oluşur (23,27). Neredeyse tüm AVM'lerin doğuştan olduğu düşünülmektedir. AVM'ler en fazla serebral hemisferlerde olmak üzere tüm SSS'de görülebilmektedir. Serebral AVM'ler %70-93 oranında supratentoryal yerleşimlidir (1,5,10). Bir AVM'nin en sık görülen klinik durumu intraserebral kanamadır (ISK). ISK'dan sonra nöbet en sık görülen ikinci bulgudur.

Kanamamış AVM'leri yönetirken, bu vasküler malformasyonların doğal seyrini anlamak önemlidir. AVM'lerin tedavisi oldukça bireyseldir. Bu benzersiz problemlerle uğraşırken izlenecek evrensel bir algoritma veya protokol yoktur (3).

## ■ EMBRİYOLOJİSİ VE GENETİK

Beyin AVM'leri, yaşamın 4. ve 8. haftaları arasında geç dönem safhalarında gelişen doğuştan lezyonlardır. Lezyon, araya giren bir kılcal yatak olmadan, arter içi giriş ile venöz çıkışı arasındaki sürekli bağlantılardan oluşur (11). Beyin AVM hastalarının interlökin (IL) 6-174G alel için homozigot olan hastalarda, IL6-174C taşıyıcılardan daha fazla intraserebral kanama riski taşıdığı saptanmıştır. Enflamatuvar sitokin IL6'daki bir polimorfizm, beyin AVM'sinin intraserebral kanama riskiyle ilişkili bulunmuştur. Beyin AVM nidus içindeki endotel hücreleri tarafından lokal IL6 salınımı, buna bağlı matris metaloproteazlarının salınımı ve aktivasyonunu uyararak vasküler duvarda yapısal hasara katkıda bulunabilir (3).

### AVM'nin Doğal Seyri

AVM'lerin doğal seyri yıllık %2-4 kanama riskini içerir. Mortalite oranı %1, majör morbidite ve mortalite oranlarının birlikte yıllık insidansları ise %2,7 olarak belirlenmiştir (11,32). Hastalar genellikle 20 ila 40 yaşları arasında kanama, nöbet, nörolojik bozukluklar ve / veya baş ağrısı ile ortaya çıkarlar. Yapılan çalışmalarda kanama riski açısından AVM'lerin doğal seyirleri değerlendirilmiş ve daha önce kanama öyküsü olmayan 168

hastanın takibinde, hastaların % 18'inde ortalama 8,2 yıllık takip süresinde kanama geliştiği izlenmiştir (7). Yıllık kanama oranı %2,2 bulunmuştur. Graf ve ark.nın rapor ettiği bir diğer çalışmada, 1 yılda kanama riski %2, 5 yılda %14 ve 10 yılda %31 olarak bulunmuştur (13). Retrospektif bir başka çalışmada ortalama 10,4 yıl izlenen AVM'li 217 hastanın, yıllık %3,4'lük kanama oranını vermiştir (8). Ondra ve ark. tarafından yapılan önemli bir çalışmada, semptomatik AVM'leri olan ve ortalama 23,7 yıl boyunca takip edilen 160 hastanın AVM'lerin doğal seyirlerini ortaya koymuşlar (28). Çalışmadaki ortalama yaş 33 idi. Birinci yıl sonunda kanamanın gerçekleşme riski yılda ortalama %4 ve takip süresi ortalama 7,7 yıl olarak bulunmuşlar. Yıllık morbidite oranı %1,7 ve mortalite oranı %1 olarak tespit etmişler.

AVM'lerin doğal seyrine dair prospektif bir başka çalışmada, yıllık %2,2 kanama hızı bulunmuştur. Bununla birlikte, bu 139 hasta grubunun izlemi ortalama sadece 1 yıl gibi kısa süreli olmuştur (22).

Intraserebral kanama ile başvuran hastalar, ilk kanamayı izleyen 6 ay boyunca %6- %7 kanama riski taşımaktadır; ancak bundan sonra kanama riski hiç kanamayan hastalarla aynı bulunmuştur (%3-4/ yıl) (13,14,28). Tablo I, AVM'lerin doğal tarihi üzerine önceden yayınlanmış çalışmaları özetlemektedir.

Bir AVM'nin doğal seyirde kanama riskini tahmin etmek, klinik kararda cerrahi riski tahmin etmek kadar önemlidir. Konservatif ve cerrahi seçenekleri karşılaştırırken tedavi edilmemiş AVM'lerin hemorajik davranışının doğru anlaşılması önemlidir.

Finlandiya'da 33 yıllık bir takip süre içinde 160 AVM hastası ameliyat edilmeden prospektif olarak gözlenmiş ve ülkenin AVM hastalarının % 90'ından fazlasını içeren bir popülasyonda, %71'i kanama, %24'ü kanama olmaksızın nöbet, diğerlerinde (%5); baş ağrısı, asemptomatik bulgular veya nörolojik şikayetler dahil diğer semptomlar saptandı. Ortalama AVM kanaması oranı, başvurudan bağımsız olarak %4 ve ortalama 24 yıllık sürekli takip altındaydılar. Ölüm oranı yıllık %1 ve kombine majör morbidite / mortalite oranı yıllık %2,7 idi. 10 milyon nüfuslu New York Adaları AVM Kanama Çalışması bir başka araştırmada, kanama insidansının 0,42 / 100.000 kişi-yıl

**Tablo I:** AVM'lerin Doğal Tarihi Üzerine Önceden Yayınlanmış Çalışmalar

	Çalışma tipi	Hasta sayısı	Ort. takip süresi (yıl)	Kanamama oranı (yıllık)
Graf ve ark. (1983) (13)	Retrospektif	164	4.8	Kanamama olmayan hasta %2-3, hemorajik hasta ilk yıl %6, sonra %2
Crawford ve ark. (1986) (8)	Retrospektif	217	10.4	Kanamama olmaksızın %2, kümülatif risk 10 yılda %36, Hemorajik olmayan hasta %17
Brown ve ark. (1988) (5)	Retrospektif	168	8.2	%2,2
Ondra ve ark. (1990) (28)	Retrospektif	160	23.7	%4 genel; Kanamalı hastalarda %3,9; %4,3 nöbet; Diğer semptomlarla %3,9
Mast ve ark. (1997) (22)	Retrospektif	281	1.0	Kanamama olmayan hastalarda %2,2; kanamalı hastalarda %17,8
Halim ve ark. (2004) (14)	Retrospektif	790	4.0	İlk yıl için %7, ardından %3

olduğu 1,21 / 100.000 kişi-yıl bir AVM tespit oranı bulmuşlardır. Kuzey Manhattan İnme Çalışması, ilk AVM kanama insidansının 0,55 / 100.000 kişi yılı olduğunu buldu. Kuzey Kaliforniya'da tanımlanmış bir popülasyondaki çalışmalardan da benzer tahminler elde edildi. Bu çalışmalar AVM'nin doğal öyküsünü etkileyen klinik ve anatomik faktörler hakkında fikir vermektedir. Kolombiya AVM Databank'tan elde edilen veriler, derin beyin konumunun, sadece derin venöz drenajın ve AVM kanaması oluşumunun, yeni kanama riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu göstermiştir. AVM ile ilişkili anevrizma varlığının kanama riskini artırdığı bulunmuştur. İntranidal anevrizması olan hastalar için 2,28, besleyici arter anevrizması olan hastalar için 1,88 kat daha fazla kanama riski bulunmuştur. Stapf ve ark. ayrıca Willis poligonundan en az iki arter tarafından beslenen border-zone AVM'lerin kanama riskinin daha az olduğunu bulmuşlar (sırasıyla %27 ve %60) (12). 705 AVM hastasına dayanan bir çalışmada Nataf ve ark., kanama riski ile ilişkili benzer anjiyografik faktörler tanımlamışlar: venöz göllenme, venöz darlık, venöz reflü, derin ven drenajı ve intra veya juxta-nidal anevrizmalarda kanama riskini yüksek bulmuşlar (26). Bu çalışmalara rağmen, tedavi edilmemiş AVM'nin kanama riski basit bir formülle tahmin edilmiştir. Bu formüsel yaklaşım tahmini bir ömür boyu kanama riski sunar, ancak pratik başvuru aracı değildir. Basitleştirilmiş formüller daha pratik ve popülerdir: Kanama riski = 105 - Hasta yaşı. Altta yatan AVM'lerin ve AVM kanama biyolojisinin açıklığa kavuşturulması nedeniyle, bu sistem muhtemelen yukarıda tartışılan klinik ve anatomik faktörleri, aynı zamanda bir AVM nidus içindeki devam eden enflamasyonu ve anjiyogenezi etkileyen genetik ve hemodinamik faktörleri içermektedir. AVM hemodinamik çalışmaları önemli potansiyel risk sınıflandırma araçları sağlamıştır, ancak daha fazla gelişmeye ihtiyaç duymaktadır. İnnaviz olmayan manyetik rezonans veya belki de diğer tomografik yöntemlerin rutin kullanım için en büyük potansiyeli sunması muhtemeldir (20).

## ■ AVM İLE İLGİLİ FAKTÖRLER

Tedaviye karar verme açısından en önemli hususlardan biri AVM'nin kendisidir. Nidusun yeri, büyüklüğü ve konfigürasyonu (kompakt ve dağınık); besleyici ve boşaltıcı damarlarının yapısı ve yerleşim yeri, ayrıca anevrizma varlığı, direkt arteriyovenöz fistül, stenoz veya venöz drenaj sisteminin tam tıkanması gibi eşlik eden anomaliler durumunda, yalnızca AVM'nin cerrahi olarak eksize edilme riski değil, aynı zamanda tedavi edilmediğinde oluşabilecek riskler hesaplamaya yardımcı olmaktadır. Beyin cerrahının cerrahi riski tahmin etmesine yardımcı olmak için, Luessenhop ve Gennarelli'nin önerdiği sınıflandırmadan başlayarak bir dizi sınıflandırma geliştirilmiştir (21). Diğer sınıflandırmalar önerilmiş olmasına rağmen, (21,29) bugün en yaygın kullanılanı Spetzler ve Martin tarafından önerilmiştir (Tablo II) (30). Bu sınıflandırma, AVM'nin beyinin derin kısımlarına lokalize veya uzandığını gösteren objektif bir gösterge olan derin drenaja sahip olmasının yanı sıra, AVM'nin boyutunu ve yerini dikkate alarak cerrahi risk tahminini basitleştirmektedir. Her ne kadar Spetzler ve Martin sınıflaması yaygın olarak kullanılmış ve birçok deneyimli cerrah tarafından çok faydalı olduğu doğrulanmış olmasına rağmen, bu sınıflandırmaya dahil olmayan önemli faktörleri akılda tutmalıyız.

**Tablo II:** Spetzler Martin Sınıflaması

Boyut	Puan
Küçük (<3 cm)	1
Orta (3-6 cm)	2
Büyük (6 cm<)	3
<b>Kritik yerleşim*</b>	
Evet	1
Hayır	0
<b>Derin venöz drenaj</b>	
Var	1
Yok	0

\*Sensoriyomotor korteks, primer görme alanı, konuşma merkezi, hipotalamus, talamus, internal kapsül, beyin sapı, serebellar pedikül, serebellar çekirdekler.

Bu faktörler arasında arteriyel besleyiciler (yüzeysel ve derin perfora), venöz drenajın anormallikleri (örneğin; arteriyelize venöz drenaj, AVM'ye erişim elde etmeyi zorlaştırabilir ve tehlikeli hale getirebilir), nidusun yapısı (kompakt ve dağınık), besleyici arterlerlerinde anevrizmanın varlığı ve çok önemlisi prosedürü uygulayacak olan beyin cerrahının deneyimleri gibi faktörlerdir.

## ■ AVM LOKALİZASYONU İLE İLGİLİ FAKTÖRLER

Serebellar ve pial beyin sapı AVM'leri cerrahi rezeksiyon için güçlü bir şekilde göz önüne alınmalıdır. Çünkü bu bölgelerdeki AVM'lerin supratentoryal AVM'lere kıyasla daha yüksek kanama riski taşıdığı görülmektedir; bunun yanısıra bu bölgelerin ameliyatı da daha zordur (33). Bazal ganglionlar ve talamik AVM'lerin cerrahi eksizeyonu için de durum aynıdır, çünkü bu lokalizasyondaki AVM'ler göz önüne alındığında, ortalama %9,8 yıllık kanama oranı taşırlar (9). Ek olarak, bu hemorajilerle ilişkili morbidite oranı da önemlidir; %85,5'i hemiparezi veya hemiplejisi ile prezente olmaktadır.

## ■ AVM'NİN BOYUTU İLE İLGİLİ FAKTÖRLER

Yapılan çalışmalarda, küçük çaplı AVM'lerin kanama riski daha yüksek bulunmuştur. Spetzler ve Martin (31) küçük ve büyük AVM'lerde besleyici arter basınçlarını karşılaştırmışlardır. Küçük AVM'lerde daha yüksek besleyici arter basınçları bulunmuşlar ve küçük AVM'lerin büyük olanlardan daha sık kanadıklarını belirtmişlerdir. Aynı çalışmanın devamı niteliğinde yapılan daha yeni bir çalışma da, tanım olarak büyük AVM'ler olan evre IV ve V AVM'ler için yılda %1,5 oranında kanama riskini hesaplamıştır (15). Bununla birlikte, küçük AVM'lerin büyük olanlardan daha sık kanamaları sorusu tartışılmaya devam etmektedir.

## ■ DRENAJ VENİ

Derin drenajın AVM'den kanama için önemli bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Nataf ve ark. AVM'lerde kanama

riski ile derin drenaj sıklığı arasında güçlü bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir (26). Tek bir drenaj damarına sahip AVM'lerin bazı çalışmalarda daha yüksek risk altında olduğu bulunmuştur (2,25). Bu durum tek bir venöz drenajın yüksek bir hemodinamik aşırı yüklenme ve nihayetinde kanama riskine yol açtığı gerçeği ile açıklanabilir. Stenoz veya kıvrılma nedeniyle venöz drenajda bozulma da kanama riskini artırabilir (24).

## ■ ANEVİRİZMA AVM BİRLİKTELİĞİ

AVM'lerin anevrizmalarla ilişkisinin prevalansı %2,7-22,7 arasında değişmektedir. Bu durum daha yüksek kanama riski ile ilişkili gibi görünmektedir (18). Brown ve ark. kanamamış 91 AVM hastaları üzerinde çalışmışlardır (6). Bunların arasında 16 hastada, 26 sakküler intrakraniyal anevrizma saptamışlardır. AVM ve anevrizma birliktelikte olan hastalarda kanama riskini 1 yılda %7 iken, sadece AVM'si olanlarda %3 olarak bulmuşlar. Beşinci yılda, risk yılda %7 olarak kalırken, anevrizmalarla ilişkisi olmayan bir AVM'li hastalarda yılda %1,7'ye düşmüştür. 26 anevrizmanın %96'sı AVM'nin arter besleyicisine yerleşik olarak saptanmıştır. Büyük kompleks AVM'lerde oldukça yaygın olan intranidal arter veya venöz anevrizmaların önemi bilinmemektedir, ancak bu bulgunun kanama riskini artırma ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (34). AVM ile ilişkili anevrizmalar genellikle Willis poligonundan uzaktadır ve cerrahi olarak erişilmesi zordur. Ek olarak, AVM nidusuna veya venöz drenaj damarlarına yakın olan anevrizmaların endovasküler yolla tedavisi, kompleksi kliplene tedavisinden daha basittir. Hastanın intraserebral kanamadan ziyade subaraknoid kanama ile ortaya çıkması durumunda, anevrizma genellikle kanamadan sorumlu olan lezyondur ve yalnızca anevrizmanın tedavisini gerektirebilir. İntranidal anevrizmalara sahip bazı kanamış AVM'lerle, intranidal anevrizmanın endovasküler tedavisi, AVM'yi tedavi etmeme kararı alındığında faydalı olabilir. Yine, tipik olarak yüksek cerrahi riskleri olan yüksek dereceli AVM'ler olan durumlarda, embolizasyon yeniden kanama riskini azaltabilir (20).

## ■ TARTIŞMA

Beyin AVM'si olan bir hastanın yönetimi komplike bir durum olmaya devam etmektedir. Majör kanama, progresif nörolojik bozulma, yetersiz şekilde kontrol edilen nöbetler, inatçı baş ağrısı veya venöz restrüktif hastalık ile başvuran AVM'li hastalar, cerrahi eksizyon riski nispeten yüksek olsa bile cerrahi rezeksiyon için kuvvetle düşünülmelidir (8).

AVM rezeksiyonu, inatçı nöbet geçiren hastalarda veya nadir durumlarda inatçı baş ağrısında kuvvetle düşünülmelidir, çünkü bu semptomlar günlük yaşam aktivitelerine engel olmaktadır. AVM'nin nidusundan venöz boşaltıcıların oklüzyonu ile intranidal hemodinamik değişmeye başlar: akut bir şekilde, AVM'nin farklı bölümlerinde basınç yükselmeye başlar ve bu durumda kronik süreçteki bir AVM kanayabilir. AVM'leri barındıran hastalar için en iyi yönetim yolunu belirleme konusunda karar verme, hastanın yaşı, genel sağlık ve klinik durumu, mesleği ve yaşam tarzı gibi faktörler dikkate alınmalıdır (16,17). Hastanın yaşı, hastanın yaşam beklentisinin geri kalanı boyunca AVM rüptürünün kümülatif riskini belirlemede önemlidir. Yıllık kanama oranının %2 ila %4 ve ortalama yaşam ömrünün 70 yıl

olduğu varsayıldığında, AVM rüptürünün kümülatif riski (yüzde olarak) aşağıdaki formülle tahmin edilebilir: 105- hastanın yaşı (4,19). Dolayısıyla, daha genç hastalarda cerrahi tedavi için daha agresif bir yaklaşım gerekebilir, çünkü kümülatif kanama riski çok yüksektir. Ek olarak, genç yaşta meydana gelen nörolojik defisit genellikle daha iyi tolere edilebilir ve iyileşme şansı daha yüksektir. Hastanın genel sağlığı önemlidir, bu yüzden ciddi ko-morbid koşulları olan bir hastaya cerrahi tedavi seçeneği önerilmeyebilir.

## ■ SONUÇ

Tüm AVM'lerin, kanamış olsun veya olmasın, semptomlara neden olsun veya olmasın tedavisi planlanırken, hastanın yaşı ve genel sağlığını doğrudan etkileyecek tedavi riski ile gelecekteki kanama veya progresif engellilik riski arasındaki dengeye dayanmalıdır (17).

## ■ KAYNAKLAR

1. Abad M, Alvarez F, Manrique M, et al: Cerebral AVMs: Comparative results of surgical and conservative treatment in 112 cases. *J Neurosurg* 27: 203-210,1983
2. Albert P, Saldago H, Poloina M, Trujillo F, Ponce de Leon A, Durand F: A study on the venous drainage of 150 cerebral arteriovenous malformations as related to haemorrhagic risks and size of the lesion. *Acta Neurochir* 103:30-34, 1990
3. Baskaya MK, Jea A, Heros RC, Javahary R, Sultan A: Cerebral arteriovenous malformations. *Clinical Neurosurgery* 53:114-144, 2006
4. Brown RD Jr: Simple risk predictions for arteriovenous malformation hemorrhage. *Neurosurgery* 46(4):1024, 2000
5. Brown RD, Wiebers DO, Farber G, et al: The natural history of unruptured intracranial AVM. *J Neurosurg* 68: 352-357,1988
6. Brown RD, Weibers DO, Forbes GS: Unruptured intracranial aneurysms and arteriovenous malformations: Frequency of intracranial hemorrhage and relationship of lesions. *J Neurosurg* 73:859-863, 1990
7. Brown RD Jr, Weiber DO, Torner JC, O'Fallon WM: Incidence and prevalence of intracranial vascular malformations in Olmsted County, Minnesota, 1965 to 1992. *Neurology* 46:949-952, 1996
8. Crawford PM, West CR, Chadwick DW, Shaw MDM: Arteriovenous malformations of the brain: The natural history in unoperated patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49:1-10, 1986
9. Fleetwood IG, Marcellus ML, Levy RP, Marks MP, Steinberg GK: Deep arteriovenous malformations of the basal ganglia and thalamus: Natural history. *J Neurosurg* 98:747-750, 2003
10. Forster DMC, Steiner L, Hakanson S: Arteriovenous malformations of the brain, A long term elinical study. *J Neurosurg* 37: 562-570,1972
11. Friedman WA, Blatt DL, Bova FJ, Buatti JM, Mendenhall WM, Kubis PS: The risk of hemorrhage after radiosurgery for arteriovenous molformotions. *J Neurosurg* 84: 912-919, 1996
12. Garretson HD: Intracranial arteriovenous malformations. In: Wilkins RH, Rengachary SS (eds), *Neurosurgery*. New York: McGraw-Hill, 1985:2433-2442

13. Graf CJ, Perret GE, Torner JC: Bleeding from cerebral arteriovenous malformations as part of their natural history. *J Neurosurg* 58:331–337, 1983
14. Halim AX, Johnston SC, Singh V, McCulloch CE, Bennett JP, Achrol AS, Sidney S, Young WL: Longitudinal risk of intracranial hemorrhage in patients with arteriovenous malformation of the brain within a defined population. *Stroke* 35:1697–1702, 2004
15. Hamilton MG, Spetzler RF: The prospective application of a grading system for arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 34:2–7, 1994
16. Heros RC, Morcos J, Korosue K: Arteriovenous malformations of the brain: Surgical management. *Clin Neurosurg* 40:139–173, 1993
17. Heros RC, Tu Y-K: Is surgical therapy needed for unruptured arteriovenous malformations? *Neurology* 37:279–286, 1987
18. Kim EJ, Halim AX, Dowd CF, Lawton MT, Singh V, Bennett J, Young WL: The relationship of coexisting extracranial aneurysms to intracranial hemorrhage in patients harboring brain arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 54:1349–1357, 2004
19. Kondziolka D, McLaughlin MR, Kestle JR: Simple risk predictions for arteriovenous malformation hemorrhage. *Neurosurgery* 37:851–855, 1995
20. Lawton MT: Seven AVMs Tenets and Techniques for Resection. Section III, 2014:307–313
21. Luessenhop AJ, Gennarelli TA: Anatomical grading of supratentorial arteriovenous malformations for determining operability. *Neurosurgery* 1:30–35, 1977
22. Mast H, Young WL, Koennecke HC, Sciacca RR, Osipov A, Pile-Spellman J, Hachein-Bey L, Duong H, Stein BM, Mohr JP: Risk of spontaneous hemorrhage after diagnosis of cerebral arteriovenous malformation. *Lancet* 350:1065–1068, 1997
23. McCormick WF: The pathology of vascular (“arteriovenous”) malformations. *J Neurosurg* 24: 807–816, 1966
24. Miyasaka Y, Yada K, Ohwada T, Kitahara T, Kurata A, Irikura K: An analysis of the venous drainage system as a factor in hemorrhage from arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 76:239–243, 1992
25. Nataf F, Ghossoub M, Schlienger M, Moussa R, Meder JF, Roux FX: Bleeding after radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 55:298–305, 2004
26. Nataf F, Meder JF, Roux FX: Angioarchitecture associated with haemorrhage in cerebral arteriovenous malformations: A prognostic statistical model. *Neuroradiology* 39:52–58, 1997
27. Oğul E: Klinik Nöroloji. Güneş Kitabevi, 2002:44–45
28. Ondra SL, Troupp H, George ED, Schwab K: The natural history of symptomatic arteriovenous malformations of the brain: A 24 year follow-up assessment. *J Neurosurg* 73:387–391, 1990
29. Pellettieri L, Carlsson CA, Grevsten S, Norlen G, Uhlemann C: Surgical versus conservative treatment of intracranial arteriovenous malformations: A study in surgical decision-making. *Acta Neurochir Suppl* 29:1–86, 1979
30. Spetzler RF, Hargraves RW, McCormick PW, Zambrowski JM, Flom RA, Zimmerman RS: Relationship of perfusion pressure and size to risk of hemorrhage from arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 76:918–923, 1992
31. Spetzler RF, Martin NA: A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 65:476–483, 1986
32. Steiner L, Lindquist C, Adler JR, Tomer JC, Alves W, Steiner M: Clinical outcome of radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 77: 1–8, 1992
33. Tew JM Jr, Lewis AI: Honored guest presentation: Management strategies for the treatment of intracranial arteriovenous malformations. *Clin Neurosurg* 46:267–284, 2000
34. Turjman F, Massoud TF, Vinuela F, Sayre JW, Gugliemi G, Duckwiler G: Correlation of the angioarchitectural features of cerebral arteriovenous malformations with clinical presentation of hemorrhage. *Neurosurgery* 37:856–860, 1995